

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Jouets et équipements en matière plastique destinés aux enfants de moins de trois ans

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Août 2016

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Jouets et équipements en matière plastique destinés aux enfants de moins de trois ans

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Août 2016

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 23 août 2016

AVIS

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

relatif aux « Jouets et équipements pour enfants en matière plastique destinés aux enfants de moins de 3 ans »¹

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 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 rendus publics.

L'Anses s'est auto-saisie le 6 septembre 2013 pour la réalisation de l'expertise suivante : Jouets et équipements pour enfants en matière plastique destinés aux enfants de moins de 3 ans.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'exposition à de multiples substances chimiques présentes dans des produits de consommation, pendant les périodes critiques du développement de l'enfant (*in utero*, périnatal, *etc.*), est évoquée parmi les hypothèses permettant d'expliquer l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies telles que l'obésité, les troubles neuro-développementaux, des effets sur l'appareil reproducteur, *etc.* Les enfants, et en particulier ceux âgés de moins de 36 mois, constituent une population spécifique particulièrement vulnérable. En effet depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte, l'enfant subit des transformations physiologiques importantes, susceptibles de moduler la toxicocinétique des substances chimiques, et est relativement « plus exposé » que l'adulte à de nombreuses substances chimiques, si l'on considère le rapport entre l'exposition et le poids corporel.

¹ Annule et remplace l'avis du 15 juin 2016. Voir annexe 1.

Plusieurs études fondées sur l'observation du comportement des enfants de 0 à 36 mois montrent que le plastique est le matériau le plus couramment mis en bouche, suivi par les textiles. De plus, les jouets en matière plastique représentent la majorité des jouets achetés en France. L'auto-saisine s'est ainsi intéressée principalement aux jouets et équipements pour enfants en matière plastique destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

Sur la base de ces éléments et considérant les actions 17 et 20 du Plan national santé environnement 2009-2013 (PNSE 2²), l'Anses s'est auto-saisie en vue d'évaluer les risques sanitaires liés aux substances chimiques présentes dans des jouets et des équipements pour enfants en matière plastique destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

Un état des lieux des travaux postérieurs à la Directive 2009/48/CE (2009-2015), de la réglementation et une étude de filières ont été effectués pour tous les types de jouets et équipements pour enfants.

Des essais de composition et de migration, commandités par l'Anses, ont été réalisés sur des jouets et équipements pour enfants en matière plastique destinés aux enfants de moins de 3 ans, afin de rechercher des plastifiants (phtalates et substituts³). Puis, une étude de filières et une évaluation quantitative des risques sanitaires ont été réalisées sur les phtalates et leurs substituts retrouvés dans ces essais. Plusieurs études fondées sur l'observation du comportement de mise en bouche chez les enfants de 0 à 36 mois confirment que les enfants, au cours de cette période, portent à la bouche une grande diversité d'objets. Ainsi, l'évaluation de risques sanitaires a porté sur l'étude de migration dans la salive suite à la mise en bouche des jouets.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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'expertise a relevé du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » jusqu'en décembre 2013, puis a été confiée au CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation ». L'Anses a confié l'expertise à plusieurs rapporteurs, par ailleurs membres des CES cités ci-dessus et groupes de travail (GT « Évaluation des Substances et Procédés soumis à Autorisation en alimentation humaine ») en fonction de leurs champs de compétences. Les travaux ont été présentés à ces deux CES, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, entre le 21 février 2013 et le 25 mars 2016. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » réuni le 25 mars 2016.

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).

Afin de recueillir l'avis des différentes parties prenantes, une série d'auditions a été réalisée entre mai 2013 et février 2014 auprès d'associations de consommateurs (Institut national de la consommation, Union fédérale des consommateurs, *Women in Europe for a common future*), d'industriels (Fédération des entreprises du jouet et de la puériculture, Fédération des entreprises

² PNSE 2 - Action 17 : Réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes ou en âge de procréer aux substances les plus dangereuses. Réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux substances préoccupantes.

Action 20 : Améliorer la prise en compte de la sensibilité particulière des enfants, des femmes enceintes ou en âge de procréer dans l'expertise des risques.

³ Toute substance qui joue un rôle technologique similaire à celui des phtalates dans les matériaux.

du commerce et de la distribution) et de l'administration publique (Commission de sécurité des consommateurs, SQUALPI⁴).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES LIES AUX ARTICLES ET PRODUITS DE CONSOMMATION »

Sont considérés comme des **jouets**, les produits conçus pour être utilisés, exclusivement ou non, à des fins de jeu par des enfants de moins de quatorze ans ou destinés à cet effet, au sens du décret 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets, transposant la directive 2009/48/CE⁵. Cette dernière stipule que les fabricants de jouets doivent procéder à une analyse des dangers de natures chimie, physique, électrique, des risques d'inflammabilité, de radioactivité, et en matière d'hygiène, ainsi qu'à une évaluation de l'exposition potentielle à ces dangers. En termes de sécurité vis-à-vis des dangers de nature chimie, la directive interdit l'utilisation de substances CMR de catégorie 1A, 1B ou 2 dans les jouets ou les parties structurellement distinctes, sauf si elles répondent à plusieurs critères tels que, l'inaccessibilité des substances même par inhalation, des concentrations inférieures à un certain seuil, etc.

Le marché du jouet européen est le plus important au monde. Il connaît une progression depuis ces dernières années d'environ 3 à 6% par an, malgré un déclin en Europe du sud. Les catégories de jouets les plus vendues dans l'Union européenne (UE) sont les jouets dits préscolaires et premier âge, suivis des poupées, des jeux d'extérieurs et des jeux de société/puzzles (plus de la moitié des ventes dans l'UE). En France, les jouets les plus vendus en 2014, tous âges confondus, étaient les jeux de construction, les poupées, les jeux de société et puzzles, les jeux « premier âge » et de plein air. Compte tenu du périmètre de la saisine (jouets en matière plastique) et de la population visée (enfants de moins de 36 mois), les travaux ont porté sur les catégories de jouets suivantes : jouets premier âge, poupées et jeux de constructions.

Réglementairement, les **articles de puériculture** sont des produits destinés à assurer ou à faciliter l'assise, la toilette, le couchage, le transport, le déplacement et la protection physique des enfants de moins de quatre ans. Néanmoins, il convient de souligner que de nombreux produits considérés par le grand public comme des articles de puériculture ne le sont pas au sens de la réglementation (ex. anneau de dentition, sucettes, etc.). Ils ont été nommés « équipements pour enfants » dans le cadre de ces travaux.

■ Synthèse bibliographique des travaux relatifs aux jouets et équipements pour enfants

Plusieurs rapports méthodologiques relatifs à l'évaluation des risques chimiques liés à l'utilisation de jouets ont été identifiés. Le rapport de 2008 du RIVM⁶ intitulé « *Chemicals in toys : A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements* » constitue le rapport de référence qui a servi de point de départ à la rédaction de la Directive « Jouets » (2009/48/EC) (RIVM, 2008). Des points méthodologiques précis ont été également traités dans différents avis du SCHER⁷ (SCHER, 2010a et b, 2015).

⁴ Sous-direction de la qualité pour l'industrie et de la normalisation au sein du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique

⁵ Directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets

⁶ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement)

⁷ Scientific Committee on Health and Environmental Risks/ comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux

De nombreuses études sur les jouets ont déjà été réalisées par des organismes nationaux et internationaux sur les différents types de jouets afin d'évaluer l'exposition des enfants et de caractériser les risques sanitaires. Seuls les travaux postérieurs à la Directive 2009/48/CE ont ici été étudiés. La majorité de ces travaux a ainsi évalué l'exposition aux substances chimiques présentes dans les jouets *via* des essais de composition, de migration ou d'émission, réalisé des évaluations de risques sanitaires et préconisé la réduction de l'exposition *via* la création ou la diminution de seuils réglementaires de composition dans les matériaux. Peu de travaux récents ont été réalisés sur les articles de puériculture.

L'analyse de ces travaux a mis en évidence une grande diversité de types de jouets et d'équipements pour enfants. Leurs matériaux (plastiques durs/mous, bois, textiles, métaux, *etc.*) et les substances qui les composent varient beaucoup.

■ Substances évaluées dans les jouets et équipements pour enfants en matière plastique

Les experts ont choisi de s'intéresser à des substances chimiques qui sont ajoutées intentionnellement dans la composition des matériaux pour conférer certaines propriétés aux jouets et équipements pour enfants. Le choix a ainsi porté sur l'ajout de substances chimiques aux jouets en matière plastique. En effet, diverses substances sont présentes dans les formulations des matériaux constituant les différents jouets et articles de puériculture en matière plastique existants sur le marché. Sans prétendre à l'exhaustivité, il s'agit notamment des substances suivantes : phtalates et substituts, retardateurs de flamme, paraffines chlorées à chaîne courte, bisphénol A, métaux, *etc.*

Le PVC représente l'une des matières plastiques les plus utilisées dans le domaine des jouets. Les plastifiants les plus utilisés dans le PVC sont les phtalates. De ce fait, les **phtalates et leurs substituts ont été ciblés dans cette auto-saisine.**

Des essais de composition de phtalates et substituts dans un échantillon limité de jouets et d'équipements pour enfants (bavoirs, anneaux de dentition, sucettes), suivis d'essais de migration dans un simulant de salive ont été réalisés à la demande de l'Anses (DGCCRF, 2013 et 2014). Ces essais ont été réalisés uniquement sur des jouets neufs. Sur 31 jouets et équipements pour enfants testés, seuls les jouets en PVC contenaient des plastifiants, à l'exception d'un jouet en élastomère (ATBC). La présence de ces substances dans les équipements pour enfants n'a pas été mise en évidence. Parmi les plastifiants retrouvés, deux phtalates interdits (DEHP en tant que plastifiant principal associé au DINP dans un jouet acheté sur un marché et DEHP en faibles teneurs attribuées à sa présence en tant qu'impureté du DEHTP dans trois jouets) et certains de leurs substituts (ATBC, DEHTP, DINCH, DOIP, TXIB) ont été quantifiés. Par la suite, il a été montré que toutes les substances retrouvées ont migré dans un simulant de salive.

Le CES a décidé de conduire une évaluation des risques sanitaires pour les substances ayant été détectées dans les essais de composition et de migration réalisés par les laboratoires de la DGCCRF en 2013 et 2014. Il s'agit des substituts de phtalates suivants : le cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyl (DINCH), le téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHTP), le di-2-éthylhexyle isophtalate (DOIP), l'acétylcitrate de tributyle (ATBC) et le diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol (TXIB). Cette sélection des substances d'intérêt prend en compte les positions exprimées par des associations et de fédérations industrielles du secteur lors des auditions.

Le DEHP et le DINP n'ont pas été retenus pour l'ERS, leurs usages faisant l'objet de mesures de restriction dans les jouets et articles de puériculture au titre de l'application du règlement REACH⁸.

- **Evaluation de risques sanitaires liés à la mise en bouche de jouets en matière plastique contenant des substituts de phtalates : ATBC (CAS 77-90-7), DINCH (CAS 166412-78-8), DEHTP (CAS 6422-86-2), TXIB (CAS 6846-50-0), DOIP (CAS 137-89-3)**

- **Dangers**

L'ATBC présente une faible toxicité aiguë. Les données disponibles sur l'ATBC ne mettent pas en évidence d'irritation ou de sensibilisation cutanée, d'effet mutagène, cancérigène ou reprotoxique. L'ATBC ne présente pas d'activité œstrogénique ou androgénique. Cependant, il existe des doutes concernant l'activation de la voie du récepteur PXR qui pourraient altérer le métabolisme des hormones stéroïdiennes. Par conséquent, il n'est actuellement pas possible de conclure sur le caractère perturbateur endocrinien de l'ATBC car aucune donnée robuste n'est disponible sur d'éventuels effets tels que ceux portant sur la fonction thyroïdienne ou sur d'autres organes ou fonctions. Les études de toxicité subchronique et chronique mettent en évidence chez les rongeurs des effets :

- sur le poids corporel (diminution à 300 et 1 000 mg/kg/j),
- hépatiques (augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatique, hypertrophie hépatocellulaire et/ou nécrose cellulaire des hépatocytes à 1 000 mg/kg/j)
- rénaux (augmentation du poids des reins et variation de la composition urinaire à 1 000 mg/kg/j),
- modifications biochimiques (dès 300 mg/kg/j)
- hématologiques (dès 300 mg/kg/j) qui, selon les auteurs, ne seraient pas liés au traitement, ce qui reste à vérifier.

Les auteurs considèrent qu'un certain nombre d'effets constituent une réponse adaptative au métabolisme (hypertrophie hépatique, certaines modifications biochimiques, certains effets hématologiques). Les experts émettent des réserves sur ces conclusions des auteurs.

Le DINCH présente une faible toxicité aiguë. Il ne présente pas d'effet irritant cutané ou oculaire, ni d'effet sensibilisant. Les études subchroniques, chroniques et sur deux générations montrent des effets :

- hépatiques (augmentation du poids du foie, des concentrations sériques en γ GT et diminution des concentrations sériques de bilirubine),
- rénaux (augmentation du poids des reins),
- thyroïdiens (augmentation de la thyroïdostimuline (TSH) sérique, du poids de la thyroïde, d'hyperplasie/hypertrophie par prolifération des cellules folliculaires et une augmentation de l'incidence d'altération de la substance colloïde).

Les effets rénaux ont été considérés comme pertinents chez l'Homme par l'EFSA⁹ et le NICNAS¹⁰ (EFSA, 2006 ; NICNAS, 2008 et 2012).

Le DINCH n'induit pas d'effet sur la reproduction ou le développement (Anses, 2015a). Dans son analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) réalisée en application du règlement REACH, l'Anses conclut que le DINCH pourrait avoir une activité endocrinienne, au vu des

⁸ Le règlement REACH restreint l'utilisation de certains phtalates (DEHP, DBP, BBP) à des concentrations inférieures à 0,1% dans les jouets et articles de puériculture. Pour trois autres phtalates (DINP, DIDP, DNOP), cette restriction est applicable pour les jouets et articles de puériculture pouvant être mis à la bouche par les enfants (Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006, aujourd'hui inclus dans l'annexe XVII du règlement REACH).

⁹ European Food safety Agency/Agence européenne de sécurité des aliments

¹⁰ National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (Australie)

différents effets observés sur la thyroïde. Les données disponibles ne permettent pas par ailleurs de conclure pour ce qui concerne une éventuelle activité anti-androgénique (Anses, 2015a).

Le DINCH n'est pas génotoxique. Dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse sur deux ans chez le rat, seuls des adénomes thyroïdiens ont été observés et sont liés à un mode d'action du DINCH spécifique au rongeur. « L'Anses considère que les effets cancérogènes du DINCH sur la thyroïde chez le rat ne sont pas pertinents pour l'Homme. Il est à noter que ces effets n'ont pas été évalués dans d'autres espèces que le rat » (Anses, 2015a). Le DINCH n'est pas considéré comme cancérogène pour l'Homme.

Le **DEHTP** présente une faible toxicité aiguë par voie orale. Il présente un faible potentiel irritant cutané et oculaire. Il n'est pas considéré comme génotoxique et cancérogène.

Plusieurs études ont été réalisées par voie orale afin d'évaluer la toxicité du DEHTP chez le rat et la souris après une exposition répétée. Elles mettent en évidence des effets sur certains paramètres hématologiques (concentration d'hémoglobine, hémocrite, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), volume globulaire moyen (VGM)), sur le poids corporel (augmentation ou diminution), une augmentation du poids du foie et des effets oculaires avec une dégénérescence rétinienne de la couche nucléaire externe. Un NOAEL¹¹ de 1 500 ppm (79/102 mg/kg/j chez les mâles/femelles) peut être dérivé sur la base des effets oculaires (Deyo, 2008).

Dans le cadre d'un RMOA réalisé en application du règlement REACH, l'Anses a conclu qu'aucune toxicité pour la reproduction n'a été observée et qu'aucune alerte relative à un éventuel effet perturbateur endocrinien n'a été mise en évidence concernant le DEHTP (Anses, 2015b).

Le **TXIB** présente une faible toxicité par voie orale, respiratoire ou cutanée. Il est un faible irritant cutané chez le cobaye mais aucune irritation n'a été observée chez le lapin. Le TXIB ne présente pas d'effet sensibilisant cutané chez le cobaye ou chez l'Homme. Il ne présente pas d'effet irritant oculaire chez le lapin. Par voie respiratoire, le TXIB est considéré comme un irritant sensoriel (sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures).

Le TXIB n'est pas mutagène *in vitro*. Aucune donnée de génotoxicité *in vivo* ou de cancérogénicité n'est disponible. Les études subchroniques et chroniques mettent en évidence des effets sur le foie et les reins. Les effets hépatiques observés ne sont pas toujours cohérents entre les études et sont considérés par les auteurs comme adaptatifs dans deux études sur quatre (Astill *et al.*, 1972 ; Krasavage *et al.*, 1972). De plus, l'étude de Krasavage *et al.* (1972) a montré que les effets hépatiques (augmentation des ASAT¹², du poids relatif du foie et de l'activité des enzymes microsomales) étaient réversibles. Néanmoins, malgré les doutes sur le caractère néfaste de ces effets et leur réversibilité, ces effets sont considérés par le CES comme critique en considérant l'ensemble des études disponibles (LOAEL¹³ = 150 mg/kg pc/j).

Deux des trois études sur la reproduction et le développement, réalisées chez des rats, ont mis en évidence des effets sur la reproduction : diminution du nombre de sites d'implantation et du nombre de corps jaunes, diminution du poids total et de la taille des portées à 4 jours après la naissance et du nombre de petits en vie à la naissance pour l'étude de dépistage de la toxicité sur la reproduction et le développement avec une évaluation de la motilité des spermatozoïdes (NOAEL = 276/359 mg/kg pc/j chez les mâles/femelles) et une diminution du poids moyen des fœtus dans l'étude de développement prénatal (NOAEL = 343 mg/kg/j).

¹¹ NOAEL = No Observed Adverse Effect Level /Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé,

¹² Aspartate Amino Transférase

¹³ Lowest Observed Adverse Effect Level = Dose minimale entraînant un effet néfaste observé

Pour ce qui concerne le **DOIP**, aucune étude sur la toxicité n'a été identifiée. Néanmoins, certaines fiches de données de sécurité indiquent que le DOIP entraîne des effets reprotoxiques (proposition de classification 1B par le fabricant).

○ **Relation dose-réponse**

Pour chaque substance, une revue des valeurs toxicologiques de référence (VTR) ainsi que des doses critiques sélectionnées par des organismes nationaux, européens et internationaux, a été réalisée pour la voie orale. La sélection des VTR établies s'est fondée sur leur analyse en considérant la pertinence des choix réalisés (effet critique, étude clé, dose critique, facteurs d'incertitude) et la transparence de la construction de la VTR.

Dans le cadre de la présente évaluation des risques sanitaires, seuls les enfants de 0 à 3 ans sont spécifiquement ciblés. Les experts considèrent que les VTR s'appliquent à l'ensemble de la population quel que soit l'âge, y compris aux sous-groupes de la population tels que les enfants. S'il existe des données montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets de certaines substances, ces dernières doivent être prises en compte dans la construction de la VTR (Anses, 2016a). Le CES a analysé les VTR sélectionnées afin de vérifier qu'elles étaient applicables à ce sous-groupe d'âge spécifique. Pour ce faire, le CES a suivi l'approche retenue dans le cadre de l'étude alimentation totale infantile (EATi, 0-3 ans) (Anses, 2016b à paraître). Ainsi, le CES a passé en revue les données toxicologiques spécifiques aux enfants prises en considération dans l'établissement de chacune de ces VTR (études de toxicité périnatale et post-natale, études de toxicité développementale, de reproduction effectuées sur plusieurs générations, etc.). En cas d'absence de VTR, une sélection parmi les doses critiques existantes a été effectuée selon les mêmes critères. Les VTR ou les doses critiques retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : VTR et dose critique retenue pour l'évaluation des risques sanitaires et applicabilité aux enfants de moins de 3 ans

| Substance | VTR / dose critique retenue (source) | Effet critique (étude source) | Dose critique | Facteurs d'incertitude | Applicabilité aux enfants de 0 à 3 ans |
|--------------|--|--|---|---|--|
| ATBC | VTR = 1,0 mg/kg pc/j (EFSA, 2005) | Toxicité générale (effet modéré sur le poids corporel et sur quelques paramètres biochimiques) Etudes de 90 jours chez des rats avec une phase d'exposition <i>in utero</i> , une étude de reproduction sur 2 générations chez le rat (Chase et Willoughby, 2002 ; Robins, 1994) | NOAEL 100 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | Oui Une étude sur 2 générations (Robbins, 1994) a été prise en compte lors de la construction de la VTR. |
| DINCH | VTR = 0,4 mg/kg pc/j (NICNAS, 2012) | Toxicité rénale Etude combinée de toxicité et de cancérogenèse chez le rat réalisée par BASF (2005) | NOAEL 40 mg/kg/j LOAEL 200 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | Oui Une étude sur 2 générations (BASF, 2003) et une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal (BASF, 2004) ont été prises en compte lors de la construction de la VTR. |
| DEHTP | VTR = 1 mg/kg pc /j (EFSA, 2008) | Effets sur la rétine et les fosses nasales chez le rat <i>Deyo, 2008 : étude combinée toxicité chronique et cancérogénicité</i> | NOAEL 79 mg/kg/j LOAEL 324 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | Oui Une étude sur 2 générations (Faber et al., 2007a) a été considérée lors de la construction de la VTR. |
| TXIB | Aucune VTR établie NOAEL = 30 mg/kg pc/j | Toxicité hépatique Etude combinée de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement chez le rat (<i>Japan MHLW, 1993</i>) | NOAEL 30 mg/kg pc/j | - | Oui Deux études combinées de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement (<i>Japan MHLW, 1993 et Eastman Chemical, 2001</i>) ont été prise en compte. |
| DOIP | | Absence de donnée | | | |

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level /Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé, LOAEL= Lowest Observed Adverse Effect Level = Dose minimale entraînant un effet néfaste observé ; UF_H = Facteur d'incertitude interindividuel ; UF_A = Facteur d'incertitude inter-espèces

o Evaluation des expositions

Dans cette expertise, **l'évaluation concerne l'exposition** des enfants de moins de 3 ans à des substances préalablement identifiées dans les jouets lorsque ces derniers sont portés à la bouche.

La voie d'exposition orale fait partie des hypothèses de départ de l'évaluation de risques sanitaires (ERS). L'exposition de mise en bouche peut se faire *via* :

- la salive,
- l'ingestion directe d'une partie du jouet (ou de particules détachées lors du mordillage),

Dans ces deux voies, deux mécanismes de transfert de substances peuvent intervenir : la diffusion et la dissolution soit par la salive, soit par le suc gastrique. L'exposition est dépendante de phénomènes d'usure.

Les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans sont réglementés de telle sorte qu'ils ne devraient pas contenir de petites pièces détachables pouvant présenter un risque d'étouffement. Ces pièces ne devraient donc pas être accessibles et être ingérées directement. De plus, les jouets liquides ou constitués de matière friable, présentant une couche de peinture ou des fibres textiles qui peuvent être facilement grattées et avalées, ne sont pas pris en compte dans la définition des jouets retenus. Ainsi, l'ingestion directe d'une partie du jouet n'a pas été prise en compte.

La population d'étude a été scindée en différentes classes d'âge afin de prendre en compte l'évolution comportementale et physique des enfants entre 0 et 3 ans, notamment en lien avec le phénomène de mise en bouche : 0 – 12 mois ; 13 – 24 mois et 25 – 36 mois.

La dose journalière d'exposition (DJE exprimée en mg/kg_j) est calculée en suivant une approche probabiliste¹⁴ qui permet de mieux appréhender la variabilité des expositions au sein d'une population. Des distributions de probabilités ont été affectées à ces différents paramètres à l'exception de la surface de mise en bouche.

$$DJE = \frac{F \times S \times D}{Pc} \quad (1)$$

Avec D = durée du contact [min/j], F = flux de migration [μ g/min/cm²], S = surface en contact avec la bouche [cm²], PC = poids corporel [kg]

Tous types de jouets confondus, les doses journalières d'exposition les plus élevées concernent l'ATBC. Les DJE du TXIB, du DINCH et du DEHTP sont quant à elles relativement proches et inférieures d'un facteur 10 à celle de l'ATBC. Enfin, les valeurs de DJE les plus faibles correspondent au DOIP.

¹⁴ Pour les calculs de la DJE, une approche probabiliste a été préférée à une évaluation déterministe de l'exposition. L'approche probabiliste consiste à prendre en compte la variabilité et l'incertitude des déterminants de l'exposition à travers des distributions statistiques pour évaluer l'ensemble des situations d'exposition observées ou attendues.

Tableau 2 : Résultats de la DJE (en µg/kg pc/j) pour les 3 classes d'âge

| | Classe d'âge | 0 – 12 mois | 13 – 24 mois | 25 – 36 mois |
|-------|------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| ATBC | médiane | 12,9 | 3,75 | 3,79 |
| | 95 ^{ème} percentile | 74,6 | 22,5 | 15,73 |
| DEHTP | médiane | 0,34 | 0,10 | 0,09 |
| | 95 ^{ème} percentile | 2,43 | 0,81 | 0,61 |
| DINCH | médiane | 1,64 | 0,50 | 0,50 |
| | 95 ^{ème} percentile | 25,2 | 8,48 | 6,12 |
| DOIP | médiane | 0,03 | 0,01 | 0,01 |
| | 95 ^{ème} percentile | 0,16 | 0,04 | 0,03 |
| TXIB | médiane | 0,37 | 0,1 | 0,1 |
| | 95 ^{ème} percentile | 9,42 | 3,27 | 2,62 |

Chez l'enfant entre 1-2 ans et 2-3 ans, les résultats montrent des expositions globalement similaires et plus faibles que pour la classe d'âge 0-1 an. Ceci s'explique par le temps de mise en bouche généralement plus élevé pour cette dernière catégorie d'âge.

o Caractérisation des risques

Seuls des effets à seuil ont été retenus lors de l'étape d'identification des dangers (pas d'effets sans seuil avérés). Le niveau de risque est de ce fait exprimé par le quotient de danger (QD) qui est le rapport entre la DJE et la VTR. La valeur de la DJE est le percentile 95 de la distribution de valeurs de la DJE.

Il convient toutefois de noter que la caractérisation des dangers pour le TXIB n'a pas permis d'aboutir à la sélection d'une VTR. En vue d'évaluer les risques sanitaires en l'absence de VTR, la démarche retenue consiste au préalable à retenir une marge d'exposition de référence (MOEref ou « *reference margin of exposure* », sans unité). La MOEref représente une marge d'exposition minimale chez l'Homme par rapport à une dose critique obtenue expérimentalement (ex : NOAEL, LOAEL ou BMD chez l'animal). La MOEref est ensuite comparée à une marge d'exposition (MOE) calculée selon le rapport de la dose critique chez l'animal rapportée à la valeur du percentile 95 de la DJE.

Tableau 3 : Résultats de l'évaluation des risques pour les 3 classes d'âge

| Substances | | ATBC | DEHTP | DINCH | TXIB |
|--------------|---------|-------|--------|-------|-------------|
| | | QD* | | | MOEref/MOE* |
| Classe d'âge | 0-1 an | 0,075 | 0,002 | 0,042 | 0,09 |
| | 1-2 ans | 0,023 | 0,0008 | 0,021 | 0,033 |
| | 2-3 ans | 0,016 | 0,0006 | 0,015 | 0,026 |

* Calculé à partir du 95^{ème} percentile de la DJE, MOEref = UF_A x UF_H x UF_S = 10 x 10 x 3 = 300

Concernant l'évaluation des risques sanitaires en lien avec une exposition à trois des substituts de phtalates identifiés (ATBC, DINCH, DEHTP) présents dans les jouets en PVC testés, les résultats fondés sur un scénario d'exposition réaliste ne mettent pas en évidence de risque sanitaire pour les enfants de 0 à 3 ans exposés *via* la mise en bouche de jouets.

Concernant le TXIB, les résultats du calcul de la marge d'exposition de référence ne mettent pas en évidence de risque sanitaire. L'évaluation des risques sanitaires pour le TXIB s'appuie sur le choix d'une dose critique faible fondée sur un effet jugé adaptatif par les auteurs (Astill *et al.*, 1972 ; Krasavage *et al.*, 1972) et dont le caractère néfaste est controversé.

Une analyse des incertitudes a été réalisée et a porté sur le contexte et formulation de la question, l'identification des dangers, la relation dose-réponse, l'estimation de l'exposition et la caractérisation des risques. Elle a relevé des inconnues en termes d'impact sur l'ERS. Cependant, **les hypothèses retenues pour réaliser cette ERS sont principalement majorantes. Ainsi, en l'état des connaissances et selon la méthodologie retenue, les résultats de l'évaluation de risques sanitaires ne mettent pas en évidence de risques sanitaires pour les enfants de moins de 3 ans mettant à la bouche les jouets testés contenant ces substituts (ATBC, DEHP, DINCH, TXIB). De plus, les résultats de l'ERS réalisée pour les 4 substances précédemment citées, sont cohérents avec ceux d'autres ERS réalisées par d'autres organismes (RIVM, 2009 et US CPSC, 2014).**

Pour ce qui concerne le **DOIP**, le risque sanitaire n'a pu être évalué du fait de l'absence de données sur les dangers de la substance. Le CES trouve inquiétant que cette substance ait été retrouvée dans des jouets (DGCCRF, 2013, UFC-Que choisir, 2011). De plus, certaines fiches de données de sécurité indiquent que le DOIP entraîne des effets reprotoxiques (proposition de classification 1B par le fabricant).

De plus, l'exposition à ces mêmes substances *via* d'autres sources d'exposition n'a pas été prise en compte. Dès lors on ne peut écarter d'office l'hypothèse selon laquelle le cumul de sources pourrait aboutir à une conclusion différente d'apparition d'un risque sanitaire. Les résultats obtenus incitent à s'assurer que d'autres sources d'exposition concomitantes n'existent pas, afin de ne pas risquer de dépasser la valeur de référence en additionnant l'ensemble de ces sources (autres objets, alimentaire, poussières, *etc.*). En effet, plusieurs études montrent la présence de ces substances (sauf DOIP) dans différents médias (air intérieur, poussières, alimentation, *etc.*). Le CES souligne que d'autres substances dont les effets peuvent se cumuler à ceux des substances étudiées, peuvent être présentes dans des jouets en matière plastique.

o **Activité endocrinienne des extraits issus de la migration**

En complément, l'Anses a commandité une étude spécifique auprès de l'OFI¹⁵ (OFI, 2015). L'objectif de cette étude était d'associer des essais de migration effectués sur 18 jouets avec des tests *in vitro* d'activation de récepteurs hormonaux (œstrogéniques, androgéniques, thyroïdiens, PPAR γ ¹⁶). Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux obtenus dans le cadre des essais effectués par la DGCCRF (DGCCRF, 2013 et 2014) et ont également mis en évidence la présence du citrate de tributyle (TBC) et du phtalate de diéthyle (DEP) dans certains jouets testés.

Aucune activité androgénique, thyroïdienne ou PPAR γ n'a pu être détectée mais des activités œstrogéniques ont été identifiées dans certains échantillons. Néanmoins ces résultats sont à prendre avec précaution car, dans certains extraits, des activités œstrogéniques ont été identifiées sans qu'elles puissent être attribuées à des substances identifiées.

¹⁵ Austrian Research Institute for Chemistry and Technology

¹⁶ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (= récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes)

■ Recommandations

- Sur l'accès du public à l'information
 - Le CES recommande d'améliorer l'accès à des informations fiables en français sur les rappels de produits de consommation sur un site institutionnel.

- Sur la filière du jouet :
 - Le CES rappelle que de nombreuses substances dont l'usage est restreint ou interdit, principalement les phtalates, sont encore présents dans de nombreux jouets commercialisés en Europe (alertes RAPEX¹⁷). Ainsi, le CES rappelle l'utilité des contrôles au niveau de la filière du jouet afin d'éviter la présence sur le marché français de jouets non conformes à la réglementation et recommande de maintenir *a minima* une telle pression de contrôle.
 - Le CES recommande d'intégrer, en particulier dans la Directive « Jouets », l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. Les normes de la série NF EN 71 devront prévoir l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans.

- Sur les substances :
 - Aucune donnée publiée n'est actuellement disponible pour le DOIP. Le CES recommande de ne pas l'utiliser sans avoir au préalable acquis des connaissances sur sa toxicité. De manière plus générale, le CES rappelle l'importance de ne pas utiliser de substances dans les produits, en particulier dans les jouets et équipements pour enfants, sans disposer de connaissances sur leur toxicité et leur impact sur l'environnement.
 - Le CES recommande de compléter les connaissances sur la toxicité du TXIB pour clarifier le choix de l'effet critique ;

- Sur la méthodologie :
 - Le CES recommande de valider le protocole des essais de migration en réalisant des mesures *in vivo* chez des enfants de la même tranche d'âge et mettant volontairement en bouche les mêmes jouets (ex. : prélèvements de salive chez des enfants en crèche, *etc.*) ;
 - Le CES recommande de réaliser des essais sur des jouets usés, utilisés, anciens ou artificiellement vieillis afin d'obtenir des informations sur l'évolution de la migration, la dégradation du matériau, la fragmentation du jouet par l'enfant lors du

¹⁷ Rapid Alert System for dangerous non-food products. Il facilite, depuis 2004, l'échange rapide d'informations entre des États membres et la Commission Européenne sur des mesures prises pour empêcher ou restreindre la commercialisation ou l'utilisation de produits de consommation posant un risque sérieux pour la santé et la sécurité de consommateurs, à l'exception des denrées alimentaires et des dispositifs pharmaceutiques médicaux.

mâchonnement, l'altération de la surface du jouet en contact avec la salive et l'apparition de néoformés ;

- Sur l'évaluation des risques sanitaires :
 - o Le CES recommande de réaliser une ERS pour toutes substances susceptibles d'être retrouvées suite à la migration dans un simulant de salive, telles que le tributylcitrate (TBC) ou le diéthylphtalate (DEP) (OFI, 2015) ;
 - o Seule la migration dans un simulant de salive *via* la mise en bouche des jouets a été investiguée dans ces travaux. Or, d'autres voies d'exposition pourraient être considérées en lien avec l'utilisation d'un jouet en matière plastique. Le CES recommande de réaliser des études complémentaires afin d'évaluer la contribution de chaque voie à l'exposition des enfants lors d'un contact avec un jouet en matière plastique. A titre d'exemple, des études ont notamment attiré l'attention du CES sur l'exposition par voie cutanée aux substances susceptibles de migrer à partir de la matière plastique ;
 - o D'autre part, certaines de ces substances ont été retrouvées dans d'autres médias (objets, air, poussières, alimentation, *etc.*), le CES rappelle l'intérêt de renseigner les niveaux d'exposition des enfants *via* ces médias en vue d'une évaluation agrégée.

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 les recommandations du CES. Le choix de l'Anses d'évaluer les risques sanitaires liés à la présence de phtalates dans les jouets est principalement lié au fait que les phtalates et leurs substituts présents dans les PVC sont fréquemment retrouvés dans les jouets et que les plastifiants les plus souvent utilisés dans les jouets sont des phtalates. Pour autant la présence d'autres substances chimiques d'intérêt dans les jouets justifie d'évaluer les risques qui leurs sont associés (Bisphénol A ou BPA, paraffines, chlorées, retardateurs de flamme, *etc.*). Ces substances ont pu faire l'objet d'évaluation des risques. C'est notamment le cas du BPA évalué en 2015 par l'EFSA qui a conclu que l'exposition *via* les jouets était négligeable¹⁸. Des mesures législatives récentes ont été prises au niveau européen en fixant une limite de migration de 0,1 mg/L dans les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans pour tous les jouets destinés à être mis en bouche¹⁹. Au niveau français, la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016²⁰ complète le Code de la santé publique en interdisant la fabrication, la vente, la mise en vente, l'exposition et l'importation des jouets ou amusettes comportant du BPA ne respectant pas la limite de concentration ou la limite de migration pour cette substance définies par arrêté des ministres chargés de la santé, de la consommation, de l'industrie et de l'environnement.

L'Anses souligne que pour les cinq substances ayant fait l'objet d'une évaluation détaillée, en l'état des connaissances et selon la méthodologie retenue, les résultats de l'évaluation des risques

¹⁸ EFSA (2015) Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Part I – Exposure assessment, Part II – Toxicological assessment and risk characterisation. EFSA Journal 2015; 13(1):3978

¹⁹ Actée le 23 juin 2014 (annexe II de la directive 2009/48/CE portant sur la sécurité des jouets). Cette disposition ne sera applicable qu'à partir du 21 décembre 2015. Cette limite a été transposée en droit français en 2015 (Arrêté du 8 janvier 2015 modifiant l'arrêté du 24 février 2010 fixant les modalités d'application du décret no 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets)

²⁰ Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Article 59.

conduite ne mettent pas en évidence de risques sanitaires pour les enfants de moins de 3 ans. Toutefois, pour l'une d'entre elle, le DOIP, aucune donnée relative à sa toxicité n'est actuellement disponible ne permettant pas de conclure à l'absence de risques. En outre, les évaluations des risques sanitaires conduites par les experts, sur la base des données disponibles, ne prennent pas en compte l'ensemble des autres sources potentielles.

C'est la raison pour laquelle l'Anses a par ailleurs prévu dans son programme de travail sur les perturbateurs endocriniens, d'entreprendre prochainement une évaluation de risques sanitaires cumulés liés à l'exposition à certains phtalates.

Au-delà, les essais de composition et de migration commandités par l'Anses ont permis d'identifier, dans les jouets testés, des phtalates réglementés (DEHP, DINP) ou non (DOIP, DEP). Il convient de souligner que de nombreux jouets contenant de telles substances sont recensés dans le système européen d'alerte rapide, RAPEX.

Deux phtalates non réglementés ont été retrouvés dans les jouets testés dans le cadre de l'étude commanditée par l'agence :

- Le DEP qui est enregistré dans le cadre du règlement REACH, vient d'être évalué par l'Allemagne et le Portugal²¹. Cette évaluation montre que les données disponibles sont suffisantes pour conclure que la classification du DEP n'est pas justifiée et que le DEP n'entraîne pas d'effet de perturbation endocrinienne.
- le DOIP qui est préenregistré dans le cadre du règlement REACH. En fonction d'un éventuel enregistrement du DOIP, l'Agence recommande de rester vigilant au contenu du dossier d'enregistrement, la dernière phase d'enregistrement étant prévue en 2018 (1-100 tonnes/an).

Enfin, le tributylcitrate (TBC) a été retrouvé dans les jouets testés par l'OFI. Cette substance a fait l'objet d'une analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) en application du règlement REACH en 2015 dans le cadre de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) du ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie (Anses, 2016²²).

Roger GENET

²¹ BAUA et DGS (2015) Conclusion document. Aout 2015. Disponible sur : <http://www.echa.europa.eu/documents/10162/a5c64025-d83a-4952-8476-ac396ee9acc9>

²² Anses (2016) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2015 de l'Agence dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) : l'ATBC (acétylcitrate de tributyle (n°CAS 77-90-7), le TBC (citrate de tributyle, n° CAS 77-94-1), le BHT (hydroxytoluène butylé, n°CAS 128-37-0), l'acide téréphtalique (n° CAS 100-21-0), le méthyl salicylate (n°CAS 119-36-8) et l'iprodione (n° CAS 36734-19-7)

MOTS-CLES

Jouets, articles de puériculture, équipements pour enfant, plastifiants, phtalates, substituts, enfants, DINCH, ATBC, DEHTP, TXIB, DOIP, mise en bouche, perturbateurs endocriniens, population sensible, fenêtre de susceptibilité

ANNEXE 1

| Date | Version | Page | Description de la modification |
|------------|---------|------|---|
| 15/06/2016 | 01 | | Première version signée de l'avis de l'Anses |
| Août 2016 | 02 | 12 | Suite à la réunion de restitution organisée en juin 2016, la recommandation indiquant « <i>d'augmenter les contrôles au niveau de la filière du jouet afin d'éviter la présence sur le marché français de jouets non conformes à la réglementation</i> » a été modifiée comme suit : « <i>le CES rappelle l'utilité des contrôles au niveau de la filière du jouet afin d'éviter la présence sur le marché français de jouets non conformes à la réglementation et recommande de maintenir a minima une telle pression de contrôle.</i> » |
| | | 12 | Suite à la réunion de restitution organisée en juin 2016, la recommandation indiquant « <i>d'intégrer dans la Directive « Jouets » ou dans les normes NF 71 l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans.</i> » a été modifiée comme suit : « <i>Le CES recommande d'intégrer, en particulier dans la Directive « Jouets », l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. Les normes de la série NF EN 71 devront prévoir l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans.</i> » |
| | | 14 | Suite à la réunion de restitution organisée en juin 2016, le paragraphe relatif aux alertes Rapex a été simplifié en supprimant les chiffres extraits des statistiques RAPEX qui se rapportent, non à l'ensemble des jouets sur le marché ou à un échantillon représentatif des jouets commercialisés, mais seuls aux jouets identifiés comme dangereux par les autorités de contrôle des Etats membres. |

Jouets et équipements pour enfants en matière plastique destinés aux enfants de moins de 3 ans

Etude de filières et revue bibliographique

**Evaluation des risques sanitaires liés à la mise en bouche de jouets en matière
plastique contenant des substituts de phtalates : ATBC (CAS 77-90-7), DINCH (CAS
166412-78-8), DEHTP (CAS 6422-86-2), TXIB (CAS 6846-50-0), DOIP (CAS 137-89-3)**

**Autosaisine « n°2013-SA-0176 »
Saisine liée n°2011-SA-0324**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et
produits de consommation »**

**Mars 2016
Révisé en août 2016***

* Annule et remplace la version de mars 2016. Voir Annexe 17

Mots clés

Jouets, articles de puériculture, équipements pour enfant, plastifiants, phtalates, substituts, enfants, DINCH, ATBC, DEHTP, TXIB, DOIP, mise en bouche, perturbateurs endocriniens, population sensible, fenêtre de susceptibilité

Présentation des intervenants

PREAMBULE : 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.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

- CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » – 27 mars, 22 mai et 27 novembre 2014, 26 mars, 27 mai, 3 juillet, 21 septembre et 26 et 27 novembre 2015, 29 janvier et 24 mars 2016

Président

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche et directeur du laboratoire de toxicologie environnementale à l'INRA – Toxicologie, Chimie analytique, Evaluation des risques

Vice-président

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de recherche 1ère classe au CNRS – Chimie des matériaux, Chimie analytique

Membres

M. Alain AYMARD – Ingénieur et enquêteur retraité de la DGCCRF – Chimie, Réglementation

M. Nicolas BERTRAND – Ingénieur d'assistance conseil à l'INRS – Chimie, Modélisation, Risques professionnels, Réglementation

M. Jean-François CERTIN – Ingénieur-conseil et responsable retraité de laboratoire à la CARSAT Pays-de-Loire – Chimie, Réglementation, Risques professionnels, Substitution

Mme Marie-Florence GRENIER-LOUSTALOT – Directeur de recherche émérite au CNRS – Chimie analytique, Chimie des matériaux

Mme Dominique GUENOT – Docteur ès sciences et directeur de recherche au CNRS - Toxicologie, Cancérogenèse, Génotoxicité, Modèles cellulaires et animaux

Mme Saadia Kerdine-Römer – Professeur des universités à l'Université de Paris Sud en toxicologie – Recherche en Immunotoxicologie, Allergologie, Toxicité cutanée, Modèles cellulaires (cellules de l'immunité) et animaux (modèles inflammatoires)

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN – Professeur des universités et Directeur du laboratoire de dermatochimie à l'Université de Strasbourg – Chimie, toxicité et allergies cutanées

M. Jacques MANEL – Médecin toxicologue et chef du service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy – Médecine, Toxicologie clinique, Statistiques

Mme Gilberte Marti-Mestres – Docteur ès sciences pharmaceutiques et Professeur à l'UFR de Pharmacie de Montpellier – Pharmacie, Cosmétiques, Toxicologie, Toxicité cutanée

Mme Florence MENETRIER – Pharmacien et responsable d'unité au CEA – Toxicologie, Evaluation des risques

Mme Catherine PECQUET – Praticien hospitalier en dermatologie et allergologie à l'hôpital Tenon – Allergologie

Mme Sophie ROBERT – Docteur ès sciences et coordinateur des fiches toxicologiques à l'INRS – Toxicologie, Réglementation, Risques professionnels, Etudes de filières

M. Alain-Claude ROUDOT – Professeur des universités, directeur du Laboratoire d'Evaluation du Risque Chimique pour le Consommateur à l'Université de Bretagne Occidentale – Modélisation, Statistiques, Expologie

M. Jean-Marc SAPORI – Praticien hospitalier, toxicologue. Responsable de la Réponse Téléphonique à l'Urgence au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon – Hospices civils de Lyon – Médecine, Toxicologie clinique, Urgences

M. Bernard SILLION – Directeur de recherche honoraire au CNRS – Chimie et physicochimie des matériaux polymères, Chimie analytique

M. Christophe YRIEIX – Ingénieur et responsable technique au FCBA – Qualité de l'air, Emissions des matériaux, Normalisation

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – 10 septembre et 12 novembre 2015

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 l'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

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – 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 – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

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

- CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » – 28 juin et 25 octobre 2012, 21 février et 12 septembre 2013

Président

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

Vice-président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

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

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de Santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

RAPPORTEURS

M. Alain AYMARD – Ingénieur et enquêteur retraité de la DGCCRF – Chimie, Réglementation

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche et directeur du laboratoire de toxicologie environnementale à l'INRA – Toxicologie, Chimie analytique, Evaluation des risques

M. Nicolas BERTRAND – Ingénieur d'assistance conseil à l'INRS – Chimie, Modélisation, Risques professionnels, Réglementation

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de recherche 1ère classe au CNRS – Chimie des matériaux, Chimie analytique

Mme Florence LACOSTE - ITERG – Corps gras, analyse des huiles, contaminants organiques

Mme Florence MENETRIER – Pharmacien et responsable d'unité au CEA – Toxicologie, Evaluation des risques sanitaires

M. Jean-Ulrich MULLOT – Chef du Laboratoire de Chimie Analytique du LASEM de Toulon, Service de santé des armées – Toxicologie, Evaluation des risques sanitaires, Chimie analytique, REACH

M. Philippe SAILLARD – CTCPA - Réglementation MCDA, conditions d'essai, impacts, procédés

M. Jean-Marc SAPORI – Praticien hospitalier, toxicologue. Responsable de la Réponse Téléphonique à l'Urgence au Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lyon – Hospices civils de Lyon – Médecine, Toxicologie clinique, Urgences

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Évaluation des Substances et Procédés soumis à Autorisation en alimentation humaine » (GT ESPA) – 20 juin 2013, 16 octobre 2014 et 16 avril 2015

Président

M. Claude ATGIE – Institut polytechnique de Bordeaux – Toxicologie alimentaire, additifs, auxiliaires technologiques

Membres

Mme Elmira ARAB TEHRANY – INPL-ENSAIA – Traitements ionisants, néoformés, thermoperméabilité, bioplastiques

M. François ARSAC – Retraité – Toxicologie générale, génotoxicité, lignes directrices OCDE

M. Jean-Charles BENEZET – Ecole des Mines d'Alès – Chimie des matériaux

M. Fabien BOLLE – Institut scientifique de santé publique belge – Risques chimiques, santé publique

M. Luc FILLAUDEAU – INRA – Traitement thermique

Mme Claude GENOT – INRA – Chimie, oxydation, multiplication des protéines, lipides

Mme Françoise GUERAUD – INRA – Oxydation lipidique, chimie

Mme Florence LACOSTE – ITERG – Corps gras, analyse des huiles, contaminants organiques

M. Claude LAMBRE – DGS – Toxicologie génétique, génotoxicité, ERS

M. Christian LAURENT – Indépendant - Génotoxicité

M. Michel LAURENTIE – Anses – Méthodologie analytique, biostatistique, toxicocinétique, chimie des aliments, toxicologie

Mme Anne-Christine MACHEREY – CNRS – Toxicologie, MCDA, ERS, REACH

M. Jean-Michel MAIXENT – Université de Poitiers – Toxicologie générale, essais industriels, physico-chimie, novel food

Mme Anne PLATEL – Institut Pasteur de Lille - Toxicologie

Mme Carole PROST – ONIRIS – Additifs, analyses sensorielles, allergies liées aux aliments, ERS

M. Philippe SAILLARD – CTCPA - Réglementation MCDA, conditions d'essai, impacts, procédés

M. Patrick SAUVEGRAIN – LNA – Chimie analytique, procédés, réglementation MCDA

M. François ZUBER – CTCPA – Auxiliaires technologiques, connaissances des procédés, additifs alimentaires, connaissances filières

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projets scientifiques - Anses

Contribution scientifique

Mme Céline DUBOIS – Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Sandrine FRAIZE-FRONTIER – Chef de projets scientifiques – Anses

M Stéphane LECONTE – Chef de projets scientifiques - Anses

Mme Carole LEROUX – Chargée de projets scientifiques - Anses

Mme Cécilia SOLAL – Chef de projets scientifiques - Anses

Mme Lauranne VERINES-JOUIN – Chargée de projets scientifiques - Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

UFC Que choisir

M. Eric BONNEFF – Directeur des Essais comparatifs – UFC Que choisir

Mme Mélanie MARCHAIS – Chef de projet des Essais comparatifs sur les parties « Produits chimiques, environnement » – UFC Que choisir

Institut National de la Consommation - 60 millions de consommateur

M. Christian DETHUIN – Chef du centre d'essais comparatifs - Institut National de la Consommation - 60 millions de consommateur

Mme Claire WALLAERT – Ingénieur - Institut National de la Consommation - 60 millions de consommateur

WECF

Mme Elisabeth RUFFINENGO – Responsable plaidoyer - WECF France

Mme Marie-Jeanne HUSSET – Experts au sein du comité d'experts du WECF

Fédération du Commerce et de la Distribution (FCD)

Mme Emilie TAFOURNEL – Conseiller qualité en alimentaire et non alimentaire - FCD

M. Naoual YOUSSEFI - Responsable qualité - Carrefour.

M. Angelo CIRASARO - Directeur qualité dans le secteur non alimentaire - Cora

M. Frédéric FELIPE - Responsable de la sécurité chimique des produits - Oxyane (Décathlon)

Fédération française des industries Jouets Puériculture (FJP)

M. Laurent PARROT – Responsable Sécurité/Qualité/Environnement - FJP

M. Martial DOUMERC - Responsable Sécurité/Qualité/Environnement - FJP

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

Convention de recherche et développement : « Essais de composition » ; Service Commun des Laboratoires (SCL) – Laboratoire de Marseille

Convention de recherche et développement : « Jouets : Essais de migration » ; Service Commun des Laboratoires (SCL) – Laboratoire de Bordeaux

Convention de recherche et développement : « Analysis of toys for babies and infants for endocrine active substances » ; Österreichisches Forschungsinstitut für Chemie und Technik (OFI)

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Présentation des intervenants | 4 |
| Sigles et abréviations | 16 |
| Liste des tableaux..... | 19 |
| Liste des figures | 22 |
| 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine..... | 23 |
| 1.1 Contexte..... | 23 |
| 1.2 Objet de l'auto-saisine | 23 |
| 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation..... | 25 |
| 1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts. | 26 |
| 2 Généralités sur les jouets et les articles de puériculture..... | 27 |
| 2.1 Jouets | 27 |
| 2.1.1 Définition réglementaire du jouet | 27 |
| 2.1.2 Réglementation liée à la sécurité des jouets | 27 |
| 2.1.2.1 Réglementation Européenne..... | 27 |
| 2.1.2.2 Réglementation française..... | 30 |
| 2.1.2.3 Normes..... | 31 |
| 2.1.3 Les jouets : classification | 33 |
| 2.1.4 Détermination de l'âge de l'enfant auquel un jouet est destiné | 35 |
| 2.1.5 Le marché du jouet | 35 |
| 2.1.5.1 Marché Européen..... | 35 |
| 2.1.5.2 Marché français..... | 36 |
| 2.1.6 Importation/exportation en Europe et en France | 37 |
| 2.2 Articles de puériculture | 38 |
| 2.2.1 Définition | 38 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.2.2 | Réglementation..... | 38 |
| 2.2.2.1 | Réglementation européenne..... | 38 |
| 2.2.2.2 | Réglementation française..... | 39 |
| 3 | Synthèse bibliographique des travaux relatifs aux jouets et équipements pour enfants..... | 43 |
| 3.1 | Rapports méthodologiques..... | 43 |
| 3.2 | Rapports d'expertise relatifs aux jouets..... | 52 |
| 3.3 | Rapports d'expertise relatifs aux équipements pour enfants et aux équipements pour enfants..... | 54 |
| 4 | Substances évaluées dans les jouets et équipements pour enfants en matière plastique..... | 56 |
| 4.1 | Substances présentes dans les jouets et équipements pour enfants en matière plastique..... | 56 |
| 4.2 | Essais de composition et de migration..... | 59 |
| 4.2.1 | Essai de composition..... | 59 |
| 4.2.2 | Essai de migration..... | 63 |
| 4.2.3 | Essais de migration et tests <i>in vitro</i> de perturbation endocrinienne..... | 69 |
| 4.2.4 | Discussion sur les essais de composition et de migration..... | 74 |
| 4.3 | Sélection des substances évaluées..... | 77 |
| 4.4 | Informations sur les substances évaluées..... | 78 |
| 4.4.1 | Acétylcitrate de tributyle (ATBC)..... | 78 |
| 4.4.1.1 | Identification et propriétés physico-chimiques..... | 78 |
| 4.4.1.2 | Réglementation..... | 78 |
| 4.4.2 | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle (DINCH)..... | 80 |
| 4.4.2.1 | Identification et propriétés physico-chimiques..... | 80 |
| 4.4.2.2 | Réglementation..... | 81 |
| 4.4.3 | Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHTP)..... | 82 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.4.3.1 | Identification et propriétés physico-chimiques | 82 |
| 4.4.3.2 | Réglementation | 83 |
| 4.4.4 | Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol (TXIB) | 84 |
| 4.4.4.1 | Identification et propriétés physico-chimiques | 84 |
| 4.4.4.2 | Réglementation | 84 |
| 4.4.5 | Isophtalate de di(2-éthylhexyle) | 86 |
| 4.4.5.1 | Identification et propriétés physico-chimiques | 86 |
| 4.4.5.2 | Réglementation | 86 |
| 4.5 | Données de composition des substances évaluées dans les jouets | 87 |
| 5 | Evaluation des risques sanitaires | 92 |
| 5.1 | Jouets étudiés | 92 |
| 5.2 | Population d'étude | 93 |
| 5.2.1 | Développement psychomoteur et définition du comportement de mise en bouche pour la population d'étude..... | 94 |
| 5.2.2 | Définitions des classes d'âge | 95 |
| 5.3 | Identification des dangers | 96 |
| 5.3.1 | Profil toxicologique de l'ATBC | 96 |
| 5.3.2 | Profil toxicologique du DINCH | 98 |
| 5.3.3 | Profil toxicologique du DEHTP..... | 102 |
| 5.3.4 | Profil toxicologique du TXIB..... | 103 |
| 5.3.5 | Profil toxicologique du DOIP | 105 |
| 5.4 | Relation dose-réponse..... | 105 |
| 5.4.1 | Relation dose-réponse pour l'ATBC | 106 |
| 5.4.1.1 | Synthèse des VTR | 106 |
| 5.4.1.2 | Choix de VTR | 107 |
| 5.4.2 | Relation dose-réponse pour le DINCH | 108 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.4.2.1 | Synthèse des VTR | 108 |
| 5.4.2.2 | Choix de VTR | 110 |
| 5.4.3 | Relation dose-réponse pour le DEHTP | 112 |
| 5.4.3.1 | Synthèse des VTR | 112 |
| 5.4.3.2 | Choix de VTR | 115 |
| 5.4.4 | Relation dose-réponse pour le TXIB..... | 116 |
| 5.4.4.1 | Synthèse des VTR | 116 |
| 5.4.4.2 | Proposition d'une valeur de référence par voie orale | 118 |
| 5.4.5 | Relation dose-réponse pour le DOIP | 120 |
| 5.5 | Evaluation des expositions | 120 |
| 5.5.1 | Définition de l'exposition | 121 |
| 5.5.2 | Sélection des variables d'exposition..... | 122 |
| 5.5.2.1 | Durée de mise en bouche | 122 |
| 5.5.2.2 | Surface de jouet mise en bouche | 124 |
| 5.5.2.3 | Poids corporel | 125 |
| 5.5.3 | Données sur la migration des substances à partir de jouets..... | 126 |
| 5.5.4 | Calcul de la DJE | 129 |
| 5.5.5 | Résultats de calcul des DJE | 133 |
| 5.6 | Caractérisation des risques | 135 |
| 5.6.1 | Démarche de caractérisation des risques | 135 |
| 5.6.2 | Calcul des risques sanitaires | 137 |
| 5.6.3 | Discussion sur les effets cumulés..... | 142 |
| 6 | Analyse des incertitudes et discussion | 143 |
| 7 | Conclusions et recommandations..... | 146 |
| 8 | Bibliographie..... | 150 |

| | |
|--|------------|
| 8.1 Publications..... | 150 |
| 8.2 Normes..... | 158 |
| 8.3 Législation et réglementation..... | 159 |
| ANNEXES | 161 |
| Annexe 1 : Lettre de l'auto-saisine | 162 |
| Annexe 2 : Volatilité des substances | 164 |
| Annexe 3 : Synthèse des auditions | 166 |
| Annexe 4 : Jouets en bois et jouets en plastiques..... | 169 |
| Annexe 5 : Les différents plastiques | 175 |
| Annexe 6 : Informations complémentaires sur les articles de puériculture et particulièrement la norme NF EN 14350-2 | 178 |
| Annexe 7 : Synthèse des travaux sur les jouets postérieurs à la Directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets..... | 180 |
| Annexe 8 : Synthèse des travaux sur les articles de puériculture | 220 |
| Annexe 9 : Alertes RAPEX en lien avec les substances chimiques dans les jouets et articles de puériculture depuis 2004..... | 225 |
| Annexe 10 : Recherche bibliographique | 230 |
| Annexe 11 : Profil toxicologique de l'ATBC..... | 232 |
| Annexe 12 : Profil toxicologique du DINCH | 246 |
| Annexe 13 : Profil toxicologique du DEHTP | 260 |
| Annexe 14 : Profil toxicologique du TXIB | 272 |
| Annexe 15 : Durée de mise en bouche..... | 283 |
| Annexe 16 : Résultats des calculs de DJE pour les poupons et jeux de bain..... | 288 |
| Annexe 17 : Suivi des actualisations du rapport..... | 297 |

Sigles et abréviations

| | |
|------------|--|
| 2-EH | 2-éthylhexanol |
| ABS | Polyacrylonitrile butadiène styrène |
| ALAT | Alanine Amino Transférase |
| ASAT | Aspartate Amino Transférase |
| ASE | Alkyl sulfonâtes de phényle |
| AR | Récepteur aux androgènes |
| ATBC | Acétylcitrate de tributyle |
| BBP | Phtalate de butyle et de benzyle |
| BfR | Bundesinstitut für Risikobewertung (= Institut fédéral d'évaluation des risques) |
| BMD | Benchmark dose |
| BMDL | Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD à 95 % |
| BPA | Bisphénol A |
| CALUX | Chemical Activated Luciferase Expression |
| CEN | Comité Européen de Normalisation |
| CES | Comité d'experts spécialisés |
| CLI | Concentration Limite d'Intérêt |
| CLP | Classification, Labelling, Packaging |
| COV | Composés Organiques Volatils |
| CCMH | Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine |
| CMR | Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique |
| COMGHA | 12-(acetoxy)stearicacid,2,3-bis(acetoxy)propylester |
| CSC | Commission de sécurité des consommateurs |
| CSTEE | Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment |
| Danish EPA | Danish Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement danoise) |
| DBP | Phtalate de di-n-butyle |
| DEGD | Dibenzoate de diéthylène glycol |
| DEHTP | Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) |
| DEHA | Adipate de di(2-éthylhexyle) |
| DEHP | Phtalate de bis(2-éthylhexyle) |
| DEP | Phtalate de diéthyle |
| DCHP | Phtalate de dicyclohexyle |
| DGCCRF | Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes |
| DGD | Dipropylèneglycol dibenzoate |
| DHEH | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de bis(2-éthylhexyle) |
| DHEXP | Phtalate de di-n-hexyle |
| DIBP | Phtalate de diisobutyle |
| DIDP | Phtalate de diisodécyle |
| DINA | Adipate de diisononyle |
| DINCH | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle |
| DINP | Phtalate de diisononyle |
| DIOP | Phtalate de diisooctyle |
| DJA | Dose Journalière Admissible |
| DJE | Dose Journalière d'Exposition |
| DJT | Dose Journalière Tolérable |
| DL50 | Dose létale 50 |
| DMP | Phtalate de diméthyle |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DMT | Téréphtalate de diméthyle |
| DnOP | Phtalate de di-n-octyle |
| DOIP | Di-2-éthylehexyle isophtalate |
| DPENP | Phtalate de di-n-pentyle |

| | |
|---------|---|
| DPHP | Phtalate de di(2-propylheptyle) |
| ECPI | European Council for Plasticisers and Intermediates |
| EEQ | Equivalent œstradiol |
| EFSA | European Food safety Agency |
| ECHA | European Chemicals Agency |
| ER | Récepteur aux œstrogènes |
| E(Q)RS | Evaluation (Quantitative) de Risques Sanitaires |
| EVA | Polyacétate de vinyle |
| FCD | Fédération des entreprises du Commerce et de la Distribution |
| FDR | Fonction de répartition |
| FJP | Fédération des entreprises Jouet Puériculture |
| γGT | Gamma Glutamyl transférase |
| GC | Chromatographie en phase gazeuse |
| GTA | Triacétate de glycérol |
| HAP | Hydrocarbure Aromatique Polycyclique |
| HED | Human Equivalent Dose |
| INC | Institut national de la consommation |
| INERIS | Institut national de l'environnement industriel et des risques |
| JECFA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives |
| JRC | Joint Research Center |
| KEMI | Swedish chemicals Agency |
| LOD | Limite de détection |
| LOAEL | Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé) |
| LOQ | Limite de quantification |
| MCDA | Matériaux au Contact des Denrées Alimentaires |
| MEHTP | Mono-(2-éthylhexyl) téréphtalate |
| MHW | Ministry of Health, Labour and Welfare (= Ministère japonais de la santé, du travail et de la protection sociale) |
| MOE | Marge d'exposition |
| MOEref | Marge d'exposition de référence |
| MS | Spectrométrie de masse |
| NICNAS | National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (Australie) |
| NO(A)EL | No Observed (Adverse) Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé) |
| NRC | National Research Council |
| OCDE | Organisation de Coopération et de Développement Economiques |
| OFI | Austrian Research Institute for Chemistry and Technology |
| OHIM | Office of Harmonization for the Internal Market |
| P95 | 95ème percentile |
| PACT | Public Activities Coordination Tool |
| PPAR | Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (= récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes) |
| PC | Polycarbonate |
| PES | Polyesters |
| PND | Post Natal Day (= Jour post-natal) |
| PNSE | Plan National Santé Environnement |
| PP | Polypropylène |
| PU | Polyuréthane |
| PVC | Polychlorure de vinyle |
| QD | Quotient de danger |
| QSAR | Quantitative structure–activity relationship |
| RAPEX | Rapid Alert System for dangerous non-food products |
| REACH | Registration Evaluation Authorization and Restriction of Chemical substances |
| RfD | Reference Dose |

| | |
|---------|---|
| RIVM | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (= Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement) |
| RMOA | Risk Management Option Analysis |
| SCCP | Paraffines chlorées à chaîne courte |
| SCENIHR | Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks |
| SCHER | Scientific Committee on Health and Environmental Risks |
| SCF | Scientific Committee on Food |
| SCL | Service Commun des Laboratoires |
| SGH | Système global harmonisé |
| SQUALPI | Sous-direction de la QUALité Pour l'Industrie et de la normalisation au sein du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique |
| T3 | Triiodothyronine |
| T4 | Thyroxine |
| TBC | Citrate de tributyle |
| TIE | Toys Industries of Europe |
| TOTM | Triméllitate de trioctyle |
| TPA | Acide téréphtalique |
| TR | Récepteur thyroïdien |
| TSH | Thyroid Stimulating Hormone (= thyrostimuline) |
| TXIB | Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol |
| UE | Union Européenne |
| UF | Uncertainty factor (= facteur d'incertitude) |
| UFA | Facteur d'incertitude inter-espèces |
| UFD | Facteur d'incertitude lié au manque de données |
| UFH | Facteur d'incertitude interindividuel |
| UFL | Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL |
| UFS | Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique |
| UFC | Union fédérale des consommateurs |
| US CPSC | United States Consumer Product Safety Commission |
| US EPA | United States Environmental Protection Agency |
| VGM | Volume Globulaire Moyen |
| VTR | Valeur Toxicologique de Référence |
| VWA | Office néerlandais en charge de la sécurité des aliments et des produits de consommation (Voedsel-en WarenAutoriteit) |
| WECF | Women in Europe for a common future |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Limites de migrations autorisées dans la directive 2009/48/CE..... | 28 |
| Tableau 2 : Classification des jouets (NPD)..... | 33 |
| Tableau 3 : Classement des jouets les plus vendus (en euros) (FJP)..... | 36 |
| Tableau 4 : Réglementations applicables aux tétines, sucettes et anneaux de dentition..... | 41 |
| Tableau 5 : Plastifiants identifiés dans les jouets et équipements pour enfants : alternatives au DEHP, DBP, BBP et DIBP (Danish EPA, 2010 ; US CPSC, 2010 ; BfR, 2011b ; ECHA, 2012 ; UFC-que choisir, 2011 ; INERIS, 2013)..... | 58 |
| Tableau 6 : Substances chimiques recherchées par le SCL13 dans les essais de composition | 60 |
| Tableau 7 : Composition en plastifiants des équipements pour enfants (DGCCRF, 2013)..... | 62 |
| Tableau 8 : Répartition des plastifiants (DGCCRF, 2013) | 62 |
| Tableau 9 : Simulant salive, composition et concentrations (JRC, 2009)..... | 63 |
| Tableau 10 : LOD et LOQ exprimées en µg/L de simulant salive dans les essais de migration (DGCCRF, 2014)..... | 64 |
| Tableau 11 : Résultats des essais de composition et de migration de plastifiants à partir de jouets (DGCCRF, 2013 et 2014)..... | 65 |
| Tableau 12 : Jouets testés pour les essais de migration répétés sur 10h (DGCCRF, 2014) | 67 |
| Tableau 13 : Limites de détection des tests de dépistage biologiques permettant de détecter l'activité endocrine (la LOD se réfère à la solution de migration) | 71 |
| Tableau 14 : Limites de détection et de quantification | 71 |
| Tableau 15 : Résultats des essais de migration et du test ER-Calux® (OFI, 2015) | 72 |
| Tableau 16 : EC ₅₀ des substances détectées en ER-CALUX® | 74 |
| Tableau 17 : Identification et propriétés physicochimiques de l'ATBC | 78 |
| Tableau 18 : Identification et propriétés physicochimiques du DINCH | 80 |
| Tableau 19 : Identification et propriétés physicochimiques du DEHTP | 82 |
| Tableau 20 : Identification et propriétés physicochimiques du TXIB..... | 84 |
| Tableau 21 : Identification et propriétés physicochimiques du DOIP | 86 |
| Tableau 22 : Nombre d'échantillons contenant le DINCH, le TXIB, l'ATBC ou le DEHTP et pourcentage par rapport au nombre total d'échantillons testés (Biedermann-Brem <i>et al.</i> , 2008) | 88 |
| Tableau 23 : Concentration massique mesurées dans des jouets - DINCH, TXIB, ATBC et DEHTP (Biedermann-Brem <i>et al.</i> , 2008)..... | 88 |
| Tableau 24 : Nombre d'échantillons contenant le DINCH, le TXIB, l'ATBC ou le DEHTP et concentration (supérieure à 4% massique) selon les catégories de jouets – DINCH, TXIB, ATBC et DEHTP (Biedermann-Brem <i>et al.</i> , 2008)..... | 88 |
| Tableau 25 : Concentration massique en ATBC, DEHTP ET DINCH dans 7 jouets en PVC (Xi <i>et al.</i> , 2015)..... | 89 |
| Tableau 26 : Occurrences de chaque substance dans les jouets et articles de puériculture (% d'articles) – DINCH, TXIB, ATBC et DEHTP (Danish EPA, 2010)..... | 90 |
| Tableau 27 : Récapitulatif des données de composition pour ATBC, DINCH, TXIB, DEHTP, DOIP (DGCCRF, 2014 ; Biedermann-Brem <i>et al.</i> , 2008 ; Stringer <i>et al.</i> , 2000, Dreyfus, 2010, Xi <i>et al.</i> , 2015) | 91 |
| Tableau 28 : Développement de l'enfant entre 0 et 6 ans selon différentes classes d'âge (US EPA, 2005) . | 96 |
| Tableau 29 : VTR de l'ATBC établie par l'EFSA (EFSA, 2005) | 107 |
| Tableau 30 : Synthèse des doses critiques et VTR pour l'ATBC..... | 107 |
| Tableau 31 : VTR du DINCH par voie orale (EFSA, 2006 : NICNAS, 2012 ; Bhat <i>et al.</i> , 2014) | 108 |
| Tableau 32 : Synthèse des doses critiques et VTR pour le DINCH..... | 111 |
| Tableau 33 : VTR par voie orale du DEHTP (EFSA, 2008) | 112 |

| | |
|---|------------|
| Tableau 34 : Synthèse de NOAEL et LOAEL pour le DHETP (Ball <i>et al.</i> , 2012)..... | 113 |
| Tableau 35 : Données sur la perte de la couche nucléaire externe de la rétine chez des rates F344 exposées au DEHTP (Deyo, 2008)..... | 114 |
| Tableau 36 : Synthèse des doses critiques et VTR pour le DEHTP..... | 115 |
| Tableau 37 : Synthèse des doses critiques pour le TXIB..... | 117 |
| Tableau 38 : Synthèse des effets rénaux et hépatiques induits par le TXIB..... | 119 |
| Tableau 39 : Récapitulatif des données moyennes de mise en bouche (min/jour)..... | 123 |
| Tableau 40 : surface moyenne d'un doigt (calculée) et surface mise en bouche lors du contact main bouche (estimée) (RIVM, 2008)..... | 125 |
| Tableau 41 : Surface moyenne des mains (cm ²) (US EPA, 2009)..... | 125 |
| Tableau 42 : Poids corporels français déclarés (filles et garçons) – 0 – 36 mois (SFAE, 2013)..... | 126 |
| Tableau 43 : Taux de migration dans la salive du TXIB, du DEHTP et du DINCH à partir de jouets en plastique (RIVM, 2009)..... | 126 |
| Tableau 44 : Taux de migration (µg/min/10 cm ²) dans un simulant de salive, résultats issus de Dreyfus (2010) (extrait de US CPSC, 2014)..... | 127 |
| Tableau 45 : Récapitulatif des données de migration disponibles pour le DEHTP, le TXIB, l'ATBC, le DOIP et le DINCH..... | 128 |
| Tableau 46 : Données de migration pour l'évaluation des expositions - Campagne d'essais SCL pour l'Anses (2015)..... | 131 |
| Tableau 47 : Autres données pour l'évaluation des expositions..... | 132 |
| Tableau 48 : Résultats de la DJE (en µg/kg pc/j) illustrés sous la forme d'histogrammes de densité de fréquence : tous jouets confondus - 3 classes d'âge..... | 133 |
| Tableau 49 : Résultats de la DJE (en µg/kg pc/j) tous jouets confondus - 3 classes..... | 135 |
| Tableau 50 : Facteurs d'incertitudes proposés dans la littérature (Afsset, 2010)..... | 137 |
| Tableau 51 : Résultats de l'ERS pour l'ATBC..... | 138 |
| Tableau 52 : Résultats du calcul du QD pour l'ATBC..... | 138 |
| Tableau 53 : Résultats de l'ERS pour le DEHTP..... | 139 |
| Tableau 54 : Résultats du calcul du QD pour le DEHTP..... | 139 |
| Tableau 55 : Résultats de l'ERS pour le DINCH..... | 140 |
| Tableau 56 : Résultats du calcul du QD pour le DINCH..... | 140 |
| Tableau 57 : Résultats de l'ERS pour le TXIB..... | 141 |
| Tableau 58 : Résultats du calcul de la MOEref/MOE pour le TXIB..... | 141 |
| Tableau 59 : Synthèse des effets observés chez l'animal suite à une exposition chronique pour les substances étudiées..... | 142 |
| Tableau 60 : Rappel des propriétés physico-chimiques des substances et volatilité au regard des différentes sources (ISO NF 16000-6, Directive n° 2008/112/CE du 16/12/08, INRS, 2012)..... | 165 |
| Tableau 61 : Substances organiques testées par le Danish EPA dans 15 jouets en bois..... | 170 |
| Tableau 62 : Substances retrouvées dans la littérature, avec une classification de dangers (KEMI, 2012b)..... | 172 |
| Tableau 63 : Limites de migration des éléments sur les sucettes..... | 179 |
| Tableau 64 : Libération de N-nitrosamines et de substances N-nitrosables..... | 179 |
| Tableau 65 : Résultats de l'ERS chez les nourrissons et les enfants conduite par l'US CPSC en 2014 (US CPSC, 2014)..... | 213 |
| Tableau 66 : Evolution depuis 2009 des catégories de produits et articles contenant des substances chimiques déclarés <i>via</i> le système d'alerte RAPEX..... | 225 |
| Tableau 67 : Types d'articles notifiés dans les alertes RAPEX concernant des articles de puériculture et équipements pour enfants contenant des substances chimiques de 2004 à 2014..... | 226 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 68 : Substances chimiques retrouvées dans les articles de puériculture et équipements pour enfants notifiées <i>via</i> les alertes RAPEX de 2004 à 2014 | 227 |
| Tableau 69 : Pays d'origine des articles de puériculture et équipements pour enfants contenant des substances chimiques notifiées <i>via</i> les alertes RAPEX de 2004 à 2014 | 227 |
| Tableau 70 : Résultats des essais réalisés sur l'ATBC dans le cadre du programme Tox21 | 242 |
| Tableau 71 : Incidence des tumeurs lymphoïdes chez les rats traités par l'ATBC (Soeler <i>et al.</i> , 1950 cité dans US CPSC, 2010) | 244 |
| Tableau 72 : Concentrations urinaires des métabolites du DINCH en µg/L (Fromme <i>et al.</i> , 2016)..... | 247 |
| Tableau 73 : Valeurs moyen et intervalles des facteurs d'excrétion urinaire des métabolites du DINCH (en %, sur une base molaire) (Koch <i>et al.</i> , 2013)..... | 248 |
| Tableau 74 : Résultats de l'étude d'irritation cutanée réalisée par BASF (NICNAS, 2012)..... | 250 |
| Tableau 75 : Modifications de poids des organes observées chez des rats exposés 1 ou 2 ans au DINCH (NICNAS, 2008 ; Bhat <i>et al.</i> , 2014)..... | 252 |
| Tableau 76 : Incidence des adénomes de la glande thyroïde chez des rats exposés 2 ans au DINCH (US CPSC, 2010 et NICNAS, 2012) | 258 |
| Tableau 77 : Incidence des fibroadénomes au niveau des glandes mammaires et des masses au niveau de l'utérus chez des rates exposées 2 ans au DINCH (NICNAS, 2012) | 258 |
| Tableau 78 : Résultats des essais réalisés sur le DEHTP dans le cadre du programme Tox21..... | 269 |
| Tableau 79 : Protocole utilisé dans l'étude d'Astil <i>et al.</i> (1972)..... | 272 |
| Tableau 80 : Scenarios et doses utilisées dans l'étude de Krasavage <i>et al.</i> (1972) (Eastman Chemical Compagny, 2007 ; Danish EPA, 2010)..... | 277 |
| Tableau 81 : Durée de mise en bouche (min/jour) (Groot <i>et al.</i> , 1998 ; RIVM, 2002) | 283 |
| Tableau 82 : Durée de mise en bouche (min/jour) (Juberg <i>et al.</i> , 2001)..... | 284 |
| Tableau 83 : Durée de mise en bouche (min/jour) (Smith et Norris, 2002)..... | 284 |
| Tableau 84 : Durée en de mise en bouche (min/jour) (Greene, 2002 ; Babich <i>et al.</i> , 2004) | 285 |
| Tableau 85 : Récapitulatif des données moyennes de mise en bouche (min/jour) | 286 |
| Tableau 86 : Comportement de mise en bouche (%) (Greene, 2002) | 287 |

Liste des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Arbre de décision des scénarios d'exposition (RIVM, 2008) | 44 |
| Figure 2 : Schéma basé sur les risques pour les substances chimiques présentes dans les jouets (RIVM, 2008) | 45 |
| Figure 3 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur l'échantillon « Animaux en plastique » (DGCCRF, 2014)..... | 67 |
| Figure 4 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur l'échantillon « poupon » (DGCCRF, 2014) | 68 |
| Figure 5 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur l'échantillon « jeu de bain » (plastique figurine) (DGCCRF, 2014)..... | 68 |
| Figure 6 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur l'échantillon « jeu de bain » (plastique jaune) (DGCCRF, 2014)..... | 69 |
| Figure 7 : Schéma décrivant le protocole de l'OFI (OFI, 2015)..... | 70 |
| Figure 8 : Analyse de substances détectées en ER-CALUX [®] | 74 |
| Figure 9 : Démarche de l'ERS | 92 |
| Figure 10 : Evolution des alertes RAPEX relatives aux jouets contenant des substances chimiques (statistiques calculées par l'Anses)..... | 228 |
| Figure 11 : Métabolisme possible du DINCH chez l'Homme en considérant l'isomère le plus courant présentant une chaîne latérale 4-méthyl-octyl (Koch <i>et al.</i> , 2013) | 248 |
| Figure 12 : Modèle pharmacocinétique pour le DINCH (Schütze <i>et al.</i> , 2015) | 249 |

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

L'exposition à de multiples substances chimiques présentes dans des produits de consommation, pendant les périodes critiques du développement de l'enfant (*in utero*, périnatal, *etc.*), est de plus en plus souvent évoquée parmi les hypothèses permettant d'expliquer l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies (obésité, troubles neurodéveloppementaux, effets sur l'appareil reproducteur, *etc.*). Ainsi, conformément à ses missions et à son programme de travail, ainsi qu'aux actions 17 et 20 du PNSE 2¹, l'Anses s'est auto-saisie en vue d'évaluer les risques sanitaires liés aux substances chimiques présentes dans des jouets et des équipements pour enfants en matière plastique destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

1.2 Objet de l'auto-saisine

Cette auto-saisine vise à réaliser un état des connaissances sur les substances chimiques présentes dans les jouets et équipements pour enfants en vue de conduire une évaluation des risques sanitaires liés à certaines substances chimiques contenues dans des jouets et des équipements pour enfants en matière plastique destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

La population des enfants, et en particulier des jeunes enfants (moins de 36 mois), constitue une population spécifique. Les nombreuses différences physiologiques ou toxicocinétiques entre les adultes et les enfants peuvent moduler les expositions aux substances chimiques et les interactions de ces dernières avec le corps humain. Ainsi, une substance chimique peut entraîner des effets néfastes chez l'enfant à des doses plus faibles que chez l'adulte et affecter des organes en cours de développement. De plus, le choix de la catégorie de population s'appuie sur les exigences et les avertissements spécifiques qui définissent un âge minimum d'utilisation. Ces exigences sont destinées à prévenir les risques d'étouffement et d'étranglement encourus lors de l'utilisation des jouets. Elles s'appuient sur les propriétés physiques et mécaniques du produit et sont également corrélées au développement psychomoteur des enfants lors de l'utilisation des jouets.

¹ PNSE 2 - Action 17 : Réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes ou en âge de procréer aux substances les plus dangereuses. Réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux substances préoccupantes.
Action 20 : Améliorer la prise en compte de la sensibilité particulière des enfants, des femmes enceintes ou en âge de procréer dans l'expertise des risques.

Plusieurs études fondées sur l'observation du comportement de mise en bouche chez les enfants de 0 à 36 mois confirment que les enfants, au cours de cette période, portent à la bouche une grande diversité d'objets (Xue *et al.*, 2007 ; Norris et Smith, 2002 ; Juberg *et al.*, 2001) et précisent que le plastique est le matériau le plus couramment mis en bouche, suivie par les tissus (Norris et Smith, 2002). De plus, les jouets en matière plastique représentent la majorité des jouets achetés en France (FJP, 2014). L'auto-saisine s'est ainsi intéressée principalement aux jouets en matière plastique destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.

Pour ce faire, ont été effectués :

- Pour tous les types de jouets et équipements pour enfants :
 - un recensement des travaux réalisés (campagnes de mesures, bibliographie, rapports d'expertise, réglementation, alertes et retraits du marché) par d'autres agences et d'autres pays ;
 - une étude de filières ;
- Pour les jouets en matière plastique contenant des phtalates et leurs substituts (sont ici exclus les jouets en bois et en métal, les peluches, les jouets en textile ainsi que les maquillages et peintures) :
 - une étude de filières sur les substances d'intérêt ;
 - une étude de la composition et de la migration de ces substances à partir de jouets neufs ;
 - une analyse des dangers et des relations dose-réponse ;
 - une élaboration de scénarios d'exposition en lien avec l'utilisation des jouets et des articles de puériculture par les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans ;
 - une évaluation des risques sanitaires.

L'autosaisine prévoyait une priorisation des substances chimiques auxquelles les enfants jusqu'à 3 ans sont les plus exposés en tenant compte, entre autres, du comportement spécifique des enfants ainsi qu'une évaluation de l'importance des voies d'exposition (ex : contact main-bouche, succion d'objets, inhalation). *In fine*, la sélection des substances a été réalisée sur la base des résultats de l'étude de filières, de l'analyse bibliographique ainsi que des résultats des essais de composition et de migration des substances réalisés par le SCL à partir des jouets en matière plastique (cf. § 4). Ainsi, **l'évaluation des risques sanitaires pour les substances jugées d'intérêt a été conduite en considérant exclusivement la migration des substances dans la salive lors de la mise en bouche d'un jouet en matière plastique par un enfant**. Cette voie d'exposition a été jugée la plus pertinente par le CES. En effet, les enfants peuvent être exposés aux substances chimiques présentes dans les jouets et équipements pour enfants *via* d'autres voies d'exposition : la voie inhalée ou la voie percutanée. Dans le cadre de l'expertise, la voie d'exposition par inhalation (évaporation) n'a été retenue par le CES. En effet, le RIVM (2008) juge cette voie d'exposition pertinente à considérer pour les substances volatiles, or les plastifiants étudiés ne sont pas définis comme volatils du fait de leur faible pression de vapeur (annexe 2). Cette hypothèse est confirmée par la faible surface d'émission disponible, liée à la petite taille des

jouets. La voie percutanée n'a pas été considérée dans le cadre de ces travaux. Par ailleurs, les travaux de Xi *et al.* (2015) ont également mis en évidence la migration de substances (ATBC, DEHTP et DINCH) sur des lingettes à partir de jouets en PVC afin de simuler la migration des plastifiants vers la peau humaine.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » jusqu'en décembre 2013 puis au CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation ». Les travaux d'expertise des rapporteurs ont été soumis régulièrement aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES.

Le groupe de travail « Évaluation des Substances et Procédés soumis à Autorisation en alimentation humaine » (GT ESPA) a été associé à ce travail pour des questions en lien avec son champ de compétence (analyses des résultats de migration des substances issues de matières plastiques).

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

Afin de recueillir l'avis des différentes parties prenantes, une série d'auditions a été réalisée entre mai 2013 et février 2014 auprès :

- d'associations de consommateurs : Institut national de la consommation (INC), Union fédérale des consommateurs (UFC), *Women in Europe for a common future* (WECF) ;
- d'industriels : la fédération des entreprises du jouet et de la puériculture (FJP), la fédération des entreprises du commerce et de la distribution (FCD) accompagnée de représentants de 3 enseignes : Carrefour, Cora et Oxyane ;
- de l'administration : la Commission de sécurité des consommateurs (CSC), la sous-direction de la qualité pour l'industrie et de la normalisation (SQUALPI) au sein du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique².

Ces auditions avaient pour objectifs de bien cerner les enjeux et recueillir les attentes des différentes parties prenantes. Elles ont permis de confirmer l'intérêt pour les travaux de l'Anses sur les jouets et articles de puériculture. Un résumé des auditions est disponible en annexe 3.

² Ce service est rattaché à la sous-direction de la qualité, de la normalisation, de la métrologie et de la propriété industrielle au sein du service de la compétitivité et du développement des PME appartenant à la Direction générale des entreprises du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique.

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 conflits d'intérêts.

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).

2 Généralités sur les jouets et les articles de puériculture

2.1 Jouets

2.1.1 Définition réglementaire du jouet

Au sens du décret 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets, décret transcrivant la directive 2009/48/CE, sont considérés comme des jouets, les produits conçus pour être utilisés, exclusivement ou non, à des fins de jeu par des enfants de moins de quatorze ans ou destinés à cet effet.

2.1.2 Réglementation liée à la sécurité des jouets

Dans le cadre de la thématique de cette saisine, la réglementation sera restreinte à celle s'appliquant à la sécurité des jouets.

La sécurité des jouets en Europe est encadrée par la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 (Directive « jouets »). Cette directive est transcrite en droit français par l'intermédiaire du décret n°2010-166 et ses arrêtés d'applications du 24 février 2010, du 31 juillet 2013 et du 8 janvier 2015 modifiant celui du 24 février 2010. Il n'existe pas de distinction réglementaire entre les jouets d'origine française, européenne ou autre. Tous les jouets de l'Union Européenne mis sur le marché doivent répondre aux exigences de la « Directive jouets ».

2.1.2.1 Réglementation Européenne

La Directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets fixe les exigences relatives à la sécurité des jouets et à leur libre circulation dans la Communauté européenne. Certains produits ne sont pas considérés comme des jouets au titre de cette directive (ex. puzzle de plus de 500 pièces, équipements sportifs tels que les patins à roulettes, les bicyclettes ayant une hauteur de selle supérieure à 435 mm, *etc.*). Ce texte fixe les obligations des fabricants notamment en termes de documentation technique et de déclaration « CE » de conformité, d'essais pour protéger la santé et la sécurité des consommateurs (essais par sondage, *etc.*).

Les obligations des importateurs sont également abordées tout comme celles des distributeurs. Les fabricants doivent indiquer leur nom sur le jouet, la raison sociale ou leur marque déposée ainsi que l'adresse où ils peuvent être contactés.

L'évaluation de la sécurité des jouets est un point essentiel de cette directive. Les fabricants doivent procéder à une analyse des dangers de natures chimique, physique, électrique, des risques d'inflammabilité, de radioactivité et en matière d'hygiène et à une évaluation de l'exposition potentielle à ces dangers. En termes de sécurité vis-à-vis des dangers de nature chimique, cette

directive interdit l'utilisation de substances CMR de catégorie 1A, 1B ou 2³ dans les jouets ou les parties structurellement distinctes sauf si elles répondent à plusieurs critères tels que, l'inaccessibilité des substances même par inhalation, des concentrations inférieures à un certain seuil, etc.

Les nitrosamines et substances nitrosables sont interdites dans les jouets destinés aux enfants de moins de 36 mois et dans les autres jouets pouvant être mis à la bouche, si la migration de ces substances est égale ou supérieure à 0,05 mg/kg pour les nitrosamines et 1 mg/kg pour les substances nitrosables, tout comme d'autres substances qui sont autorisées avec des limites de migration spécifique.

Enfin, la directive interdit 55 substances parfumantes allergisantes à plus de 100 mg/kg et une indication sur le jouet, l'étiquette ou l'emballage est nécessaire en cas de présence de 11 autres allergènes à plus de 100 mg/kg.

Les limites de migrations ci-après dans les jouets ou composants de jouets ne doivent pas être dépassées :

Tableau 1 : Limites de migrations autorisées dans la directive 2009/48/CE

| Elément | mg/kg de matière de jouet sèche, friable, poudreuse ou souple | mg/kg de matière de jouet liquide ou collante | mg/kg de matière grattée du jouet |
|---------------------------|---|---|-----------------------------------|
| Aluminium (Al) | 5 625 | 1 406 | 70 000 |
| Antimoine (Sb) | 45 | 11,3 | 560 |
| Arsenic (As) | 3,8 | 0,9 | 47 |
| Baryum (Ba) ⁴ | 1500 | 375 | 18 750 |
| Bore (B) | 1 200 | 300 | 15 000 |
| Cadmium (Cd) ⁵ | 1,3 | 0,3 | 17 |
| Chrome (Cr III) | 37,5 | 9,4 | 460 |
| Chrome (Cr VI) | 0,02 | 0,005 | 0,2 |
| Cobalt (Co) | 10,5 | 2,6 | 130 |
| Cuivre (Cu) | 622,5 | 156 | 7 700 |
| Plomb (Pb) | 13,5 | 3,4 | 160 |
| Manganèse (Mn) | 1 200 | 300 | 15 000 |
| Mercuré (Hg) | 7,5 | 1,9 | 94 |
| Nickel (Ni) | 75 | 18,8 | 930 |
| Sélénium (Se) | 37,5 | 9,4 | 460 |
| Strontium (Sr) | 4 500 | 1 125 | 56 000 |
| Etain (Sn) | 15 000 | 3 750 | 180 000 |
| Etain organique | 0,9 | 0,2 | 12 |
| Zinc (Zn) | 3 750 | 938 | 46 000 |

³ Catégorie 1A : effet CMR avéré pour l'Homme ; catégorie 1B : effet CMR présumé pour l'Homme ; catégorie 2 : effet CMR suspecté.

⁴ Nouvelles limites fixées par l'arrêté du 31 juillet 2013

⁵ Nouvelles limites fixées par l'arrêté du 18 décembre 2012

Ces limites ne s'appliquent pas aux jouets ou aux composants du jouet qui, en raison de leur accessibilité, de leur fonction, de leur volume ou de leur masse, excluent tout danger par succion, léchage, ingestion ou contact prolongé avec la peau lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions normales.

Il est à noter que, jusqu'au 19 juillet 2013, la directive 88/378/CEE⁶ (et son décret d'application français n°89-662) s'appliquait pour les exigences relatives à la chimie des jouets. La directive 2009/48/CE s'applique désormais.

L'Allemagne ne souhaite pas se conformer à cette directive et préfère conserver ses propres valeurs limites. En effet, l'Allemagne avait demandé en 2011 à la Commission Européenne, de maintenir ses dispositions nationales relatives au plomb, l'arsenic, le mercure, le baryum, l'antimoine, les nitrosamines et les substances nitrosables. La Commission a accédé à la demande pour les nitrosamines et substances nitrosables et a accordé que le maintien des valeurs limites applicables au plomb et baryum jusqu'au 21/07/2013 soit prolongé jusqu'au 15 mai 2014 (par décision provisoire). Les arguments de l'Allemagne alors soulevés pour demander cette dérogation sont liés au fait que les valeurs limites de la norme EN 71-3 converties en droit national allemand sont plus strictes que les valeurs limites de migration de la nouvelle directive européenne. La Pologne, la République Tchèque, Toys Industries of Europe (TIE) et la Fédération Française des Industries Jouet – Puériculture (FJP) estiment que cette décision constitue un obstacle à la libre circulation des jouets. La Suède est en accord avec l'Allemagne.

Les directives 2015/2115, 2015-2116 et 2015-2117 du 23 novembre 2015 modifient l'annexe II de la directive 2009/48/CE en ce qui concerne respectivement le formamide, la 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one et le mélange CMIT/MIT. Ces directives seront applicables en mai et novembre 2017. Elles indiquent que les valeurs limites spécifiques pour les produits chimiques utilisés dans les jouets destinés à l'usage d'enfants de moins de 36 mois ou dans d'autres jouets destinés à être mis en bouche seront modifiées par la valeur limite indiquée dans le tableau suivant :

⁶ Les exigences chimiques de la directive 88/278/CEE qui s'appliquaient, indiquaient, notamment, que la biodisponibilité de certaines substances due à l'utilisation des jouets ne devait pas dépasser par jour (ex : 0,7 µg de Pb). De plus, cette directive indiquait qu'il était formellement interdit d'inclure dans un jouet des substances ou préparations dangereuses si elles étaient destinées à être utilisées en tant que telles au cours du jeu.

| Substance | Numéro CAS | Valeur limite |
|--|------------|---|
| Formamide | 75-12-7 | 20 µg/m ³ (limite d'émission) après une période maximale de vingt-huit jours à compter du commencement du test des émissions de jouets en mousse présentant une teneur en formamide supérieure à 200 mg/kg (valeur seuil fondée sur la teneur) |
| 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one | 2634-33-5 | 5 mg/kg (teneur limite) dans les matériaux aqueux pour jouets, conformément aux méthodes fixées dans les normes EN 71-10 :2005 et EN 71-11 : 2005 |
| Masse de réaction de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one (CMIT) (n°CE 247-500-7) et de la 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (MIT) (n° CE 220-239-6) | 55965-84-9 | 1 mg/kg (teneur limite) dans les matériaux aqueux pour jouets |
| 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one | 26172-55-4 | 0,75 mg/kg (teneur limite) dans les matériaux aqueux pour jouets |
| 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one | 2682-20-4 | 0,25 mg/kg (teneur limite) dans les matériaux aqueux pour jouets |

Autres réglementations liées aux jouets

D'autres réglementations applicables aux jouets mais non spécifiques à la sécurité de ceux-ci sont citées ci-dessous :

- Le règlement n°2006/1272 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances dans le cadre de REACH s'applique à la sécurité des jouets *via*, notamment son annexe XVII décrivant les restrictions (entrées 51 et 52) qui réglemente entre autres certains phtalates (les mêmes que ceux du décret 2006-1361 aux mêmes concentrations), le benzène, le cadmium, les colorants azoïques, certaines substances utilisées dans le traitement du bois utilisées dans les jouets.
- Le règlement n°10/2011 concernant les matériaux en contact avec les denrées alimentaires (MCDA). Ce règlement établit des exigences spécifiques applicables à la fabrication et à la commercialisation de matériaux et d'objets en matière plastique qui sont destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. Seules les substances figurant à l'annexe du règlement peuvent être utilisées intentionnellement dans la fabrication de couches en matière plastique de matériaux et d'objets en matière plastique.

2.1.2.2 Réglementation française

Décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets

Ce décret met en application sur le territoire français la directive 2009/48/CE. Il reprend l'ensemble des obligations inscrites dans la directive. En ce qui concerne les propriétés chimiques, les concentrations des CMR qui peuvent être présents dans les jouets sont fixées par un arrêté du ministre chargé de l'industrie, tout comme les limites de migration des éléments chimiques qui entrent dans la composition des jouets et de leurs composants.

Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 (aujourd'hui inclus dans l'annexe XVII du règlement REACH)

Ce décret s'applique aux jouets et articles de puériculture et interdit la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit de jouets ou articles de puériculture contenant plus de 0,1% en masse de matière plastifiée avec du DEHP, DBP BBP.

De même, ce décret interdit la mise sur le marché du DINP, DIDP et DNOP pour les jouets ou articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants et contenant plus de 0,1% en masse de matière plastifiée d'une de ces substances.

Les arrêtés du 24 février 2010, du 18 décembre 2012, du 31 juillet 2013, du 8 janvier 2015

L'arrêté du 24 février 2010 fixe les modalités d'application du décret n°2010-166 relatif à la sécurité des jouets. Cet arrêté liste les produits non considérés comme des jouets, les substances allergisantes interdites ainsi que les conditions d'application de la partie inflammabilité du décret.

Cet arrêté est modifié par l'arrêté du 18 décembre 2012 concernant les limites de migration du cadmium, l'arrêté du 31 juillet 2013 les limites de migration du baryum et l'arrêté du 8 janvier 2015 des valeurs limites spécifiques pour les produits chimiques utilisés dans les jouets destinés à l'usage d'enfants de moins de trente-six mois ou dans d'autres jouets destinés à être mis en bouche pour les substances suivantes :

| Substance | Numéro CAS | Valeur limite |
|--|------------|---|
| Phosphate de tris(2-chloroéthyle) (TCEP) | 115-96-8 | 5 mg/kg (teneur limite) |
| Phosphate de tris(1-chloro-2-propyle) (TCPP) | 13674-84-5 | 5 mg/kg (teneur limite) |
| Phosphate de tris(1,3-dichloro-2-propyle) (TDCP) | 13674-87-8 | 5 mg/kg (teneur limite) |
| Bisphénol A (BPA) | 80-05-7 | 0,1 mg/kg (limite de migration) conformément aux méthodes établies par les normes EN 71-10 : 2005 et EN71-11 : 2005 |

2.1.2.3 Normes

Les jouets sont soumis à une série de normes NF EN 71 : Sécurité des jouets. Ces normes harmonisées relèvent de la directive 2009/48/CE et comprennent 13 parties distinctes.

La partie sur laquelle, dans le contexte de la saisine, il est pertinent de s'arrêter est la norme NF EN 71-3 : Sécurité des jouets – Migration de certains éléments. Cette norme européenne adoptée par le CEN (Comité Européen de Normalisation), a été publiée en français le 12 juillet 2013 et est reprise au catalogue de l'Afnor. Cette norme spécifie les exigences et les méthodes d'essai applicables à la migration des composés métalliques suivants : aluminium, antimoine, arsenic, baryum, bore, cadmium, chrome III, chrome VI, cobalt, cuivre, plomb, manganèse, mercure, nickel, sélénium, strontium, étain, composés organostanniques et zinc à partir des matériaux-jouets et

des parties de jouets. Cette norme contient des exigences relatives à la migration de certains éléments à partir des catégories de matériaux-jouets sec, friables, liquides, grattés...

Les limites de migration des éléments dosés doivent être conformes aux restrictions de la directive 2009/48/CE (cf. Tableau 1).

Plusieurs autres parties de la norme nécessitent d'être abordées dans ce rapport puisqu'elles sont en lien avec la saisine :

- NF EN 71-7 : Peintures au doigt – exigences et méthodes d'essai. Cette norme fixe les exigences relatives aux substances et produits utilisés dans les peintures à doigts.

La migration d'éléments métalliques des peintures à doigts ne doit pas dépasser les limites indiquées dans le tableau ci-dessous :

| Élément | Sb | As | Ba | Cd | Cr | Pb | Hg | Se |
|----------------------------|----|----|-----|----|----|----|----|----|
| Migration maximale (mg/kg) | 10 | 10 | 350 | 15 | 25 | 25 | 10 | 50 |

Plusieurs amines aromatiques primaires ne doivent pas être retrouvées dans les peintures (les peintures au doigt ne doivent pas contenir une quantité totale d'amines aromatiques primaires supérieure à 20 mg/kg, chaque amine ne devant pas dépasser 10 mg/kg), tout comme les colorants azoïques. Les amines aromatiques primaires (benzidine, 2-naphthylamine, 4-chloro-2-methyl-aniline, 4-aminobiphenyl) ne doivent pas être dosables.

Les impuretés ci-dessous ne doivent pas dépasser, dans les peintures au doigt, les limites indiquées dans le tableau :

| Impureté | Limite (mg/kg) | Peintures à prendre en considération |
|------------------------|----------------|--|
| Biphényles polychlorés | 2 | Peinture au doigt contenant des produits colorants contenant du chlore ou fabriquées dans les solvants chlorés |
| Hexachlorobenzène | 5 | |
| Benzo(a)pyrène | 0,05 | Uniquement pour les peintures au doigt contenant du noir de carbone |

Cette norme liste aussi les agents devant être ajoutés aux peintures tels que les agents d'amertume, les agents de conservation (tels que, par exemple, la méthylisothiazolinone).

- NF EN 71-9 : Composés organiques chimiques – exigences. Ce document spécifie des exigences concernant la migration de certains composés organiques chimiques dangereux provenant des jouets et matériaux-jouets ou la teneur de certains composés organiques chimiques dangereux présents dans ces jouets et matériaux-jouets, par les voies d'exposition telles que : mise en bouche, ingestion, contact avec la peau, contact avec l'œil, inhalation.
- NF EN 71-10 : Composés organiques chimiques – préparation et extraction des échantillons
- NF EN 71-11 : Composés organiques chimiques – méthodes d'analyse

- NF EN 71-12 : N-nitrosamines et substances N-nitrosables

Il est à noter qu'en l'absence de norme harmonisée ou en cas d'application partielle d'une norme harmonisée ou si la norme harmonisée est assortie d'une restriction, les fabricants doivent dans certains cas faire procéder à un examen CE de type⁷ sur leurs jouets et ce, par un organisme notifié établi sur le territoire de l'Union Européenne.

2.1.3 Les jouets : classification

Quand le terme de jouet est employé, il renvoie à divers types de jouets : jouets en bois, en plastique, en carton, poupée, jouets 1^{er} âge, *etc.*

La classification des jouets fait l'objet de discussions au sein du groupe Expert de la Directive jouets 2009/48/CE qui établit des documents d'orientation publiés sur le site de la Commission européenne. Cependant, il n'existe, à ce jour, aucune classification harmonisée des jouets permettant de catégoriser un jouet en particulier. La seule classification existante, tous pays confondus, est celle réalisée par le panéliste NPD Group possédant le panel Euro Toys®. EuroToys® est le seul panel à fournir des données à l'échelle européenne sur les consommateurs et les ventes en magasin des jeux et jouets. Les différentes catégories sont :

Tableau 2 : Classification des jouets (NPD)

| Catégories | Sous classes |
|--|---|
| Figurines d'action et accessoires | Figurines d'action/accessoires/jeux de rôle |
| Autres jouets | Maquettes, modélismes et accessoires/jeux éducatifs musicaux/jeux d'imitation/autres jouets |
| Loisirs créatifs/activités artistiques | Pâte à modeler/Aérographe/Crayons, pinceaux, <i>etc.</i> /jeux manuels/fournitures, sculpture |
| Véhicules | Véhicules à énergie/véhicule sans énergie |
| Jeux de construction | / |
| Poupées | Poupons et accessoires/ poupées mannequins/mini poupées et accessoires à thèmes / poupées, maisons et accessoires |
| Jeux de société/puzzles | Jeux de société/ Puzzles |
| Jeux 1 ^{er} âges et préscolaire | Jeux 1 ^{er} âge/ Jeux préscolaires |
| Electroniques junior | Robots et compagnons interactifs / Jeux électroniques avancés / divertissement électronique |
| Peluches | / |
| Jouets de plein air et jeux sportifs | Porteurs / Jeux de sport / Jeux de plein air saisonnier |

⁷ Un examen CE de type consiste à tester un échantillon représentatif d'une production par rapport aux exigences des directives applicables.

Il est à noter le fait que, pour qu'un produit soit considéré comme un jouet conformément à la directive, la valeur ludique doit être introduite intentionnellement par le fabricant. L'utilisation raisonnable attendue doit prévaloir sur la déclaration d'intention du fabricant (TIE, 2012).

Les jouets sont fabriqués dans différents matériaux tels que le bois, le plastique, le métal, le tissu, le carton, ou bien même un mélange de différents matériaux (annexe 4). Selon la Swedish Chemical Agency (KEMI, 2012b) et Plastics Europe, les matières plastiques utilisées dans les jouets sont :

- Le polyéthylène,
- Les polyesters (PES),
- Le polychlorure de vinyle (PVC),
- Le polypropylène (PP),
- Le polyuréthane (PU),
- Le polycarbonate (PC),
- Le poly acrylonitrile butadiène styrène (ABS),
- Le polyacétate de vinyle (EVA),
- Les époxydes (EP).

Pour plus de détails sur chaque matière plastique, il est possible de se reporter à l'annexe 5. Seul le PVC est détaillé ci-dessous.

Le PVC représente l'un des premiers plastiques, et l'un des plus utilisés, dans le domaine des jouets. Il est dérivé du chlorure de sodium (57%) et du pétrole ou du gaz (43%). Le PVC est obtenu par polymérisation (polyaddition en émulsion) du chlorure de vinyle monomère, lui-même issu de la réaction complexe du chlore sur l'éthylène en présence d'oxygène. Le PVC ainsi obtenu est sous forme d'une poudre blanche qui est mélangée avec des additifs (stabilisants et/ou plastifiants, charges, pigments, *etc.*) pour obtenir les propriétés exactes nécessaires pour des applications spécifiques. Les granules (composites) ou poudres prêtes à l'emploi (prémixes) de PVC qui en résultent sont ensuite transformés en produit final (Plastics Europe⁸). Les plastifiants les plus utilisés dans le PVC sont les phtalates. Ils sont ajoutés à des concentrations variables (de quelques % jusque 50% du mélange) pour conférer une souplesse permanente aux produits finis (INRS, 2006).

Le PVC peut être utilisé pour diverses applications telles que les châssis de fenêtre, les tuyaux, les revêtements de sol, les papiers peints, les bouteilles, films adhésifs, jouets, isolation câbles, produits médicaux, cartes de crédit, *etc.*

⁸ <http://decouvrirlepvc.org/> consulté en 2016

2.1.4 Détermination de l'âge de l'enfant auquel un jouet est destiné

Afin de déterminer l'âge auquel un jouet est destiné à un enfant, le fabricant peut se référer au rapport du CEN n° 14379 sur la classification des jouets qui établit les lignes directrices pour faire correspondre les caractéristiques des jouets à l'âge des enfants. Ce rapport classe les jouets des enfants de moins ou plus de 36 mois en 24 catégories. Bien que ce rapport établisse une liste des fonctions et des caractéristiques accompagnées d'exemples, certains jouets peuvent prêter à discussion. Le document d'orientation n°11 (Jouets destinés aux enfants de moins et de plus de 36 mois) détaille la classification pour les enfants âgés de moins ou plus de 3 ans. Il est également à mentionner les directives de détermination de l'âge de l'US Consumer Product Safety Commission (US CPSC) qui datent de 2002 (US CPSC, 2002). Les autorités de surveillance du marché se fondent sur les mêmes documents afin de garantir la conformité et de contrôler la décision du fabricant (choix de l'âge minimal d'utilisation d'un jouet) (TIE, 2012 ; CEN, 2009).

2.1.5 Le marché du jouet

2.1.5.1 Marché Européen

Le marché du jouet européen est le plus important du monde. Il continue son évolution depuis ces dernières années d'environ 3 à 6% par an, malgré un déclin en Europe du Sud.

Environ 5 000 compagnies sont affiliées à ce secteur et emploient 220 000 personnes qui génèrent des ventes d'environ 16,5 milliards d'euros. Environ 88% des entreprises du jouet en Europe sont des microentreprises de moins de 10 personnes (TIE, 2013 ; FJP, 2013).

Il est à noter, que le secteur des jouets, est un secteur très saisonnier, qui réalise une grande partie de ses ventes (50-60%) entre novembre et décembre. La saisonnalité se retrouve plus dans le sud de l'Europe dans des pays tels que l'Espagne où environ 50% des jouets sont vendus en décembre (TIE, 2013 ; FJP, 2013).

Les catégories de jouets les plus vendues en Europe sont les jouets dits préscolaires et 1^{er} âge, suivi des poupées, des jeux d'extérieurs et des jeux de société/puzzles. L'ensemble des catégories citées représentent plus de la moitié des ventes de jouets en Europe. Il ne faut cependant pas oublier que des variations entre les pays sont possibles pour des jouets tels que, par exemple, les poupées, qui sont les jouets les plus vendus en Espagne et en Italie.

Différents circuits de distribution existent. Les leaders en termes de vente sont les magasins spécialisés même si Internet représente un vecteur de ventes qui augmente de plus en plus.

D'après l'Office of Harmonization for the Internal Market (OHIM) et l'Office Européen des Brevets, le secteur des jeux et jouets est la 8^{ème} industrie de marques la plus importante en Europe avec une moyenne de 26,21 marques pour 1000 employés (TIE, 2013).

2.1.5.2 Marché français

Les données du marché du jouet, sont principalement obtenues par l'intermédiaire des publications du panéliste NPD Group. En 2014, il s'est vendu 224 millions de jouets, 2,8% de plus qu'en 2013 (avec un prix moyen par jouet de 15,25 euros). En 2014, la France était le 3^{ème} marché européen derrière le Royaume Uni et l'Allemagne.

Toujours, selon NPD Group et la FJP, les jouets les plus vendus en France en 2014, tout âge confondu, sont ceux qui ont trait aux jeux de construction (briques d'empilement en plastique), aux poupées, aux jeux et puzzles, aux jeux premier âge et de plein air.

Tout comme en Europe, le marché du Jouet français est saisonnier. Environ 35% des jouets sont vendus pendant la période des fêtes de fin d'année. Une grande partie des ventes se fait pendant la période de Noël. Ainsi, toujours selon NPD, le marché du jouet termine avec une progression de 2% en 2014 qui conforte son retour à la croissance enregistré en 2013.

Enfin, même si les jouets électroniques prennent une place importante dans le marché du jouet, les jouets dits « traditionnels » tels que les peluches, poupées, véhicules et jouets pour nourrissons et enfants de moins de 3 ans restent largement plébiscités.

Les leaders de la vente des jouets restent les enseignes alimentaires (33,7%) et les spécialistes du jeu (44,8%). Le vecteur de vente par Internet est en nette progression ces dernières années.

En conclusion, les jouets les plus vendus, tous âges de l'enfant confondus, sont :

Tableau 3 : Classement des jouets les plus vendus (en euros) (FJP)

| Catégorie | % en part de marché en euros (FJP- NPD) en 2014 |
|-------------------------------|---|
| Premier âge et préscolaire | 23,1 |
| Poupées | 10,7 |
| Jeux et puzzles | 11,7 |
| Plein air et jouets sportifs | 12,1 |
| Jeux de construction | 9,9 |
| Véhicules | 7,5 |
| Activités artistiques | 8 |
| Jeux d'actions et accessoires | 3,8 |
| Autres jouets | 6,4 |
| Peluches | 2,7 |
| Jeux électronique | 3,9 |

Compte tenu de la population visée par l'auto-saisine, à savoir les enfants âgés de 0 à 3 ans, les catégories de jouets susceptibles d'être les plus concernées sont :

- Jouets premier âge et préscolaire,
- Poupées,
- Jeux de construction,
- Peluches,
- Jouets de plein air.

De plus, parmi ces catégories, les jouets dit en « plastique » se retrouvent particulièrement :

- Dans les jouets 1^{er} âges et préscolaires (ex : jeux de bain),
- Dans les poupées,
- Dans les jeux de construction (ex : briques empilables),
- Dans les jeux de plein air (ex : ballon)

Pour l'instruction de la saisine, les jouets de plein air seront exclus du périmètre, car la majeure partie de ces jouets est fabriquée non en PVC mais en polyéthylène ou polypropylène qui ne contiennent pas les substances pressenties pour l'étude (i.e. phtalates et substituts).

Aussi, compte tenu du périmètre de la saisine et de la population visée, il semble approprié de focaliser les travaux sur les catégories de jouets suivantes : Jouets premier âge, poupées et jeux de constructions

On entend par jouets premier âge et préscolaire les jouets pour les enfants de 0 à 3 ans contenant aussi bien : le petit matériel de puériculture (veilleuses, mobiles, etc.) que les jeux préscolaires tels que les jeux de bains, jeux d'imitation ou les petites voitures en plastique.

Dans la catégorie « poupées », sont intégrés les poupons pour jeunes enfants, les poupées mannequins et les mini poupées.

En France, les fabricants de jouets sont principalement regroupés autour d'une fédération : la fédération du Jouet et de la Puériculture (FJP). Le plus grand fabricant en France est Smoby (environ 800 personnes), suivi par 3 à 4 entreprises d'une centaine de personnes, 4 à 5 entreprises de 80 personnes et enfin des entreprises comprenant de 5 à 10 salariés.

2.1.6 Importation/exportation en Europe et en France

D'après la Fédération française du jouet et de la puériculture, les exportations françaises de jouets n'ont fait qu'augmenter depuis 2010. En effet, les exportations en Europe représentaient 367,7 millions d'euros en 2010 puis 399 millions d'euros en 2011 et 538,8 millions d'euros en 2014.

En termes d'importations, l'Europe a importé des jouets pour 1,54 milliard d'euros en 2010, 1,61 milliard d'euros en 2011 et 1,79 milliard d'euros en 2014.

L'Union européenne est le 1^{er} client des exportations totales mondiales, et le second fournisseur en termes d'importation. Les pays principaux en termes de production totale sont l'Allemagne, l'Italie et la France sachant que la France représentait le 2^{ème} marché d'Europe (28%, en euros) jusqu'en 2012 derrière le Royaume Uni (30%) et avant l'Allemagne.

2.2 Articles de puériculture

2.2.1 Définition

Selon la circulaire du 29 juillet 1992 relative au champ d'application du décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture, les articles de puériculture sont des produits destinés à assurer ou à faciliter l'assise, la toilette, le couchage, le transport, le déplacement et la protection physique des enfants de **moins de quatre ans**. Il s'agit notamment :

- Des sièges fixés sur un support tels qu'une table, transats, y compris les transats ayant une fonction de siège automobile, chaises-hautes ;
- Des baignoires, tables à langer ;
- Des berceaux, lits fixes et pliants ;
- Des porte-enfants, écharpes de portage, poches kangourou, couffins, landaus et poussettes transformables pour un ou plusieurs enfants, sièges additionnels pour poussettes, trotteurs, sièges de bicyclette ;
- Des sièges, anneaux et transats de bain ;
- Des harnais et ceintures, parcs, thermomètres de bain.

Selon la Directive 2005/84/CE, aujourd'hui intégrée dans l'annexe XVII de REACH (entrées 51 et 52), on entend par article de puériculture tout produit destiné à faciliter le sommeil, la relaxation, l'hygiène ainsi que l'alimentation et la succion des enfants (Directive 2005/84/CE).

2.2.2 Réglementation

2.2.2.1 Réglementation européenne

- **Règlement (CE) n°552/2009 du 22 juin 2009 qui modifie l'annexe XVII du Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)**

Le règlement REACH restreint l'utilisation de certains phtalates (DEHP, DBP, BBP) à des concentrations inférieures à 0,1% dans les jouets et articles de puériculture. Pour trois autres phtalates (DINP, DIDP, DNOP), cette restriction est applicable pour les jouets et articles de puériculture pouvant être mis à la bouche par les enfants (Annexe XVII du règlement).

- **Directive 2001/95/CE du Parlement Européen et du Conseil du 3 décembre 2001 relative à la sécurité générale des produits**

La directive sécurité générale des produits 2001/95/CE est la directive Européenne de référence à laquelle les articles de puériculture doivent se conformer au même titre que de très nombreux produits. Cette directive a été transposée en droit français par l'ordonnance n° 2004-670 du 9

juillet 2004 portant transposition de la directive 2001/95/CE sur la sécurité générale des produits et adaptation de la législation au droit communautaire en matière de sécurité et de conformité des produits. Cette ordonnance a créé l'article L221-1 du code de la consommation, détaillé après.

- **Le règlement (CE) n°1935 du parlement européen et du conseil du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires**

Le règlement (CE) n° 1935/2004 a remplacé la directive n°89/109/CEE et la directive n°80/590/CEE à compter du 3/12/2004. Il s'applique aux matériaux et objets qui, à l'état de **produits finis**, sont destinés à être mis en contact ou sont mis en contact, conformément à leur destination, avec des denrées alimentaires ou avec l'eau qui est destinée à la consommation humaine. Il ne s'applique pas aux installations fixes, publiques ou privées, servant à la distribution d'eau ainsi qu'aux antiquités.

Les matériaux constituant les articles de puériculture doivent répondre aux règlements (CE) n°1935/2004.

2.2.2.2 Réglementation française

Depuis le 1^{er} septembre 1993 la plupart des articles de puériculture fabriqués ou importés en France doit obligatoirement satisfaire aux exigences du décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture. Le champ d'application de ce décret est donné par la circulaire du 29 juillet 1992.

Tous les articles de puériculture ne sont pas concernés par le décret n°91-1292 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture. Afin de connaître la réglementation à appliquer pour chaque article de puériculture, la démarche est la suivante :

- 1) Regarder si l'objet en question est concerné par le décret n°91-1292,
- 2) Si l'objet n'est pas concerné par le décret, voir s'il existe des normes de sécurité relatives à l'article de puériculture (annexe 6),
- 3) Si l'objet n'est pas concerné par le décret et s'il n'existe aucune norme de sécurité, alors il faudra appliquer l'obligation générale de sécurité prévue par l'article L221-1 du code de la consommation.

- **Décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture et circulaire du 29 juillet 1992 relative au champ d'application du décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture**

Ce décret fixe des exigences de sécurité concernant les propriétés physiques et mécaniques, l'inflammabilité, les propriétés chimiques et l'hygiène. Par ailleurs, il impose des marquages obligatoires à apposer sur l'article de puériculture lui-même ou sur son emballage selon les cas. La

mention « Conforme aux exigences de sécurité » est obligatoire sur l'article ou sur son emballage. Un article de puériculture est conforme aux exigences de sécurité lorsqu'il a été fabriqué conformément aux normes en vigueur dont les références sont publiées au Journal Officiel de la République française ou conformément à un modèle déclaré conforme à la réglementation en vigueur par un organisme habilité, suite à un examen de type⁹.

En l'absence de législation communautaire relative aux articles de puériculture, seuls ceux fabriqués en France ou directement importés de pays tiers¹⁰ sont obligatoirement soumis à toutes les dispositions du décret français « puériculture ». Les articles en provenance des autres Etats membres de l'Union européenne doivent satisfaire à l'obligation générale de sécurité prévue par le code de la consommation. A ce titre, ils doivent satisfaire aux exigences de sécurité du décret « puériculture ». Cependant, si un opérateur, quel qu'il soit, décide d'apposer sur ses produits la mention « Conforme aux exigences de sécurité », alors les produits en cause devront respecter toutes les dispositions du décret.

De nombreux articles qui figurent sous le terme générique « articles de puériculture » dans le langage commun n'entrent pas pour autant dans le champ d'application du décret. Ces articles doivent satisfaire à l'obligation générale de sécurité prévue par le code de la consommation qui prescrit que les produits doivent présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre. Les produits exclus du décret « puériculture » sont les suivants :

- Articles de succion (sucettes, anneaux de dentition) ;
- Accessoires pour l'hygiène (pot, brosses à cheveux, éponges pour la toilette, brosses à dents, matelas à langer) ;
- Articles de literie (draps, couvertures, matelas) ;
- Equipements pour le transport des enfants dans les voitures particulières (lits-autos, sièges-autos, rehausseurs, harnais pour voiture) ;
- Dispositifs de protection (cache-prise, coin de table, entrebâilleur de porte, système d'alarme, veilleuse, protection de four) ;
- Objets relatifs à l'alimentation et à la préparation des aliments (tétines, biberons, assiettes, gobelets, couverts et produits connexes, chauffe-biberons, stérilisateurs, « machouillettes », bavoirs) ;
- Habillement et articles chaussants pour enfants

⁹ Le nom ou la raison sociale ou la marque de commerce et l'adresse du fabricant ou de l'importateur, ainsi que le modèle doivent être précisés. Une notice d'emploi indique le cas échéant, le procédé de montage de l'article, les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi.

¹⁰ Un pays tiers est un pays en dehors de la Communauté européenne

Selon la circulaire du 29 juillet 1992 relative au champ d'application du décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture, les produits suivants, exclus du décret, relèvent d'autres réglementations : les tétines, les sucettes et les anneaux de dentition (Tableau 4). Ce décret ne vise pas les articles destinés à l'alimentation des jeunes enfants.

Tableau 4 : Réglementations applicables aux tétines, sucettes et anneaux de dentition

| Produits | Autres réglementations |
|----------------------|---|
| Tétines | Règlement (CE) n°1935/2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires |
| | Projet de norme européenne pr EN 14350 parties 1 et 2 « articles pour l'alimentation liquide » |
| | Directive 93/11/CEE du 15 mars 1993 concernant la libération de N-nitrosamines et de substances N-nitrosables par les tétines et les sucettes en élastomère ou caoutchouc ¹¹ |
| Sucettes | Règlement (CE) n°1935/2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires |
| | Norme européenne 1400 : 2013+A1 « Articles de puériculture - Sucettes pour nourrissons et jeunes enfants - Exigences de sécurité et méthodes d'essai » |
| | Directive 93/11/CEE du 15 mars 1993 concernant la libération de N-nitrosamines et de substances N-nitrosables par les tétines et les sucettes en élastomère ou caoutchouc |
| Anneaux de dentition | Directive 2009/48/CE relative à la sécurité générale des jouets |

- **Décret n°2007-766 du 10 mai 2007¹² portant application du code de la consommation en ce qui concerne les matériaux et les objets destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires**

Le présent décret s'applique aux matériaux et objets qui, à l'état de produits finis, sont destinés à être mis en contact ou sont mis en contact, conformément à leur destination, avec des denrées alimentaires. Ils sont dénommés ci-après matériaux et objets. Il s'applique aux matériaux et objets en contact avec l'eau destinée à la consommation humaine ou animale ainsi qu'aux eaux minérales naturelles. Ce décret peut également s'appliquer à tout objet ou article dont on peut raisonnablement prévoir un contact buccal lors de son utilisation.

¹¹ Les tétines et sucettes en élastomère ou en caoutchouc ne doivent pas libérer, dans le liquide utilisé lors des essais de libération (simulant la salive) et dans les conditions prévues à l'annexe I, de N-nitrosamines ni de substances nitrosables (substances susceptibles d'être transformées en N-nitrosamines) détectables au moyen d'une méthode validée conforme aux critères prévus en annexe II en quantités suivantes : 0,01 mg de N-nitrosamines libérées/kg et 0,1 mg de substances nitrosables/kg (des parties de tétines et sucettes en élastomère ou en caoutchouc). Cette directive a été transposée en droit français par l'arrêté du 9 novembre 1994 relatif aux matériaux et objets en caoutchouc au contact des denrées, produits et boissons alimentaires.

¹² Amendé par les décrets 2008-1469 du 30 décembre 2008 et 2011-385 du 11 avril 2011

- **Article L221-1 du code de la consommation**

Les produits et les services doivent, dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes.

3 Synthèse bibliographique des travaux relatifs aux jouets et équipements pour enfants

3.1 Rapports méthodologiques

Seuls les rapports méthodologiques permettant d'évaluer les risques chimiques des jouets ont été résumés ci-dessous.

En 2008, le RIVM a publié un rapport intitulé « Chemicals in toys : A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements » qui a servi de référence pour préparer la nouvelle Directive 2009/48/EC (RIVM, 2008). Les objectifs de ce rapport étaient d'étudier :

- dans quelle mesure les valeurs limites pour certains éléments métalliques contenus dans les jouets, autorisés dans l'annexe II.11.3 de la directive 88/378/EEC sur la sécurité des jouets, doivent être révisées en fonction des nouvelles connaissances scientifiques et examiner quels autres éléments doivent éventuellement être ajoutés à cette annexe ;
- la manière d'aborder la présence de substances chimiques dans les jouets destinés aux enfants de moins de 36 mois et destinés être mis en bouche.

Cette méthode de fixation de limites de migration est valable pour toutes les substances chimiques. Cependant, elle a été appliquée spécifiquement aux éléments chimiques inorganiques en vue de proposer une révision des limites de migration dans les jouets destinés aux enfants de moins de 36 mois et les jouets destinés à être mis à la bouche. Cette méthode doit être applicable à tous les types de jouets et matériaux utilisés pour construire des jouets et prendre en compte l'ensemble des voies d'exposition.

Cette approche est basée sur le fait que l'exposition des enfants à des substances chimiques présentes dans des jouets ne doit pas excéder une certaine limite (en mg/kg/j). L'exposition aux substances chimiques *via* les jouets (mise en bouche) est caractérisée par une exposition quotidienne pendant 1 à 2 ans maximum, ce qui serait en accord avec l'utilisation d'une valeur toxicologique de référence (VTR) subchronique. Cependant, les VTR subchroniques ne sont pas établies de façon systématique pour toutes les substances alors que des VTR chroniques sont disponibles pour une majorité des substances chimiques, au moins pour la voie orale. Comme ces dernières VTR assurent un niveau de protection adéquate, le RIVM a décidé de les utiliser.

Les enfants sont exposés aux substances chimiques *via* de nombreuses sources. Le RIVM recommande donc d'allouer une certaine fraction de la VTR à l'exposition *via* les jouets. L'exposition des enfants à des substances chimiques dans les jouets ne doit pas excéder une fraction de la VTR par voie orale de 5, 10 ou 20%. Cette fraction doit être documentée.

Le large éventail de jouets peut engendrer différents scénarios d'exposition. Les scénarios suivants ont été considérés : ingestion directe, mise en bouche, inhalation après évaporation, inhalation de poussière ou par pulvérisation, contact cutané. Comme plus d'un scénario d'exposition peut être considéré pour un type de jouet, le scénario d'exposition le plus pertinent doit être déterminé au cas par cas selon un arbre de décision. Des valeurs par défaut sont proposées pour chaque type de jouet et scénarios d'exposition.

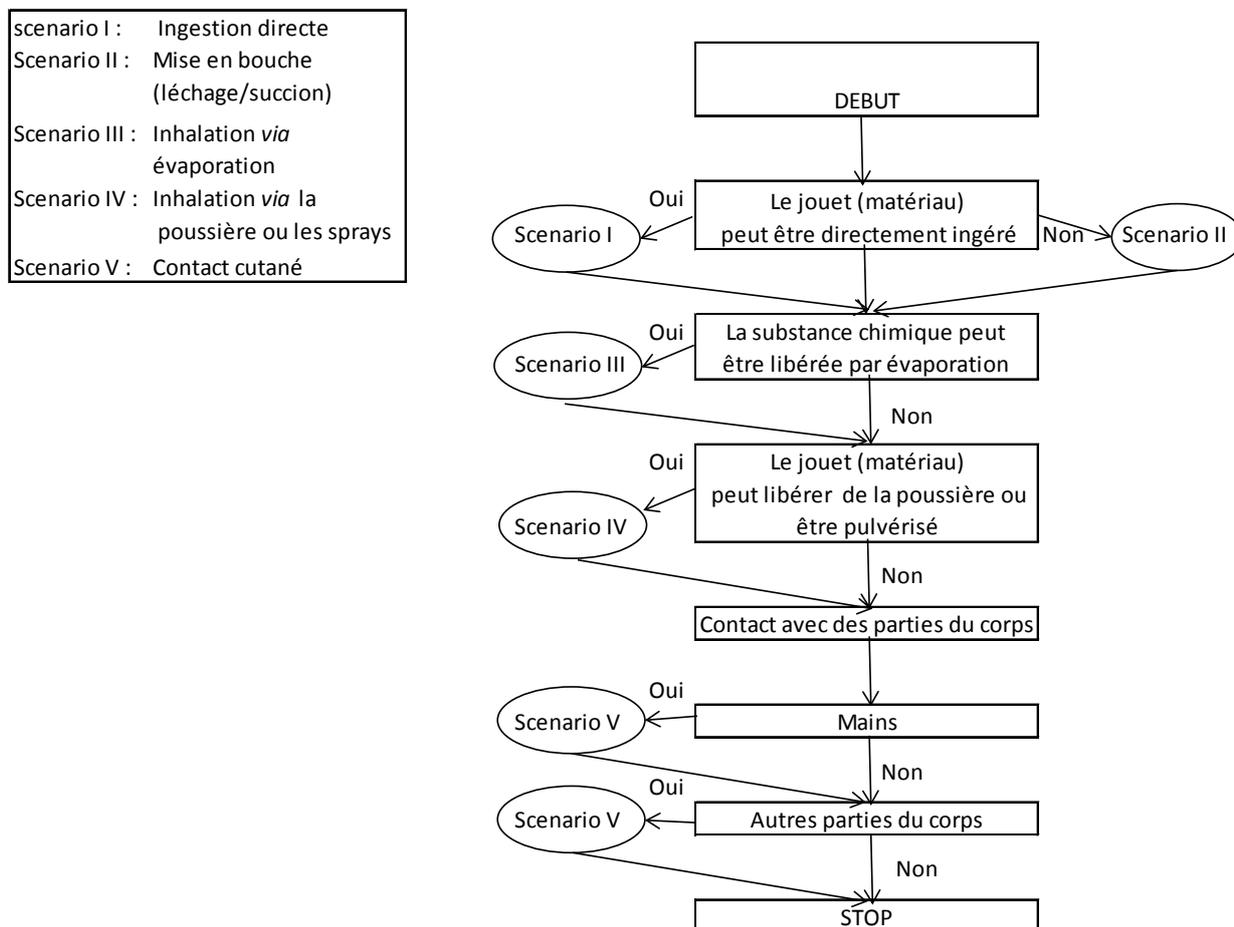


Figure 1 : Arbre de décision des scénarios d'exposition (RIVM, 2008)

La méthodologie proposée, décrite dans le schéma ci-dessous (Figure 2), peut servir à :

1. dériver des limites applicables à tous les types de jouets couvrant un nombre important de scénarios (utilisation de bas en haut),
2. réaliser une évaluation des risques associés à l'utilisation de substances chimiques dans les jouets (utilisation de haut en bas).

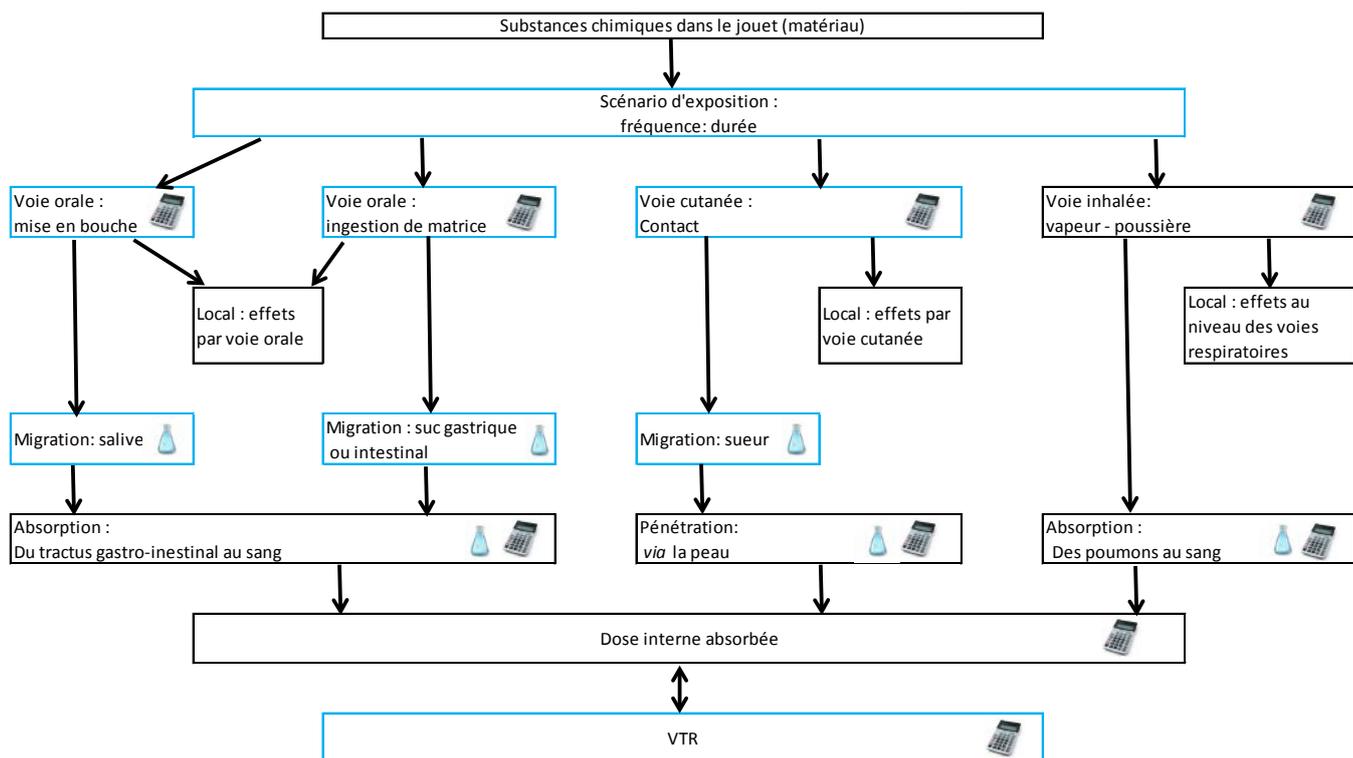
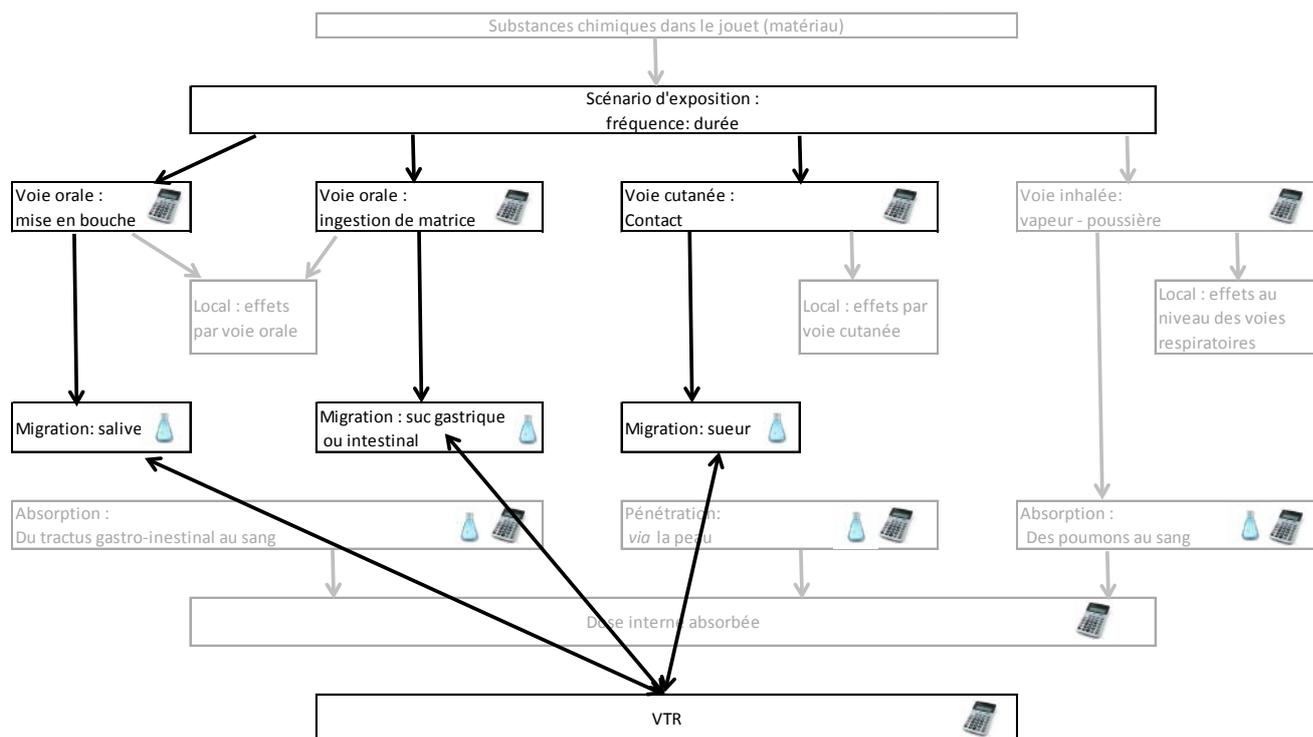


Figure 2 : Schéma basé sur les risques pour les substances chimiques présentes dans les jouets (RIVM, 2008)

Ce schéma décrit une approche globale fondée sur le risque. Cependant, il n'est pas toujours pertinent pour tous les types de jouets et toutes les substances chimiques de suivre toutes les étapes de cette approche. Ainsi, plusieurs options ont été proposées pour démontrer que l'exposition aux substances chimiques contenues dans les jouets reste inférieure à une fraction de la VTR :

- **Option 1 : Utilisation des données de migration.** Cette option est comparable à ce qui est fait pour les métaux dans les jouets, à savoir l'utilisation de données de migration pour démontrer que la quantité migrant à partir des jouets reste en dessous des valeurs limite de migration (norme EN 71-3).



L'exposition a lieu seulement si les substances chimiques sont relarguées à partir de la matrice et sont donc bioaccessibles. Cette option est utilisable uniquement si une voie d'exposition est majoritaire par rapport aux autres voies d'exposition, considérées alors comme négligeables. La quantité de substances ayant migré à partir d'une quantité maximum de jouet pouvant être ingéré divisé par le poids corporel de l'enfant, doit être inférieure à la fraction allouée de VTR.

- Pour les enfants de moins de 36 mois et pour les jouets destinés à être mis en bouche, l'exposition par voie orale est la plus pertinente et comprend la mise en bouche (léchage, succion) et l'ingestion de matériel. Si la voie d'exposition met en jeu la mise en bouche, le liquide d'extraction utilisé doit simuler la salive. Si la voie d'exposition est l'ingestion, le liquide d'extraction utilisé doit être celui qui permet d'extraire le plus de substance. Les limites de migration sont dérivées à partir de 3 types de jouets : les jouets solides (faciles à casser ou à mordre), les jouets liquides et gluants ou les jouets pouvant être grattés. Pour les enfants de plus de 3 ans, seuls les jouets pouvant être grattés sont à considérer car à cet âge les enfants mettent moins d'objets à la bouche.
- Si la voie d'exposition majoritaire est la voie respiratoire, l'hypothèse est faite que les substances présentes dans l'air qui atteignent les alvéoles pulmonaires sont entièrement biodisponibles. L'utilisation de données de migration n'est pas pertinente pour les jouets dont la voie d'exposition majoritaire est la voie respiratoire. Cette option n'est pas à retenir.
- Si la voie d'exposition principale est la voie cutanée, le liquide d'extraction doit simuler la sueur. Si les voies orale et cutanée contribuent à parts égales à l'exposition, il faut utiliser l'option 3.

- **Option 2 : utilisation des données de composition du produit.**
 - Si des données de composition sont disponibles, il n'est pas nécessaire d'effectuer des analyses de migration.
 - Il est possible d'utiliser les analyses chimiques réalisées sur les matières premières utilisées pour fabriquer le jouet.
 - Si les analyses de toutes les matières premières sont disponibles et montrent de faibles concentrations de substances impliquant que la quantité totale de la substance dans le jouet est inférieure à la fraction allouée de la VTR, alors il n'est pas nécessaire d'effectuer des analyses supplémentaires.
 - Il est nécessaire de prendre en compte tous les matériaux du jouet, car certaines substances peuvent être communes à plusieurs matériaux (plomb : peinture, plastique, etc.).
 - Dans cette approche, il est supposé que la biodisponibilité des substances est de 100%.
- **Option n°3 : Utilisation de données basées sur le risque.** L'ensemble de l'approche doit alors être considéré. Cette option est recommandée si :
 - l'exposition aux substances chimiques *via* les jouets se fait par inhalation,
 - plus d'une voie d'exposition contribue significativement à l'exposition,
 - lorsque les résultats des tests de migration indiquent que la quantité bioaccessible peut excéder la VTR et que les facteurs d'incertitude par défaut utilisés pour établir la VTR ne sont pas pertinents dans ce contexte.

Dans ce rapport, le RIVM a proposé des quantités journalières de jouets ingérés par des enfants de moins de 3 ans selon le type de jouets : 100 mg/j pour les jouets en matière sèche, friable ou poudreuse, 400 mg/j pour des jouets en matière liquide ou collante et 8 mg/j pour des jouets en matière grattée. Ces valeurs ont été reprises dans la Directive 2009/48/EC afin de calculer les limites de migration pour les métaux. En 2015, le RIVM a publié un erratum pour indiquer que ces quantités étaient valables par semaine et non plus par jour (RIVM, 2015). Ceci impliquerait une modification des limites présentes dans la Directive 2009/48/EC. Le SCHER a fait une revue de la littérature afin d'évaluer l'opportunité de cette modification. Dans son opinion préliminaire, le SCHER considère que les limites journalières de migration actuellement définies sont appropriées (SCHER, 2015).

En 2010, le SCHER a été mandaté afin d'évaluer la méthode de fixation des limites de migration des métaux et savoir si celles-ci étaient protectrices (SCHER, 2010a). Le SCHER soutient l'approche du RIVM fondée sur 3 options basées sur la VTR comme point de départ pour l'évaluation de risque des métaux dans les jouets et recommande de limiter à 10% de la VTR la part allouée aux jouets. Le SCHER est d'accord avec le RIVM concernant les valeurs par défaut proposées en cas d'ingestion directe : le temps de mise en bouche, la surface en cas de mise en bouche ainsi qu'en cas de contact cutané. L'évaluation de l'exposition aux métaux se concentre sur différents scénarios d'exposition pertinents : voie orale (ingestion directe et mise en bouche), inhalation par les poussières et contact cutané. Les scénarios d'exposition pertinents pour un jouet devraient être déterminés au cas par cas. Le SCHER est d'accord avec l'arbre de décision

proposé par le RIVM (Figure 1). L'évaluation de l'exposition nécessite des informations sur la migration de la substance à partir des jouets, et peut être traduite en dose interne, si on dispose d'information sur l'absorption. L'exposition par les différentes voies ne peut être agrégée que si l'absorption est connue. La migration des substances chimiques est établie par la norme EN 71-3 utilisant du suc gastrique simulé (0,07 M HCl, ce qui représente un pH d'environ 2). Il convient de noter que le pH du suc gastrique chez les jeunes enfants est supérieur à 2. Par conséquent, un pH inférieur dans les essais de migration représente un scénario pire-cas. Cependant, en plus de l'exposition orale de 8 mg de particules grattées qui seront ingérées, les enfants peuvent aussi être exposés en suçant, léchant et mâchant des jouets, exposition alors médiée par la salive. Ainsi, une exposition combinée doit être estimée par détermination de la migration des composants chimiques dans la salive artificielle, en plus de suc gastrique simulé. A ce propos, le SCHER est en désaccord avec la recommandation du RIVM d'utiliser l'eau comme milieu d'extraction pour simuler la mise en bouche. Les essais d'extraction à l'aide de liquides physiologiques doivent être utilisés pour simuler la mise en bouche ou le contact cutané (c.à.d. salive artificielle, jus gastrique simulé, sueur artificielle). Lorsqu'ils sont échantillonnés pour des essais de migration, les matériaux de jouets doivent être représentatifs de toutes les parties accessibles du jouet.

En conclusion, le SCHER est d'accord avec la méthodologie générale proposée par le RIVM pour fixer des valeurs limites pour les composants chimiques dans les jouets et recommande l'option 3 qui utilise des données fondées sur le risque. Le SCHER recommande de considérer l'ensemble des voies d'exposition et d'utiliser l'approche marge de sécurité afin d'évaluer le risque.

Selon la Directive « Jouets », les jouets mis sur le marché ne doivent pas compromettre la sécurité et la santé des enfants. Les exigences générales et spécifiques aux substances chimiques établies par la Directive visent à protéger la santé des enfants des substances contenues dans les jouets. Des limites spécifiques pour certains métaux ont été établies sur la base de VTR et de scénarios d'exposition pire-cas par voie orale : 100 mg/j de matière de jouet friable ou poudreuse, 400 mg/j de matière de jouet liquide ou collante et 8 mg/j de matière de jouet gratté. Un pourcentage de la VTR est alloué pour chacune de ces sources d'exposition : 10% pour les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. Le SCHER considère les scénarios d'exposition pire-cas par voie orale appropriés dans le cas de matériaux polymères. Comme indiqué dans l'avis du SCHER sur les substances CMR dans les jouets (SCHER, 2010b), la contribution totale des jouets ne doit pas dépasser 10% de la VTR. Quand la substance CMR présente un mécanisme sans seuil, la fixation d'un seuil réglementaire fondé sur 10% des limites de classification n'est pas scientifiquement justifiée et ne permet pas de tirer des conclusions sur le risque correspondant.

En 2010, le SCHER a été mandaté afin d'évaluer les limites des substances CMR dans les jouets (SCHER, 2010b). Les substances cancérigènes sans seuil classées CMR 1 et 2 (1A et 1B selon le règlement CLP) ne doivent pas être présentes dans les jouets de manière intentionnelle. La

Directive « Jouets » limite la présence de substances CMR dans les jouets à une concentration maximale correspondant aux limites fixées pour la classification CMR dans les mélanges¹³ (sauf les nitrosamines et de certains métaux pour lesquelles des limites spécifiques existent). Le SCHER a noté qu'un certain nombre de problèmes peuvent survenir à partir de cette approche car les limites de classification définies pour les mélanges sont appliquées à des articles :

- La composition en pourcentage se réfère au jouet dans son ensemble, à des éléments du jouet et à une microstructure distincte du jouet. Toutefois, une substance CMR présente dans une partie spécifique du jouet n'est pas répartie de manière homogène, de sorte que la concentration locale pourrait être au-dessus de la limite.
- La classification des mélanges comme CMR est fondée sur la présence d'au moins l'une des substances CMR au-dessus des limites de classification, sans prendre en compte les interactions possibles entre les substances CMR dans le jouet.
- Pour les CMR de catégorie 3 (2 selon le Règlement CLP), il n'existe pas de base scientifique expliquant la différence avec les limites pour les catégories CMR 1 et 2.

Le SCHER a été mandaté pour évaluer la possibilité de fixer des limites pour les substances CMR en considérant 10% des limites fixées pour la classification CMR dans les mélanges (c.à.d. libération de 10% de la teneur maximale autorisée lors des essais de migration) (SCHER, 2010b). La valeur de 10% provient de l'avis du Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) indiquant qu'un jouet représente seulement 10% de l'exposition totale aux CMR (CSTEE, 2004a). Le SCHER considère que cette valeur n'est pas nécessairement valable pour tous les CMR. De plus, cette valeur prend en compte uniquement l'exposition par voie orale, alors que lors l'utilisation de jouets, les voies cutanée et respiratoire devraient également être considérées. En considérant les données de migration en combinaison avec un apport quotidien supposé de matière de jouet (dépendant du type de matériau), des limites de migration peuvent être établies pour les différentes substances CMR, indépendamment de leurs propriétés physicochimiques et toxicologiques.

Le SCHER recommande d'estimer l'exposition grâce à des essais de migration appropriés. En outre, l'exposition à une même substance *via* plusieurs jouets et/ou d'autres sources doit être envisagée. De plus, la migration due à la succion n'est pas la seule source d'exposition aux jouets :

¹³ Pour les substances CMR de catégorie 1 et 2, les valeurs limites par défaut sont $\leq 0,1\%$ pour les substances mutagènes et cancérigènes et $\leq 0,5\%$ ($\leq 0,3\%$ selon le règlement CLP) pour les substances toxiques sur la reproduction. Pour les CMR de catégorie 3 (2 selon le CLP règlement), les limites sont 10 fois plus élevées : $\leq 1\%$ pour les substances mutagènes et cancérigènes et $\leq 5\%$ ($\leq 3\%$, selon le règlement CLP) pour les toxiques pour la reproduction. Certaines substances CMR ont des limites spécifiques.

- la succion ou le mâchonnement peuvent se traduire par l'ingestion de particules de matière de jouet. Ainsi, la biodisponibilité doit être obtenue en combinant les données de migration dans la salive et dans le suc gastrique combinée à des informations sur l'absorption intestinale ;
- les substances CMR pourraient être adsorbées par les particules de poussières assez grandes pour être ingérées ;
- des tests de migration dans la sueur seraient pertinents si le jouet est en contact avec la peau ;
- l'inhalation doit être considérée en fonction des propriétés physico-chimiques des produits chimiques à évaluer.

Les tests de migration décrits dans les normes EN 71 ne sont pas appropriés pour déterminer les valeurs de migration.

Le SCHER a également été mandaté afin de vérifier si les limites de migration indiquées dans la réglementation MCDA étaient appropriées pour une utilisation sans risque des substances ciblées MCDA dans les jouets, en particulier dans les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans et ceux destinés à être mis à la bouche (SCHER, 2010b). Le SCHER a considéré que les limites de migration proposées pour les MCDA ne pouvaient pas être utilisées pour évaluer les risques d'une exposition *via* les jouets chez les enfants car :

- il existe une grande variété de matériaux utilisés seuls ou de manière combinée dans les jouets en comparaison aux MCDA ;
- les tests de migration pour les MCDA ne sont pas représentatifs des jouets (statique vs dynamique ; simulants différents ; sensibilisation non prise en compte pour les MCDA ; *etc.*) ;
- les scénarios d'exposition ne sont pas applicables aux jouets : seule la voie orale est considérée pour les MCDA.

L'adaptation des limites de migration indiquées dans la réglementation MCDA en appliquant un facteur de correction nécessite des connaissances scientifiques complémentaires non disponibles, notamment une étude comparant la migration selon les conditions expérimentales appliquées selon la réglementation MCDA et la migration selon les conditions utilisées pour les jouets. Cette étude permettrait de fixer un facteur de correction à appliquer aux limites utilisées pour les MCDA. Enfin, le SCHER a été mandaté afin de savoir si les normes EN 71 étaient appropriées pour obtenir des données de migration pertinentes pour évaluer l'utilisation des jouets et a proposé des améliorations :

- Toutes les voies d'exposition doivent être considérées pour établir des limites de migration ;
- L'échantillonnage des matériaux de jouets doit être représentatif de toutes les parties de jouets accessibles ;
- Lors du mâchonnement des jouets, les enfants peuvent être exposés *via* la salive et par ingestion de morceaux de jouets. L'exposition combinée doit être estimée par la migration de la substance dans un simulant de salive et de suc gastrique ;

- L'utilisation de l'eau comme simulant de salive, de sueur ou de suc gastrique n'est pas justifiée. La composition de salive recommandée par le Joint Research Center (JRC) (JRC, 2001) est retenue ;
- Les essais de migration devraient être réalisés à 37°C et non à 20°C, la migration des phtalates étant augmentée avec la chaleur ;
- La méthode dynamique pour les essais en migration devrait être décrite de manière appropriée ;
- Pour simuler la succion et le mâchonnement, le renouvellement du simulant de salive est nécessaire. Pour la validation des essais en migration dans les jouets, 4 migrations de 30 min (avec au moins 12h entre chaque essai) doivent être réalisées. Le taux moyen de migration calculé ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$) sera plus représentatif de la situation réelle que celui dérivé suite à une migration de 60 min comme décrit dans la norme EN 71-11 ;
- La migration des substances dans la sueur dans des conditions statiques devrait être déterminée en utilisant la sueur artificielle comme décrit dans la norme EN 1811. La migration des substances à partir de la moitié de la surface d'un jouet doit être considérée pour le calcul de la biodisponibilité ;
- Comme le nombre de substances pouvant être présentes dans les jouets est grand, il est suggéré que les méthodes de migration à partir de jouets dans différents simulants soient validés avec au moins 5 substances chimiques appropriées présentant des propriétés hydrophile/lipophile faible, moyenne ou élevée ;
- L'exposition par inhalation à des substances volatiles et semi-volatiles *via* des jouets doit être estimée selon un scénario d'exposition approprié ;
- La migration de substances dans les jouets doit être effectuée en utilisant des échantillons de jouets réels.

Enfin, il est recommandé d'identifier les substances CMR pouvant être présentes dans les jouets couverts par les normes EN 71-3, 71-4, 71-5 et 71-7 car les substances CMR n'étaient pas ciblées quand ces normes ont été préparées (cf. § 2.1.2.3).

Au final, le SCHER recommande :

- d'utiliser des milieux d'extraction pertinents. Quand le log Kow est inférieur à 3, l'utilisation d'un milieu aqueux peut être acceptable en utilisant un facteur de correction ;
- d'appliquer des méthodes de migration standardisées et validées ;
- L'existence de seuils pour les CMR et les substances très toxiques n'est pas acceptable puisque ces substances ne devraient pas se retrouver dans les jouets. Les seuils devraient être déterminées directement dans le jouet en utilisant des méthodes d'extraction appropriées ;
- d'établir une liste de substances présentes dans les jouets et de déterminer une marge de sécurité sur la base des données d'exposition et de toxicité ;
- d'utiliser une valeur limite pour les substances structurellement similaires.

3.2 Rapports d'expertise relatifs aux jouets

Seuls les rapports postérieurs à la Directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets (« Directive Jouets ») sont synthétisés dans l'annexe 7. Plusieurs types de rapports ont été retrouvés dans la littérature :

- ceux qui discutent des limites de migration dans les jouets :
 - o Le Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) recommande de fixer des limites dans les jouets pour le nickel et le phtalate de di(2-propylheptyle) (DPHP), de réviser à la baisse les limites existantes pour le cadmium, le phénol, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les N-nitrosamines, de réduire au maximum l'exposition *via* les jouets au plomb et aux substances parfumantes (BfR, 2009a, b et c, 2010, 2011a et b).
 - o Le BfR a également évalué les limites fixées pour les métaux lourds dans la Directive « Jouets », limites qui sont inférieures à celles de l'ancienne Directive, et recommande de retenir les limites les plus basses (BfR, 2012).
 - o Aux USA, l'US CPSC a fixé des limites pour l'antimoine, l'arsenic, le baryum, le cadmium, le chrome, le mercure et le sélénium (US CPSC, 2012). Le SCHER a également évalué les limites de migration de certains éléments chimiques (Cd, Pb, As, Ba, Cr VI) au regard des nouvelles données toxicologiques et VTR existantes et les risques de l'utilisation du nickel dans certaines parties de jouets (SCHER, 2010a).
 - o Le SCHER a évalué la présence de trioxyde de di-antimoine dans des jouets et conclut que sa présence n'entraîne pas de risque pour la santé des enfants s'il est utilisé dans des pigments et à des concentrations pouvant atteindre 15 mg/kg (SCHER, 2010b).
 - o Le KEMI recommande de ne pas modifier la limite de migration du bisphénol A (BPA) dans les jouets et les articles de puériculture (KEMI, 2012a).
 - o Un rapport autrichien a fait en 2013 une revue des législations en vigueur, des exigences normatives et de la littérature pour un grand nombre de substances ou groupes de substances chimiques. Les exigences chimiques proposées complètent les exigences présentes dans la Directive « Jouets » (Federal ministry of labour, social affairs and consumer protection, 2013).
- ceux qui décrivent des essais (composition, migration ou émission) (60 millions de consommateurs, 2009 ; FRC, 2011 et 2014 ; test-achats, 2015 ; UFC-Que choisir, 2011, 2013 et 2015a, b et c ; CHEJ, 2010 ; Danish EPA, 2011a ; Environmental Health strategy center, 2011) :
 - o Des essais de composition sur des différents types de jouets ont mis en évidence la présence de :
 - phtalates (DEHP, DNOP, DINP, DIDP, DIBP, DBP) et des substituts (ATBC, DEHA, DHEH, DOIP) dans des jouets en plastique, des poupées et des tapis puzzle,
 - colorants azoïques dans des textiles,

- formaldéhyde dans des jouets en bois et des textiles,
 - métaux (Pb, Sn, Ba, Cd) dans des jouets en bois et des coffrets de maquillage,
 - conservateurs allergisants (composé du Kathon CG, benzisothiazolinone) dans des peintures,
 - HAP dans des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans et des peluches,
 - formamide dans des tapis puzzle et des jouets en mousse,
 - BPA dans des jouets en plastique dur et transparent,
 - chlore dans des jouets destinés aux enfants de 3 à 12 mois, 18 à 36 mois et 4 à 6 ans,
 - paraffines chlorées à chaîne courte (SCCP) dans des jouets en plastique mou,
 - plomb, cadmium et retardateurs de flammes bromés dans des jouets électriques,
 - phtalates, SCCP et colorants azoïques dans maquillages pour enfants,
 - du benzène, du toluène et du xylène dans des jouets chimiques.
 - Des essais de migration ont été réalisés et ont mis en évidence la présence de nitrosamines dans des jouets en caoutchouc naturel.
- ceux réalisant des essais, une synthèse de la littérature scientifique et/ou une évaluation de risques sanitaires (ERS) :
- L'Anses a réalisé des essais de composition, migration et d'émission suivie d'une ERS du formamide dans les tapis puzzle qui a mis en évidence un risque pour les enfants suite à une exposition chronique (Anses, 2011) ;
 - Plusieurs organismes ont réalisé des ERS sur des phtalates réglementés (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP) ou non (DIBP, DMP, DEP, DPENP, DHEXP, DCHP, DIOP, DPHP) retrouvés dans des jouets (ECHA, 2012 et 2013 ; US CPSC, 2014). Pour les différents substituts de phtalates (ATBC, ASE, COMGHA, DEGD, DGD, DEHA, DEHTP, DINA, DINCH, GTA, TXIB, TOTM), une synthèse des données disponibles a été réalisée, ainsi qu'une ERS quand cela était possible (RIVM, 2009 ; Danish EPA, 2009 et 2010 ; US CPSC, 2010 et 2014 ; ECHA, 2012).
 - Le Danish EPA a souhaité évaluer l'exposition totale d'un enfant de 2 ans. Des essais de migration (salive et sueur artificielle) et d'émission ont été réalisés, entre autre sur des jouets (peluches destinées à être chauffées au four à micro-ondes et emballages de savon en PVC en forme d'animaux/figurines). Des composants organiques volatils (COV) ont été retrouvés dans des peluches suite aux tests d'émission et des phtalates (DEHP, DINP, DnOP, DEP) suite aux essais de composition et de migration (Danish EPA, 2009) ;
 - Le Danish EPA a conduit en 2014 une ERS pour des conservateurs contenus dans des jouets de loisir créatif. Pour tous les conservateurs examinés (sauf le méthyle et éthylparabène) et pour quelques types de produits (pâte à modeler, peinture à

doigts et slime), un risque sur la santé a été observé dans un scénario pire-cas. Cependant, plusieurs hypothèses surestiment le risque. Il est probable que les conservateurs étudiés n'entraînent pas de risque dans les jouets identifiés sur la base d'un scénario réaliste (Danish EPA, 2014b).

- Le KEMI a réalisé une revue de la littérature scientifique sur la présence de substances chimiques dans les jouets incluant les substances réglementées en Europe et les substances chimiques classées selon le règlement CLP afin de réaliser une cartographie des substances chimiques auxquelles les enfants sont exposés (KEMI, 2012b).

Ainsi, de nombreux rapports ont déjà été réalisés par des organismes nationaux et internationaux sur les différents types de jouets afin d'évaluer l'exposition des enfants et, pour certains rapports, de caractériser les risques sanitaires. La majorité a ainsi évalué l'exposition aux substances chimiques présentes dans les jouets *via* des essais de composition, migration ou émission et a conclu en la réduction de l'exposition aux substances chimiques grâce à la fixation de seuils réglementaires ou leur diminution.

3.3 Rapports d'expertise relatifs aux équipements pour enfants et aux équipements pour enfants

Seuls les rapports récents ont été synthétisés dans l'annexe 8. Deux types de rapports ont été retrouvés dans la littérature :

- Des essais de composition et de migration sur des articles de puériculture (landau, poussette, table à langer) et des articles destinés aux enfants de moins de 4 ans (anneaux de dentition, biberon, tétine, matelas à langer, sucette, bavoir, hormis les sièges auto), réalisés par des associations de consommateurs (60 millions de consommateurs, 2001 ; UFC que choisir, 2010, 2013 et 2015a) et l'Agence suédoise des substances chimiques (KEMI, 2014). Ces essais ont mis en évidence la présence des substances suivantes :
 - o Du baryum, du formaldéhyde (inférieur aux limites réglementaires), des HAP et des traces de phtalates dans des poussettes,
 - o Du nonylphénol dans des protections de pluie de poussette,
 - o Du DINP dans des tables à langer gonflables,
 - o Un retardateur de flamme chloré dans un matelas à langer,
 - o Des nitrosamines dans des tétines, anneaux de dentition et sucettes,
 - o Du BPA dans une sucette,
 - o Des retardateurs de flammes (SCCP) dans des bavoirs en PVC, des tapis de bain antidérapants pour enfants ;
- Des rapports décrivant des essais de composition et réalisant une ERS :
 - o Deux rapports provenant du Danish EPA. Le premier a pour objectif d'évaluer l'exposition totale d'un enfant de 2 ans à des substances chimiques sur une journée. L'étude s'est focalisée sur les sucettes (Danish EPA, 2009). Des tests de composition ont été effectués et ont mis en évidence la présence de 2,4-bis (1-

phényléthyl)phénol et siloxanes dans des téterelles¹⁴ ainsi que de BPA et de phtalates (DEHP, DINP) dans les colerettes. Des essais de migration dans la salive et la sueur artificielle ont été réalisés et n'ont pas permis de mettre en évidence de migration. Un calcul de risque a été réalisé pour l'exposition au BPA *via* les sucettes et n'a pas mis en évidence de risque. Dans le second rapport, des essais de migration dans un simulant de salive et de sueur ont été conduits sur des sucettes et ont mis en évidence la présence de BPA dans le simulant de salive et de sueur (Danish EPA, 2011b). Aucun risque n'a été observé en considérant un scénario pire-cas.

- Un rapport du KEMI (KEMI, 2012b). Sur la base des résultats des essais de composition et de migration sur des jouets et des articles de puériculture, le KEMI a réalisé une EQRS. Aucun risque n'a pu être mis en évidence.

¹⁴ Partie d'une sucette (appelée communément tétine) qui correspond à la partie flexible pouvant être mise à la bouche. Une sucette est également composée d'une colerette (structure fixée en arrière de la téterelle), d'un bouchon servant à fixer la téterelle à la colerette et d'un anneau ou bouton destin à faciliter la manipulation de la sucette.

4 Substances évaluées dans les jouets et équipements pour enfants en matière plastique

4.1 Substances présentes dans les jouets et équipements pour enfants en matière plastique

Les jouets et équipements pour enfants en matière plastique sont principalement fabriqués en polycarbonate (PC), résine époxy, en ABS et en PVC. Diverses substances sont présentes dans les formulations des matériaux constituant les différents jouets et articles de puériculture en matière plastique existants sur le marché, mais il est impossible d'être exhaustif (Danish EPA, 2006 ; BfR, 2009c ; EHSC, 2011 ; UFC-Que choisir, 2013 ; KEMI, 2014) :

- Des phtalates et substituts ;
- Des retardateurs de flamme (par ex., PeBDE, OBDE, DeBDE, TBBPA, HBCDE, TECP) ;
- Des paraffines chlorées à chaînes courtes (SCCP) ;
- Des HAP ;
- Du BPA ;
- Des métaux comme le plomb qui a été retrouvé, en 2008, dans les jouets en plastique et plus particulièrement dans les peintures décoratives.

Selon le Danish EPA, les plastifiants très utilisés dans le PVC étaient le DEHP, le DINP et le DIDP (Danish EPA, 2010). Le DINP et DIDP ont progressivement remplacé le DEHP. De même, l'utilisation de plastifiants spécifiques tels que le DBP et le BBP est en net recul depuis plusieurs années. D'après the European Council for Plasticisers and Intermediates (ECPI) en 2009, le DINP, le DIDP et le DPHP sont les 3 phtalates prédominants dans les matières plastiques.

Le Danish EPA met en avant que les phtalates de faible poids moléculaire sont de moins en moins utilisés en Europe et aux USA mais que leur utilisation est toujours importante en Asie ; d'où la forte probabilité que des jouets importés puissent contenir des phtalates tels que le DEHP. En effet, de nombreux jouets sont recensés dans le système européen d'alerte rapide, RAPEX¹⁵ ; les jouets représentent la part la plus importante des alertes RAPEX relatives à des produits et articles contenant des substances chimiques (46,4% en 2014). Ces jouets considérés comme dangereux par l'UE contenaient des substances chimiques variées. Ainsi, 93,5% des alertes chimiques dans

¹⁵ Il facilite, depuis 2004, l'échange rapide d'informations entre des États membres et la Commission Européenne sur des mesures prises pour empêcher ou restreindre la commercialisation ou l'utilisation de produits de consommation posant un risque sérieux pour la santé et la sécurité de consommateurs, à l'exception des denrées alimentaires et des dispositifs pharmaceutiques médicaux.

les jouets en 2013 sont dus à des non conformités réglementaires liées à des détections de phtalates (DEHP, BBP, DINP, DIDP, DIBP, DNOP). Ces jouets provenaient en grande majorité de Chine (85,4% en 2013). Des phtalates interdits, en particulier du DEHP, ont été également retrouvés dans des articles de puériculture et équipements pour enfants¹⁶ et provenaient principalement de Chine (annexe 9).

Depuis l'interdiction de certains phtalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP et DNOP) dans les jouets et articles de puériculture, des substituts ont été mis en place. Sur la base des informations provenant des fabricants et fournisseurs danois, et des campagnes d'analyses effectuées sur des jouets et articles de puériculture, 25 alternatives aux DEHP, DBP et BBP ont été recensées (Tableau 5). Cette liste a été complétée avec les plastifiants recensés par l'US CPSC en 2010, le BfR en 2011, l'ECHA en 2012 et l'INERIS en 2013 et ceux retrouvés par UFC-que choisir. L'ECPI a indiqué à l'ANSES que pour les jouets fabriqués en PVC, les plastifiants utilisés ces dernières années sont les citrates, les téréphtalates (tels que le DEHTP) et le DINCH.

Les industriels ont parfois recours à l'utilisation de mélanges de plusieurs plastifiants pour obtenir les propriétés voulues (viscoélasticité, propriétés mécaniques, etc.). L'ECHA cite l'exemple d'un industriel danois qui a développé un mélange de plastifiants contenant de l'ATBC, du DINCH et du DEHTP pour la fabrication de jouets (INERIS, 2013).

Certains fabricants remplacent directement le PVC des jouets plutôt que les plastifiants entrant dans la composition de ce dernier, par d'autres matériaux pouvant être mis à la bouche tel que le polyéthylène et le polyéthylène-acétate de vinyle (INERIS, 2013).

¹⁶ Ces alertes concernent des produits très variés (biberon, tétine, matelas à langer, anneau de dentition, etc.).

Tableau 5 : Plastifiants identifiés dans les jouets et équipements pour enfants : alternatives au DEHP, DBP, BBP et DIBP (Danish EPA, 2010 ; US CPSC, 2010 ; BfR, 2011b ; ECHA, 2012 ; UFC-que choisir, 2011 ; INERIS, 2013)

| Groupe de plastifiant | Substances | N°CAS |
|-------------------------------------|---|------------------------|
| Phtalates | Phtalate de diisononyle (DINP) | 25553-12-0, 68515-48-0 |
| | Phtalate de diisodécyle (DIDP) | 56761-40-0, 271-091-4 |
| | Phtalate de diisobutyle (DIBP) | 84-69-5 |
| | Isophtalate de di(2-éthylhexyle) (DOIP) | 137-89-3 |
| | Phtalate de di(2-propylheptyle) (DPHP) | 53306-54-0 |
| Cyclohexanes | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle (DINCH) | 166412-78-8 |
| | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de bis(2-éthylhexyle) (DHEH) | 84-71-9 |
| Téréphtalates | Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHTP ou DOTP) | 6422-86-2 |
| Ester-alkyl sulfonates | Alkyl sulfonâtes de phényle (ASE) | 91082-17-6 |
| Esters d'alkyl | Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol (TXIB) | 6846-50-0 |
| Citrates | Acétylcitrate de tributyle (ATBC) | 77-90-7 |
| | Citrate de tributyle (TBC) | 77-94-1 |
| Esters aliphatiques dibasiques | Adipate de diisononyle (DINA) | 33703-08-1 |
| | Adipate de di(2-éthylhexyle) (DEHA) | 103-23-1 |
| | Adipate de diisobutyle (DiBA) | 141-04-8 |
| | Sébaçate de dioctyle (DEHS) | 122-62-3 |
| Arylesters alkyle mixte | Mélange de diesters de néopentylglycolbenzoate/2-éthylhexanoate (NPG-EHA-BA) | - |
| | Mélange de triesters 1,1,1-triméthylolpropane-benzoate/2-éthylhexanoate (TPG-EHA-BA) | - |
| | Mélange de triesters 1,1,1-triméthylolpropane-benzoate/2-éthylhexanoate (LG-flex BET) | 610787-76-3 |
| Polyesters | Polyadipate | - |
| Esters époxy et des huiles époxydes | Huile de soja époxydée | 8013-07-8 |
| Alkyl esters d'acétyle | Acétate de tert-butyl | 540-88-5 |
| Alkyphénols | Nonylphénol | 25154-52-3 |
| Trimellitates | Triméllitate de trioctyle (TOTM) | 3319-31-1 |
| Dérivés d'huile de ricin | 12-(acetoxy)stearicacid,2,3-bis(acetoxy)propylester (COMGHA1) | 330198-91-9 |
| | COMGHA2 | 33599-07-4 |
| Benzoates | Dibenzoate de diéthylène glycol (DEGD) | 120-55-8 |
| | Dipropylèneglycol dibenzoate (DGD) | 27138-31-4 |
| Esters de glycerol acétylés | Triacétate de glycérol (GTA) | 102-76-1 |

Selon les matériaux utilisés, les mêmes substances chimiques ne seront pas retrouvées. **Le CES a choisi de s'intéresser à des substances qui sont ajoutées intentionnellement pour conférer certaines propriétés aux jouets et équipements pour enfant en matière plastique.** Le CES rappelle qu'il est également possible de retrouver des substances ajoutées de manière non intentionnelle. Par exemple, des retardateurs de flamme issus de déchets électroniques ont été recyclés dans des jouets en matière plastique commercialisés en Europe : 43% des échantillons de jouets testés (n = 21) contenaient des niveaux importants d'octaBDA et/ou de DBDE (IPEN, 2015). Ionas *et al.* ont retrouvés des retardateurs de flamme dans des jouets à des concentrations insuffisantes pour donner au jouet des propriétés ignifugeantes (Ionas *et al.*, 2014). Une des explications possibles est l'utilisation de matériaux recyclés contenant ces substances pour la production de jouets. Les matériaux recyclés sont une source importante d'additifs dans les

jouets. Leurs utilisations dans des produits de consommation destinés aux enfants, tels que les jouets, devraient être soumises à restriction. La Directive « Jouets » ne mentionne pas de restriction concernant les produits recyclés du moment que le jouet final respecte bien sur les exigences réglementaires.

4.2 Essais de composition et de migration

4.2.1 Essai de composition

En 2013, l'Anses a commandé une étude spécifique auprès du Service Commun des Laboratoires (SCL) (laboratoire de Marseille ou SCL13) (DGCCRF, 2013). L'objectif de cette étude était de réaliser des essais de composition de jouets et équipements pour enfants en plastique souple pouvant être mis en bouche par les enfants de moins de 3 ans. Cette catégorie de la population est considérée à risque, notamment en raison d'une mise à la bouche plus fréquente de ses jouets et articles.

Une trentaine d'échantillons ont été prélevés aléatoirement dans différents types de commerces de l'agglomération marseillaise et sur internet :

- 21 jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans :
 - o 1 jouet issu de grande surface (4,8%) ;
 - o 16 jouets issus de moyennes surface (76,2%) ;
 - o 2 jouets provenant de marchés locaux (9,5%) ;
 - o 2 jouets achetés sur internet (9,5%) :
- 10 articles proches de l'environnement de l'enfant (bavoirs, anneaux de dentition, sucettes) :
 - o 9 articles provenant de moyennes surface (90%) ;
 - o 1 article issu d'une grande surface (10%).

Pour certains échantillons, plusieurs sous-prélèvements ont été réalisés selon la typologie du jouet.

Les substances suivantes ont été recherchées :

Tableau 6 : Substances chimiques recherchées par le SCL13 dans les essais de composition

| Famille | Substances | N° CAS |
|--|--|-------------|
| Phtalates | Phtalate de diéthyle (DEP) | 84-66-2 |
| | Phtalate de dipropyle | 131-16-8 |
| | Phtalate de di-n-butyle (DBP) | 84-74-2 |
| | Phtalate de diisobutyle (DIBP) | 84-69-5 |
| | Phtalate de diisopentyle (DIIP) | 605-50-5 |
| | Phtalate de di-n-hexyle (DHP) | 84-75-3 |
| | Phtalate de butyle et de benzyle (BBP) | 85-68-7 |
| | Phtalate de dicyclohexyle (DCHP) | 84-61-7 |
| | Phtalate de di-n-octyle (DnOP) | 117-84-0 |
| | Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) | 117-81-7 |
| | Phtalate de diisononyle (DINP) | 68515-48-0 |
| | Phtalate de diisodécyle (DIDP) | 26761-40-0 |
| | Phtalate de mono-n-butyle (MBP) | 131-70-4 |
| Plastifiants alternatifs | Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHTP) | 6422-86-2 |
| | Acétylcitrate de tributyle (ATBC) | 77-90-7 |
| | Adipate de di(2-éthylhexyle) (DEHA) | 103-23-1 |
| | Isophtalate de di(2-éthylhexyle) (DOIP) | 137-89-3 |
| | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle (DINCH) | 166412-78-8 |
| | Oxyde de décabromodiphényle (DBDE) | 1163-19-5 |
| | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de bis(2-éthylhexyle) (DHEH) | 84-71-9 |
| Autres plastifiants non prévus et identifiés au cours de l'étude | Citrate de tributyle (TBC) | 77-94-1 |
| | Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol (TXIB) | 6846-50-0 |

L'identification de tous les plastifiants s'est faite par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) en mode balayage (SCAN) et les quantifications des composés dont les étalons étaient disponibles ont été menées par GC/MS en mode fragmentométrie (SIM)¹⁷.

Sur les 20 composés initiaux, 3 molécules n'ont pu être quantifiées correctement :

- Le DBDE (insoluble dans l'isooctane),
- Le MBP (très faible solubilité dans l'isooctane),
- Le DHEH (témoin non disponible au laboratoire).

¹⁷ A noter qu'il existe 2 familles de molécules : les plastifiants mono composants et les clusters (massif chromatographique). Ces derniers sont des plastifiants qui correspondent à des coupes de molécules, ce qui se traduit analytiquement par des massifs complexes sur une plage d'éluion étalée. En raison de l'outil analytique utilisé, pour une même concentration initiale, la sensibilité sera beaucoup plus grande pour un mono composant que pour un cluster où la concentration est répartie sur de très nombreux pics à l'origine du massif chromatographique. La quantification des clusters a été effectuée sur la totalité du massif sur l'ion de quantification choisi en supposant une répartition identique au sein du cluster entre les échantillons et les étalons.

Le TBC et le TXIB n'ont pu être quantifiés exactement mais leurs teneurs ont été estimées par comparaison avec d'autres composés.

L'identification et le dosage des phtalates sont rendus délicats aux très faibles concentrations compte tenu d'une contamination très fréquente de ces molécules par l'environnement extérieur. Cette difficulté est connue et largement reportée dans la littérature. Dans le laboratoire du SCL, le dosage des phtalates est effectué en routine sur les jouets, ce qui rajoute un risque de pollution par la manipulation courante des étalons dilués ou non dans les espaces de travail, quelles que soient les précautions d'emploi. Dans le cadre de cette étude, des précautions ont été prises telles que le contrôle des solvants (choix de l'éthanol), la réalisation de blancs d'extraction, la réalisation de blancs de solvants (injection de solvant entre chaque injection et contrôle du résultat pour s'assurer de l'absence d'une éventuelle pollution par l'injection précédente), la multi-injection à partir des flacons de rinçage et des flacons contenant le blancs de solvants, des rinçages multiples de la seringue entre chaque injection, un rinçage à l'éthanol de la verrerie, particulièrement celle pour les polymères autres qu'en PVC. Cependant, l'ensemble de ces précautions n'assure pas l'absence de pollutions aux phtalates mais a permis de retenir un niveau acceptable de pollution pour l'interprétation des résultats de 2 mg/L en extrait analysé.

Une limite de quantification (LOQ) a été déterminée et vérifiée pour se situer au-dessus des seuils de pollution éventuels et tenir compte des 2 familles de phtalates, mono-composé et clusters, soit pour les mono composés une LOQ de 0,01 % en masse (soit 2 mg/L en solution) et pour les clusters une LOQ de 0,05 % en masse (soit 10 mg/L en solution). La limite de détection (LOD) n'a pas été déterminée car pour des niveaux de détection compris entre la LOD et la LOQ, il n'était pas possible de faire la différence entre une substance provenant d'une contamination éventuelle et une substance provenant de l'échantillon.

La nature chimique du polymère a été identifiée par le test de Belstein pour identifier les échantillons en PVC et a été confirmée par Spectroscopie Infra-rouge ATR. Sur les 21 jouets testés, 16 jouets étaient en PVC (76,2%), 1 en polyoléfine (4,8%), 1 en élastomère (4,8%) et 3 en polyéthylène (14,3%) (Tableau 11). Sur les 10 équipements pour enfants testés, 6 échantillons étaient en polyéthylène (anneau de dentition, bavoir), 3 en polypropylène (anneau de dentition, sucette), 2 en polyéthylène/polypropylène (anneau de dentition) (Tableau 7). Pour les 2 sucettes testées, la téterelle était soit en caoutchouc, soit en silicone.

Tableau 7 : Composition en plastifiants des équipements pour enfants (DGCCRF, 2013)

| Type | Vecteur de vente | Zone de prélèvement | Nature du polymère | |
|---------------------|------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------|
| Anneau de dentition | moyenne surface | Plastique bleu transparent | Polyéthylène | |
| Anneau de dentition | | Plastique bleu | Polypropylène | |
| | | Plastique blanc | | |
| Anneau de dentition | | Plastique violet | Polyéthylène | |
| | | Plastique vert | Polyéthylène/ Polypropylène | |
| Anneau de dentition | | Plastique anneau bleu | Polyéthylène/ Polypropylène | |
| Anneau de dentition | | Plastique jaune | Polyéthylène | |
| | | Plastique bleu | | |
| Anneau de dentition | | Plastique rouge | Polyéthylène | |
| | | Plastique vert | | |
| | | Plastique rose | | |
| Bavoir | | | Plastique bavoir | Polyéthylène |
| Sucette | | | Sucette tétine | Caoutchouc |
| | | | Sucette plastique rose | Polypropylène |
| Sucette | | Sucette tétine | Silicone | |
| | | Sucette plastique orange | Polypropylène | |
| Bavoir | grande surface | Plastique bavoir | Polyéthylène | |

En ce qui concerne les jouets en PVC destinés aux enfants de moins de 36 mois, les résultats indiquent l'utilisation de plastifiants alternatifs aux phtalates (Tableau 11). La répartition des composés détectés est la suivante :

Tableau 8 : Répartition des plastifiants (DGCCRF, 2013)

| Plastifiant | Nombre d'articles concernés (pourcentage du panel) | Gamme de concentration observée (en masse) |
|-------------|--|--|
| DEHTP | 10 (63%) | De 2 à 30% |
| DINCH | 7 (44%) | De 0,1 à 20% |
| TXIB | 6 (38%) | Jamais au-dessus de 5% |
| ATBC | 5 (31%) | De 4 à 15 % |
| DEHP | 4 (25%) | De 0,2 à 15% |
| DOIP | 2 (13%) | Traces |
| DINP | 1 (6%) | 4% |

Le DEHTP est identifié comme seul plastifiant ou en tant que plastifiant majoritaire associé à du TXIB, du DEHP ou à des traces de DINCH ou de DOIP, ce qui laisse penser que différentes qualités de DEHTP techniques peuvent être utilisés en industrie.

Le DINCH n'est jamais présent seul. Lorsqu'il est majoritaire, il est associé à du TXIB, à un mélange (TXIB+ATBC) ou à des traces de DEHTP ce qui soulève aussi la question de la composition du DINCH industriel.

Deux phtalates interdits ont été retrouvés dans 4 jouets : 1 jouet acheté sur un marché et de distribution visiblement limitée présente le DEHP en tant que plastifiant principal associé à du DINP et 3 jouets ont montré des teneurs faibles en DEHP, ce qui est chimiquement cohérent et semblerait être dans le cas présent une impureté du DEHTP.

En ce qui concerne les articles non-PVC, aucun plastifiant n'a été quantifié, à l'exception de traces d'ATBC (0,03%) dans un livre plastique composé de polyéthylène majoritairement.

4.2.2 Essai de migration

Suite aux essais de composition réalisés par le SCL13 sur des jouets et équipements pour enfants en plastique souple pouvant être mis en bouche par les enfants de moins de 3 ans, l'Anses a commandé des essais de migration vers un simulant de salive auprès du laboratoire SCL de Bordeaux (SCL33) afin de caractériser plus précisément les quantités auxquelles les enfants sont susceptibles d'être exposés (*via* la mise en bouche des jouets) (DGCCRF, 2014).

Les essais de migration se sont déroulés en 2 étapes :

- la première étape consistait en des essais de migrations sur des jouets dans lesquels des phtalates et substituts ont été identifiés dans les essais de composition,
- une deuxième étape consistait en des essais de migration répétés sur un nombre restreint d'échantillons de jouets.

Première étape

Les essais ont été réalisés sur les jouets ou partie de jouets dans lesquels des phtalates et substituts ont été identifiés dans les essais de composition et pour lesquels il restait assez de matériau. Les essais ont été réalisés sur 15 jouets, répartis en 20 prélèvements, reçus par le SCL33 en février 2014 (conditionnés dans des sachets en plastique transparent en polyoléfine puis placés sur une paillasse de laboratoire, à température ambiante, sans protection particulière vis-à-vis de la lumière dans l'attente de la réalisation des essais).

Seules les substances quantifiées dans les essais de composition ont été recherchées dans les essais de migration (TXIB, ATBC, DEHP, DEHTP, DOIP, DINCH, DINP).

Les essais de migration utilisant de la salive artificielle comme simulant ont suivi le protocole de migration décrit par le JRC dans le rapport « Effect of the nature and concentration of phtalates on their migration from PVC materials under dynamic simulated conditions of mouthing » (JRC, 2009). Une portion de 4 cm² (une face) a été découpée dans la partie de jouet la plus adaptée pouvant être en contact avec la bouche de l'enfant.

La composition de la salive artificielle qui a été utilisée comme simulant de migration est donnée dans le Tableau 9. Les différents sels ont été dissous dans de l'eau purifiée et le pH est ajusté à 6,8 avec de l'acide chlorhydrique 1N.

Tableau 9 : Simulant salive, composition et concentrations (JRC, 2009)

| Compound | Formula | mmol/l | mg/l |
|--------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
| Magnesium chloride | MgCl ₂ | 0.82 | 166.7 |
| Calcium chloride | CaCl ₂ | 1.0 | 147.0 |
| Dipotassium hydrogen phosphate | K ₂ HPO ₄ | 3.3 | 753.1 |
| Potassium carbonate | K ₂ CO ₃ | 3.8 | 525.2 |
| Sodium chloride | NaCl | 5.6 | 327.3 |
| Potassium chloride | KCl | 10.0 | 745.5 |

Chaque portion de jouet est placée dans un flacon en verre de 250 mL avec 50 mL de simulant salivaire. Ces flacons sont ensuite placés en position verticale sur un agitateur rotatif multifonctions STR4 et agités 30 minutes à 60 tours/min. Après l'arrêt de l'agitation, les simulants salivaires sont transférés dans des flacons de 100 mL. Une seconde migration est réalisée sur la même portion de jouet suivant le même protocole. A la fin de la deuxième migration, le simulant salivaire est ajouté à celui de la première migration dans le flacon de 100 mL. Chaque échantillon de salivaire (migrations de jouet, salivaire blanc et salivaire rendement) est ensuite extrait par de l'isohexane et concentré par évaporation sous courant d'azote. L'extrait est ensuite analysé par GC-MS/MS. La quantification est réalisée par étalonnage interne au moyen d'un étalon interne isotopique (DEHP-d4). Le Tableau 10 donne les LOD et LOQ atteintes pour chaque substance.

Tableau 10 : LOD et LOQ exprimées en µg/L de simulant salivaire dans les essais de migration (DGCCRF, 2014)

| Plastifiant | LOQ | LOD |
|-------------|-----|-----|
| TXIB | 4 | 2 |
| ATBC | 4 | 2 |
| DEHP | 4 | 2 |
| DEHTP | 4 | 2 |
| DOIP | 4 | 2 |
| DINCH | 20 | 20 |
| DINP | 20 | 20 |

Sur chacun des 20 articles testés, la migration d'au moins un plastifiant est constatée. Les résultats de migration, présentés sur le Tableau 11, peuvent être répartis en deux catégories pour les cas de teneurs en plastifiants comprises entre 10 et 30%. Une première catégorie pour laquelle les migrations sont élevées. Elle comprend l'ATBC et le DINCH, deux plastifiants qualifiés de substituts. Les migrations dépassent 25 µg/cm² pour 3 des 5 jouets pour lesquels une migration du DINCH à des concentrations supérieures à 10% a été observée et pour tous les jouets pour lesquels une migration d'ATBC a été observée avec un maximum atteignant presque 74 µg/cm². La deuxième catégorie regroupe les phtalates et téréphtalates, DEHP, DEHTP et DINP, pour lesquels les migrations sont en très grande majorité inférieures à 2,5 µg/cm². Le DOIP n'est présent que dans 2 échantillons à de faibles concentrations.

Lors des essais de composition, la teneur en TXIB n'avait été qu'estimée et non quantifiée. Ce composé est présent dans tous les simulants salivaires après migration alors qu'il n'était annoncé que dans 8 des 20 jouets référencés. Toutefois, on observe des taux de migration qui ne dépassent pas 1 µg/cm² dans les cas où il n'avait pas été détecté lors des essais de composition alors qu'il peut atteindre 40 µg/cm² dans les cas où il avait été détecté. Les blancs de contrôle montrent qu'il ne s'agit pas d'une contamination venant du laboratoire. Il pourrait peut-être s'agir d'une contamination issue de l'emballage du jouet, de contaminations croisées entre jouets ou d'une contamination « faible » de ces derniers.

Tableau 11 : Résultats des essais de composition et de migration de plastifiants à partir de jouets (DGCCRF, 2013 et 2014)

| Type de jeu | Zone de prélèvement | Vecteur de vente | Nature du polymère | Composition | Données de migration (µg/cm²) | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------|------|------|-------|------|-------|------|
| | | | | | TXIB | ATBC | DEHP | DEHTP | DOIP | DINCH | DINP |
| Poupon | Tête | Grande surface | PVC | TXIB <5% DINCH 17,7% | 25,5 | <LOD | <LOD | <LOD | <LOD | 6,7 | <LOD |
| Poupon | Tête | Moy. surface | | ATBC 14,6% | 0,5 | 52,6 | <LOD | <LOD | <LOD | <LOD | <LOD |
| Poupon | Tête | Moy. surface | | TXIB <5% DEHTP 14% | 10,5 | <LOD | <LOD | 0,6 | <LOD | <LOD | <LOD |
| Poupon | Tête | Moy. surface | | DEHTP 20,2% | 0,2 | <LOD | 1,4 | 0,7 | <LOD | <LOD | <LOD |
| Jeu de bain | Plastique orange | Moy. surface | | DEHTP 23,2% | 0,9 | <LOD | <LOD | 1,2 | <LOD | <LOD | <LOD |
| | Plastique bleu | | | DEHTP 22,6% DINCH 0,08% | 1,5 | <LOD | <LOD | 1,5 | <LOD | <LOD | <LOD |
| Balles et ballon | Valve | Marché | | DEHTP 22,4% | Non mesurée* | | | | | | |
| | Plastique ballon | | | DEHP 1,6% DEHTP 15,2% | 0,3 | <LOD | <LOD | <LOQ | <LOD | <LOD | <LOD |
| Poupée plastique | Tête | Moy. surface | | DEHP 0,18% DEHTP 21,4% | 1,3 | <LOD | <LOD | 1,5 | <LOD | <LOD | <LOD |
| Jeu d'adresse | Plastique rose | Moy. surface | | DEHP 0,28% DEHTP 13,5% | 0,2 | <LOD | <LOD | 0,3 | <LOD | <LOD | <LOD |
| Animaux plastique | Plastique marron | Moy. surface | | TXIB <5% ATBC 11,5% | 12,9 | 42,4 | <LOD | <LOD | <LOD | <LOD | <LOD |
| Animaux plastique | Plastique chien blanc | Marché | | DEHP 14,7% DINP 3,8% | 0,2 | <LOD | 3,8 | <LOD | <LOD | <LOD | 0,6 |
| Poupon | Tête | Moy. surface | | DINCH 13,2% ATBC 8,3% TXIB <5% | Non mesurée* | | | | | | |
| Poupon | Tête | Moy. surface | | DEHTP 33% DINCH 0,12% | 0,9 | <LOD | <LOD | 1,6 | <LOD | <LOD | <LOD |
| Poupon | Tête | Moy. surface | | DEHTP 2,2% DINCH 16,7% | 0,9 | <LOD | <LOD | 0,4 | <LOD | 5,4 | <LOD |
| Jeu de bain | Valve** | Moy. surface | | DEHTP 32,8% | Non mesurée* | | | | | | |
| | Ventouse*** | | | DEHTP 16,7% | 0,5 | <LOD | <LOD | 0,6 | <LOD | <LOD | <LOD |
| | Plastique jouet | | | DEHTP 13,3% DOIP 0,08% | 0,2 | <LOD | <LOD | 1,0 | <LOQ | <LOD | <LOD |
| | Plastique figurine | | | DEHTP 12,4% DOIP 0,05% | 0,9 | <LOD | <LOD | 9,7 | 0,1 | <LOD | <LOD |
| Jeu de bain | Ventouse | Moy. surface | | DEHTP 34,4% | Non mesurée* | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|
| | Plastique | | | TXIB <5% ATBC 15,9% DINCH 1,1% | 15,3 | 73,7 | <LOD | <LOD | <LOD | 1,0 | <LOD |
| Jeu de bain | Plastique jaune | Moy. surface | | TXIB <1% ATBC 6,1% DINCH 19% | 3,9 | 39,9 | <LOD | <LOD | <LOD | 25,4 | <LOD |
| | Plastique bleu | | | TXIB <1% ATBC 3,6% DINCH 14,2% | 3,4 | 37,6 | <LOD | <LOD | <LOD | 31,4 | <LOD |
| | Plastique vert | | | TXIB <1% DINCH 23,9% | 1,6 | 0,2 | <LOD | <LOD | <LOD | 40,9 | <LOD |
| Figurines | Plastique | Moy. surface | Polyoléfine | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Jeux de construction | Briques en plastique souple | Moy. surface | Elastomère | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Livre | Plastique livre | Moy. surface | | ATBC 0,03% | Non mesurée | | | | | | |
| Dînettes et accessoires | Panier de fruits souples | Internet | Polyéthylène | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Jeu d'éveil | Anneaux empilables | Internet | | - | - | - | - | - | - | - | - |

* Il n'a pas été possible de réaliser d'essais de migration sur ces jouets ou partie de jouet, tout le matériau ayant été utilisé pour réaliser les essais de composition.

** présence, lors des essais de composition, d'un composé non identifié de l'ordre de la dizaine de pourcent présentant des ions compatibles avec ceux observés dans des phtalates d'un temps de rétention situé entre celui du DINP et celui du DIDP

*** présence, lors des essais de composition, d'un composé non identifié de l'ordre de 1% présentant des ions compatibles avec ceux observés dans des phtalates d'un temps de rétention situé entre celui du DIPP et celui de l'ATBC.

Deuxième étape : répétition des essais de migration

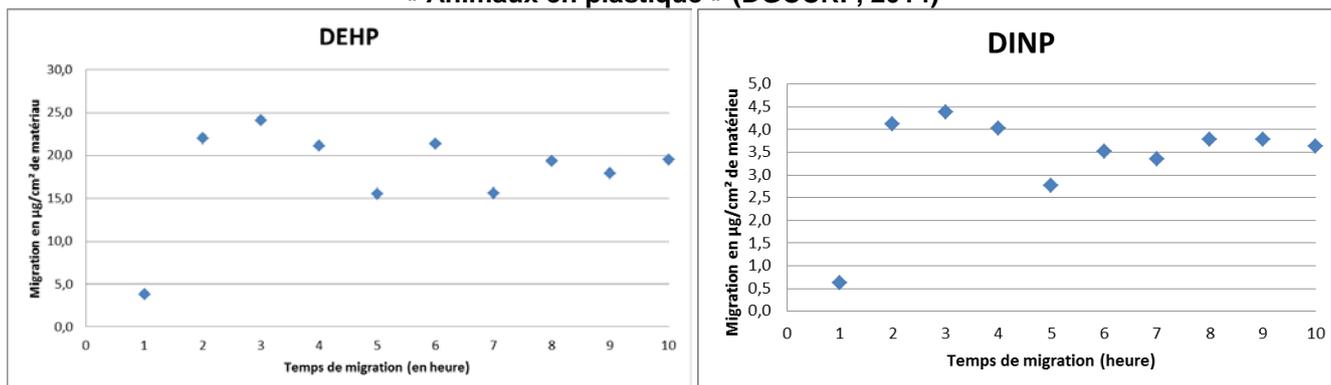
Les essais de migrations ont ensuite été répétés sur 4 échantillons selon le protocole initial, soit une migration de 2 fois 30 min avec un temps de séchage entre chaque essai jusqu'à obtention potentielle d'un plateau de concentration dans la limite de 10 heures.

Tableau 12 : Jouets testés pour les essais de migration répétés sur 10h (DGCCRF, 2014)

| Type de jouet | Zone de prélèvement | Composition |
|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Animaux en plastique | Plastique chien blanc | DEHP 14,7% DINP 3,8% |
| Poupon | Tête | DEHTP 2,2% DINCH 16,7% |
| Jeu de bain | Plastique figurine | DEHTP 12,4% DOIP 0,05% |
| Jeu de bain | Plastique jaune | TXIB <1% ABTC 6,1% DINCH 19,0% |

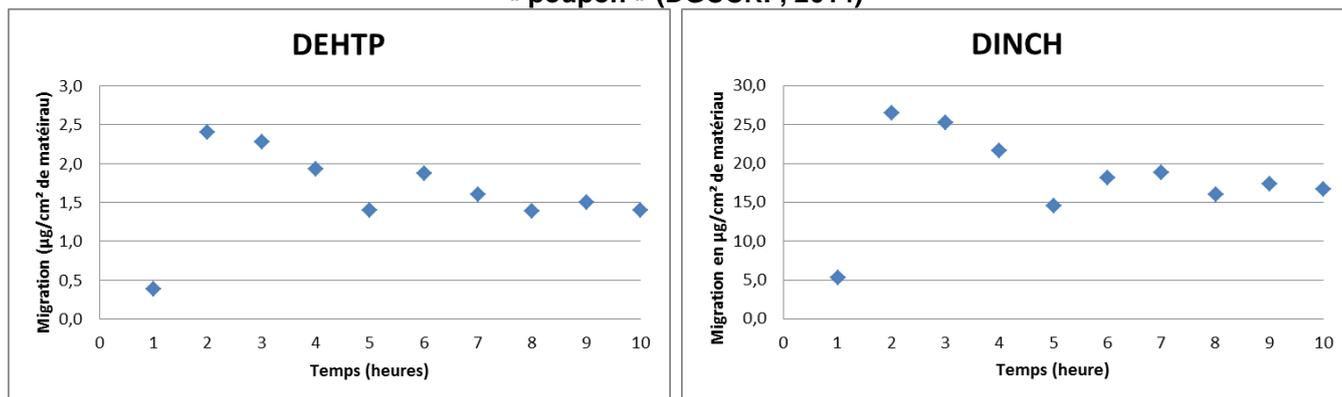
En ce qui concerne les animaux en plastique, une augmentation nette de la migration en DEHP et DINP entre le premier et le deuxième essai (un essai représentant deux migrations successives de 30 min) est observée (Figure 3). Cela pourrait être dû à la présence d'un composé en surface qui limiterait la première migration en plastifiant et au cours de laquelle lui-même serait solubilisé (agent de démoulage, *etc.*) ou à une dilatation du jouet favorisant la migration à l'issue de la première extraction. Les migrations suivantes fluctuent sans vraiment présenter une tendance. Ces deux substances présentent des profils de migration quasiment semblables bien que les deux soient dans des gammes de teneur et de migration différentes. La migration en TXIB reste très faible ou nulle tout au long des 10 essais.

Figure 3 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur l'échantillon « Animaux en plastique » (DGCCRF, 2014)



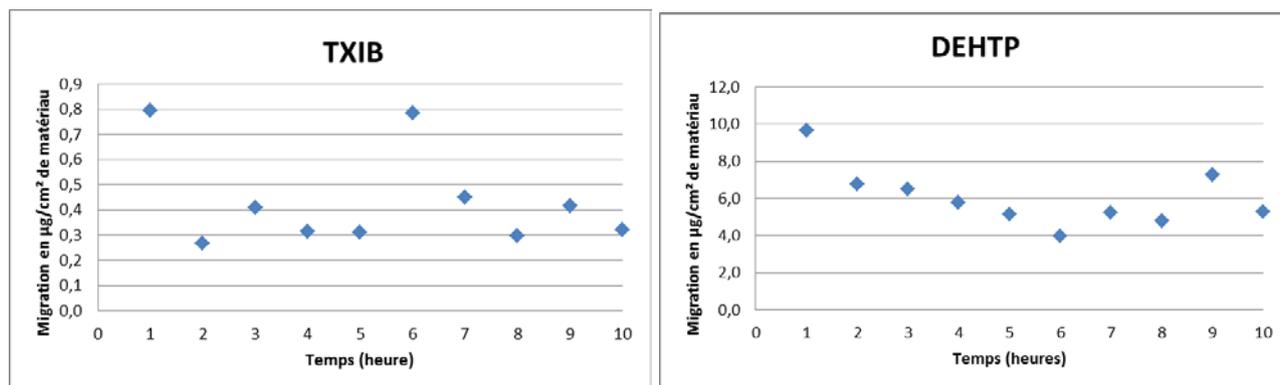
Pour le poupon (tête), une augmentation de la migration en DEHTP et DINCH entre le premier et le deuxième essai est observée (Figure 4). Les deux substances présentent des profils de migration proches à partir du deuxième essai sans vraiment présenter une tendance décroissante nette. Le rapport des teneurs en DINCH et DEHTP est environ égal à 8 et le rapport des migrations oscille autour de 10. Les migrations en TXIB restent basses.

Figure 4 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en µg/cm²) sur l'échantillon « poupon » (DGCCRF, 2014)



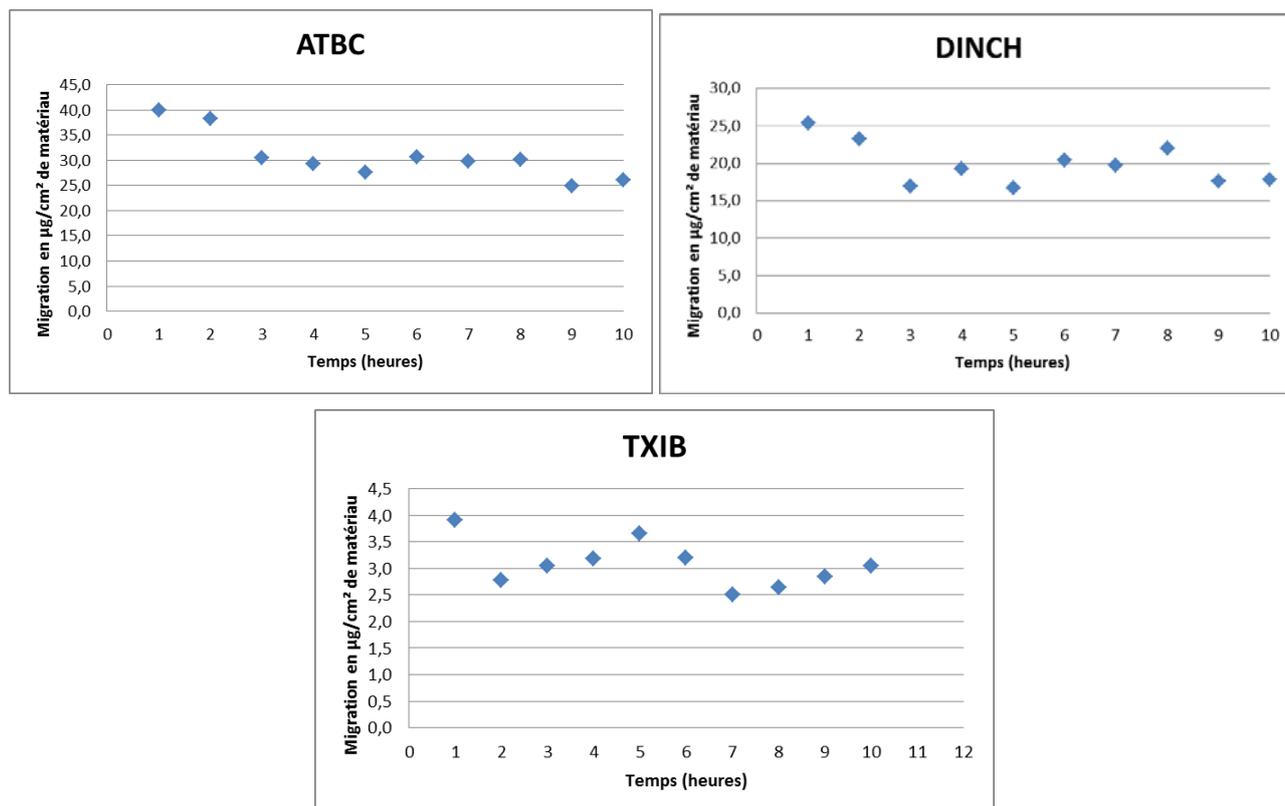
En ce qui concerne le plastique « figurine du jeu de bain », la migration en TXIB et en DEHTP se fait de façon plus ou moins aléatoire (Figure 5). On remarque que l'épaisseur de l'échantillon 437-3 est plus faible que celles des 3 autres échantillons (0,03 cm) pour lesquels les migrations ont un profil plus régulier. Le DOIP est présent en très faible quantité dans le matériau, sa migration est très faible ou nulle.

Figure 5 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en µg/cm²) sur l'échantillon « jeu de bain » (plastique figurine) (DGCCRF, 2014)



Enfin pour le plastique jaune du deuxième jeu de bain, l'ATBC et le DINCH ont des profils de migration identiques qui ne présentent pas nettement une tendance décroissante (Figure 6). La migration en ATBC est supérieure à celle du DINCH alors qu'il y en a 3 fois moins dans le matériau. La migration en TXIB est quasiment constante.

Figure 6 : Résultats de 10 essais de migration successifs d'une heure (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sur l'échantillon « jeu de bain » (plastique jaune) (DGCCRF, 2014)



Les essais en répétition réalisés sur 4 échantillons sur une durée cumulée de dix heures n'ont pas fait apparaître une diminution nette de la migration dans le temps. Afin de pouvoir conclure, les essais de répétition devraient être reconduits sur un panel d'échantillons plus large et en augmentant le nombre de répétitions.

4.2.3 Essais de migration et tests *in vitro* de perturbation endocrinienne

En 2014, l'Anses a commandé une étude spécifique auprès de l'OFI (Austrian Research Institute for Chemistry and Technology) (OFI, 2015). L'objectif de cette étude était d'associer des essais de migration effectués sur des jouets avec des tests *in vitro* de perturbation endocrinienne.

Dix-huit jouets ont été achetés sur un site internet français afin d'être représentatifs du marché français. Plusieurs parties de jouets ont fait l'objet de plusieurs tests (prélèvements spécifiques), ce qui a conduit à un total de 34 échantillons à analyser.

Dans le but de déterminer la nature chimique des matériaux, des informations ont été recherchées sur les emballages ou sur les sites internet des industriels (producteurs, fabricants). A défaut d'information satisfaisante, une demande formelle d'information a été envoyée aux fabricants. En dernier recours, une analyse FTIR a été réalisée pour identifier le matériau.

Les essais de migration utilisant de la salive artificielle comme simulant ont suivi le protocole de migration décrit par JRC (JRC, 2009) (Figure 7).

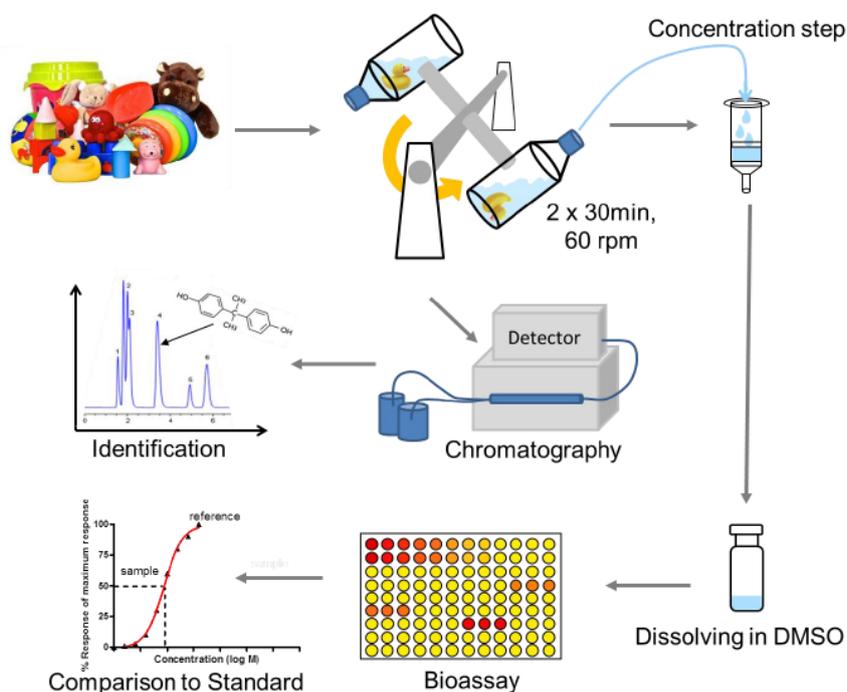


Figure 7 : Schéma décrivant le protocole de l'OFI (OFI, 2015)

Chaque jouet ou portion de jouet (20 à 47 cm²) a été placé dans un flacon en verre de 1 L avec le simulat salive (ratio de 100 mL pour 10 cm²). La composition de la salive artificielle qui a été utilisée comme simulat de migration est celle proposée par le JRC (Tableau 9). Les différents sels entrant dans la composition de la salive artificielle sont dissous dans de l'eau purifiée et le pH est ajusté à 6,8 avec de l'acide chlorhydrique 1N. Les flacons en verre sont ensuite placés en position verticale sur un agitateur rotatif et agités 30 minutes à 60 tours/min. Après l'arrêt de l'agitation, les simulants salives sont transférées dans des flacons de 200 mL. Une seconde migration est réalisée sur le même jouet ou portion de jouet suivant le même protocole. A la fin de la deuxième migration, le simulat salive est ajouté à celui de la première migration dans le flacon de 400 mL. Une extraction SPE est ensuite réalisée puis l'élution a lieu avec du DMSO (diméthylsulfoxyde). L'extrait est ensuite analysé selon le test CALUX® (Chemical Activated Luciferase Expression). Le dosage CALUX® (Chemical Activated Luciferase gene Expression) est un test biologique sur culture cellulaire permettant de détecter l'activité hormonale. Quatre essais ont été réalisés :

- Estrogen Receptor- α -CALUX® (ER-CALUX®)
- Androgen Receptor-CALUX® (AR-CALUX®)
- Thyroid Receptor β -CALUX®

- PPAR¹⁸ γ -CALUX®

Pour chaque échantillon, 3 extraits indépendants ont été analysés. Les limites de détection de ces tests sont indiquées dans le Tableau 13. En plus de l'analyse de l'activité endocrinienne, tous les échantillons ont été testés pour les effets cytotoxiques et l'inhibition de la croissance (microscope).

Tableau 13 : Limites de détection des tests de dépistage biologiques permettant de détecter l'activité endocrine (la LOD se réfère à la solution de migration)

| Axe hormonal | Limite de détection |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Oestrogène (ER-CALUX®) | 200 pg estradiol équivalents (EEQ)/l |
| Androgène (AR-CALUX®) | 6 ng androgen équivalents (AEQ)/l |
| Thyroïde (TR-CALUX®) | 30 ng T3* équivalents (T3EQ)/l |
| PPAR γ (PPAR γ -CALUX®) | 1 μ g rosiglitazone équivalents/l |

* T3 = triiodothyronine

Le Tableau 14 indique la liste des plastifiants recherchés, les LOD et LOQ et la méthode de dosage utilisée.

Tableau 14 : Limites de détection et de quantification

| Substance | N°CAS | LOD (μ g/L) | LOQ (μ g/L) | Méthode |
|---|------------|------------------|--------------------|---------|
| p-hydroxybenzoate de méthyle (Méthylparabène) | 99-76-3 | 0,7 | 2,6 | GC MS |
| 4-hydroxy-benzoate d'éthyle (Ethylparabène) | 120-47-8 | 1,4 | 5,0 | |
| DEP | 84-66-2 | 1,1 | 3,8 | |
| TXIB | 6846-50-0 | (1,1 / 3,9) | 100 ⁽¹⁾ | |
| p-hydroxybenzoate de n-propyle (Propylparabène) | 94-13-3 | 0,8 | 2,9 | |
| DBP | 84-74-2 | 0,8 | 2,9 | |
| TBC | 77-94-1 | 1,2 | 4,4 | |
| ATBC | 77-90-7 | 0,9 | 3,1 | |
| Phtalate de di-n-hexyle (DnHP) | 84-75-3 | 0,5 | 1,9 | |
| BBP | 85-68-7 | 0,5 | 1,8 | |
| DEHA | 103-23-1 | 0,6 | 2,1 | |
| Phtalate de dicyclohexyle | 84-61-7 | 0,6 | 2,0 | |
| DEHP | 117-81-7 | 0,3 | 1,1 | |
| DOIP | 137-89-3 | 0,8 | 2,7 | |
| DEHTP | 6422-86-2 | 0,8 | 2,7 | |
| Phtalate de di(2-propylheptyle) (DPHP) | 53306-54-0 | 0,6 | 2,1 | |

⁽¹⁾ La LOD de 1,1 et la LOQ de 3,9 ont été fixées par rapport à une limite empirique de 100 μ g/L en raison d'un bruit de fond élevé résultant de la conservation des échantillons et de la manipulation.

Les résultats des essais de migration sont indiqués dans le Tableau 15 : Résultats des essais de migration et du test ER-Calux® (OFI, 2015). Aucune activité androgénique, thyroïdienne ou PPAR γ n'a pu être détectée mais des activités œstrogéniques ont été identifiées dans 9 échantillons sur 34 avec des activités œstrogéniques comprises entre 0,1 et 4,2 ng/L équivalent œstradiol (EEQ) (

Tableau 15).

¹⁸ Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (peroxisome proliferator-activated receptor)

Tableau 15 : Résultats des essais de migration et du test ER-Calux® (OFI, 2015)

| Type de jeu | Classe d'âge | Zone de prélèvement | Nature du polymère | ER-CALUX (pgEEQ/cm ²) | Concentration (µg/cm ²) | | | | | |
|---------------------|--------------------|----------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------|---------------|-------------|-------|
| | | | | | DEP | TXIB ^(c) | DINCH ^(d) | ATBC | TBC | DEHTP |
| Livre de bain | A partir de 4 mois | Plastique d'une page | EVA ^(b) | <LOD | 0,092 ± 0,011 | 4,6 ± 0,3 | | <LOD | <LOD | <LOD |
| Jouets en plastique | 12 mois - 6 ans | Plastique | PVC ^(a) | 83 ± 7 | <LOD | 37 ± 17 | x | <LOD | <LOD | <LOD |
| Livre premier âge | Dès la naissance | Tissus | Tissus | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Rabat de batterie | ABS ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Jeux premier âge | A partir de 6 mois | Support | Styrène acrylate ; cœur : PP/PE ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Anneau orange | EVA ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Anneau jaune | EVA ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Jeu de bain | non précisé | Etoile | PVC ^(a) | 54 ± 27 | <LOD | <LOD | x | 76 ± 23 | 3,7 ± 0,4 | <LOD |
| | | Hippo | PVC ^(a) | 67 ± 22 | <LOD | <LOD | x | 54 ± 12 | 3 ± 0,2 | <LOD |
| Hochet | A partir de 3 mois | Clé bleu | PE ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Anneau | PP-PE co-polymère ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Poupée | A partir 4 ans | Robe | Tissus | <LOD | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |
| | | Cheveux | Inconnu | <LOD | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |
| | | Tête | PVC ^(a) | <LOD | <LOD | 29 ± 4 | | 0,083 ± 0,029 | <LOD | <LOD |
| Poupée | A partir 3 ans | Bras | PVC ^(a) | <LOD | <LOD | 23,733 ± 4,402 | | 18 ± 5 | 0,26 ± 0,05 | <LOD |
| | | Rabat de batterie | ABS ^(a) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Tissus | Tissus | 22 ± 10 | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |

| Type de jeu | Classe d'âge | Zone de prélèvement | Nature du polymère | ER-CALUX (pgEEQ/cm ²) | Concentration (µg/cm ²) | | | | | |
|----------------------|---------------------|---------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | DEP | TXIB ^(c) | DINCH ^(d) | ATBC | TBC | DEHTP |
| Poupée | A partir de 18 mois | Bras | PVC ^(a) | <LOD | <LOD | 32 ± 9 | | 6,0 ± 2,3 | 2,2 ± 0,4 | <LOD |
| | | Tissus | Tissus | 14 ± 7 | <LOD | 14 ± 4 | | <LOD | <LOD | <LOD |
| Jeux de construction | A partir de 18 mois | Brique rouge | ABS ^(b) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Brique jaune | ABS ^(b) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Jeux de construction | 12 mois – 5 ans | Brique jaune | ABS ^(b) | <LOD | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |
| | | Brique verte | ABS ^(b) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Jeux de construction | A partir de 18 mois | Bois | Bois | <LOD | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |
| | | Bois | Bois | <LOD | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |
| Figurine | A partir de 18 mois | Hayon | ABS/acier ^(b) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Roue | ABS/acier ^(b) | <LOD | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | <LOD |
| Jeu d'extérieur | A partir de 18 mois | Ballon | Revêtement en polyuréthane – PVC ^(a) | 2,6 ± 4,5 (1/3 ech) | <LOD | <LOD | | <LOD | <LOD | 12 ± 9 |
| | | Seau | PP ^(b) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| | | Pelle | PP ^(b) | <LOD | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Ballon | A partir de 6 mois | Ballon souple | Revêtement en polyuréthane – PVC ^(a) | <LOD | <LOD | 0,52 | | <LOD | <LOD | 1,0 ± 0,1 |
| Peluche | Non précisé | Tissus | Tissus | 6,6 ± 2,2 | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Peluche | Dès la naissance | Tissus | Tissus | 5,3 ± 1,8 | Aucune substance identifiée | | | | | |
| Peluche | Dès la naissance | Tissus | Tissus | 19 ± 17 | Aucune substance identifiée | | | | | |

EVA : éthylène-acétate de vinyle, PVC : polychlorure de vinyle, ABS : acrylonitrile butadiène styrène

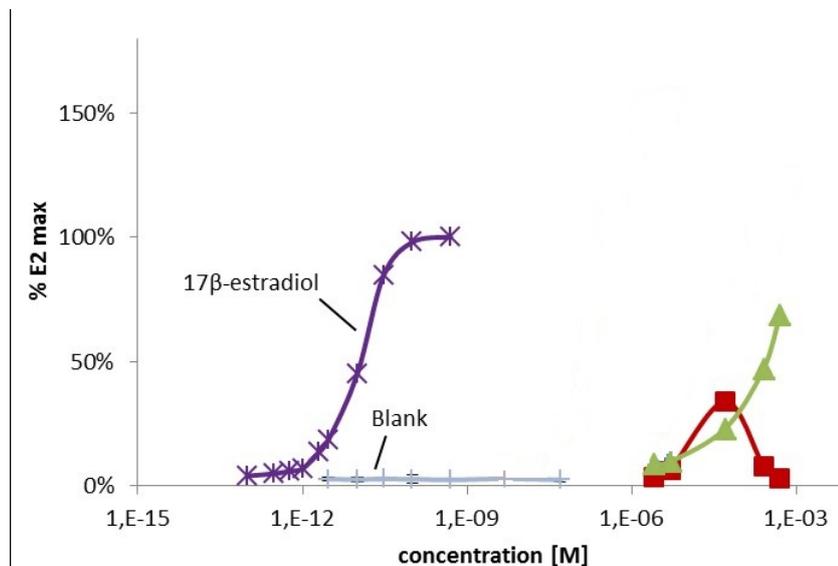
^(a) Identification par FTIR

^(b) Information obtenue des producteurs de jouets

^(c) Pour le TXIB, il était possible d'avoir une LOD de 1,1 µg/L mais le TXIB a été détecté pratiquement dans tous les échantillons dont les blancs stockés avec les échantillons. Il a été supposé qu'une contamination a eu lieu pendant le transport et le stockage). La LOD a été augmentée à 100 µg/L ce qui ne pose pas de problème pour détecter l'activité endocrine.

^(d) Pas inclus dans le screening du fait de problème de pic et de reproductibilité. La présence du DINCH a été vérifiée par comparaison avec un standard.

Deux des substances testées ont montré une activité œstrogénique (agoniste) comme représenté sur la Figure 8.



Réponse du diéthylphtalate (DEP) (▲) et du citrate de tributyle (TBC) (■) par rapport au 17β-estradiol et au blanc

Figure 8 : Analyse de substances détectées en ER-CALUX®

La liste des concentrations efficaces médianes ou EC50 (concentration d'une substance qui induit 50% de la réponse maximum) est indiquée dans le Tableau 16.

Tableau 16 : EC₅₀ des substances détectées en ER-CALUX®

| Substance | CAS | Estrogen active [oui/non] | EC ₅₀ [mol/l] |
|----------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|
| DEP (▲) | 84-66-2 | Oui | 2.10 ⁻⁴ |
| TXIB | 6846-50-0 | Non | > 5.10 ⁻⁴ |
| DINCH | 166412-78-8 | Non | > 5.10 ⁻⁴ |
| TBC (■) | 77-94-1 | Oui | 5.10 ⁻⁵ |
| ATBC | 77-90-7 | Non | > 5.10 ⁻⁴ |
| DEHTP | 6422-86-2 | Non | > 5.10 ⁻⁴ |
| 17β-estradiol (contrôle positif) | 50-28-2 | Oui | 10 ⁻¹² |

L'activité œstrogénique du TBC a été clairement détectée avec le test ER-CALUX® mais ne semble pas plausible en considérant sa structure chimique. La substance testée présentait une pureté ≥ 97%. L'OFI suggère que les contaminants ont pu entraîner une faible activité œstrogénique.

4.2.4 Discussion sur les essais de composition et de migration

Les essais de composition réalisés sur une sélection de jouets et d'équipements neufs pour enfant en matière plastique en 2013 par le SCL de Marseille ont été suivis par des essais de migration effectués en 2014 par le SCL de Bordeaux sur les échantillons en PVC contenant

des phtalates et substituts identifiés en composition (DGCCRF, 2013 et 2014). La contamination des échantillons lors du transport a été maîtrisée en conditionnant les échantillons dans des sachets en plastique transparent en polyoléfine. Les échantillons ont ensuite été stockés sur une paillasse de laboratoire, à température ambiante, sans protection particulière vis-à-vis de la lumière, dans l'attente de la réalisation des essais de migration. La durée du stockage sans précaution particulière a pu avoir un impact sur les quantités de substances présentes dans les échantillons et pouvant ensuite migrer lors des essais de migration. Cependant, cette durée de stockage est à mettre en perspective avec la durée de stockage d'un jouet neuf dans son emballage entre sa fabrication et sa commercialisation.

Les essais de migration ont été réalisés suivant le protocole du JRC (JRC, 2009) établi pour les phtalates présents dans des matériaux en PVC. Ce protocole a été retenu car celui-ci est le plus communément utilisé pour réaliser des essais de migration pour les jouets en matière plastique par les différents organismes. Même si celui-ci a été établi pour les phtalates, le protocole du JRC, légèrement adapté, a été utilisé également pour les substituts de phtalates par l'US CPSC et le RIVM (US CPSC, 2010 ; RIVM, 2009).

Les essais de migration ont été réalisés sous conditions dynamiques afin d'assurer une immersion régulière de l'échantillon et de simuler les conditions de mâchonnement. Cependant, dans la bouche des enfants, un effet de succion correspondant à l'application d'une dépression sur la surface du jouet peut être attendu. La question se pose de savoir si cette dépression pourrait majorer la migration des plastifiants.

Les essais de migrations ont été réalisés à température ambiante et non à la température corporelle. Cette différence de température peut avoir un impact sur la cinétique de migration des substances, ainsi que sur la quantité de plastifiant qui migre dans la solution. Cependant, l'organisation de recherche néerlandaise TNO Nutrition and Food Research Institute a étudié l'influence de la température sur la migration du DINP à partir de jouets en PVC dans des essais de migration sous conditions dynamiques et a montré que la température présentait une influence limitée sur les résultats (TNO, 2000).

Afin de conduire ces essais de migration, un simulant de salive a été utilisé. Le JRC a retenu une composition de simulant de salive en s'appuyant sur de nombreux travaux du RIVM et du TNO ainsi que sur des publications scientifiques et des données industrielles (L.A. Dreyfus Company, utilisant un simulant dans des tests sur des chewing-gums) (Simoneau et Renner, 1998 ; RIVM, 1998 ; TNO, 2000). Ce simulant est composé principalement par des sels (Tableau 9). Cependant, la salive est un mélange complexe de sécrétions des glandes salivaires, de résidus alimentaires, de fluide gingival, de cellules épithéliales desquamées, de bactéries orales non adhérentes, de transsudat de la muqueuse orale, de nombreux électrolytes d'origine plasmatique. Elle est constituée de 99 % d'eau et de 1 % de constituants organiques et inorganiques. Son débit varie de 0,5 à 1,5 L/24 h sous l'influence

de multiples facteurs (moyenne 750 mL/24 h). De nombreux facteurs font varier la composition et la quantité de la salive :

- des facteurs liés à l'individu : le type de glande produisant la salive¹⁹, la viscosité de la salive, des facteurs constitutionnels ou génétiques, l'âge, le degré d'hydratation, l'état de vigilance du sujet, la position du corps, ou encore d'éventuelles pathologies (stomatodynie, syndrome de Gougerot-Sjögren, *etc.*),
- des facteurs extérieurs : le moment de la journée avec une diminution durant le sommeil et des pics lors repas/stimulations acides, le moment de l'année avec une diminution en été et des sécrétions maximales en hiver, l'exposition à la lumière, les médicaments (ou drogues) ou les stimulations (lors de la gustation ou de la mastication, la sécrétion des glandes parotidiennes augmente principalement) et la durée et la nature de la stimulation.

Il n'est donc pas réalisable de reproduire de manière exacte la salive humaine. La présence d'enzymes dans la salive peut entraîner la métabolisation de substances présentes dans les jouets et équipements pour enfants. Par exemple, des métabolites des phtalates (monoesters) ont été retrouvés dans la salive humaine (Voho *et al.*, 2006 ; Niino *et al.*, 2002). Les enzymes salivaires seraient plus actives sur les phtalates de petits poids moléculaire (ex. DEP) plutôt que sur les grosses molécules (ex. DEHP) (Voho *et al.*, 2006).

Le TNO a testé plusieurs types de simulant de salive dont un avec des protéines dans des essais de migration sur des échantillons en PVC (TNO, 2000). Dans ces essais, seul le DINP a été recherché. La présence de protéines pourrait influencer les propriétés de lixivation de la salive à cause de l'adsorption aux protéines ou de la formation de micelles et/ou d'émulsions. Le mélange complexe de protéines présentes dans la salive humaine a été remplacé par une seule protéine, la mucine. Le relargage de DINP était significativement diminué en présence de mucine dans le simulant de salive. La mucine rend le simulant plus visqueux. La surface de l'échantillon testé est alors recouverte de mucine qui agit comme un lubrifiant et empêche l'abrasion de la surface de l'échantillon.

De plus, le simulant de salive présente un pH ajusté à 6,8 alors que le pH de la salive varie de 5,3 à 7,8. Le TNO a testé l'influence du pH du simulant de salive dans des essais de

¹⁹ La salive est produite par des glandes salivaires majeures (2 glandes parotides, 2 glandes submandibulaires, 2 glandes sublinguales) et de très nombreuses glandes salivaires mineures ou accessoires qui sont disséminées sur presque toute la muqueuse buccale et dont l'existence et la situation est variable suivant les individus. La salive globale est donc un mélange de différentes salives.

migration sur des échantillons en PVC en faisant varier le pH entre 6,5 et 7,7 et n'a pas mis en évidence d'influence du pH sur le relargage du DINP (TNO, 2000).

Les essais de migration réalisés par le SCL33 ont été répétés 10 fois sur un nombre restreint d'échantillons (n = 4) afin d'évaluer la cinétique de migration des plastifiants en fonction du temps. Pour tous les échantillons testés, le profil de migration des substances dans le simulatant de salive était très variable selon les échantillons. Néanmoins, sur la majorité des échantillons, une diminution globale de la migration en fonction du temps a été observée mais celle-ci était très irrégulière.

4.3 Sélection des substances évaluées

Lors des essais de composition conduits par le SCL sur des jouets et des articles de puériculture destinés à des enfants de moins de 3 ans, seules les substances suivantes ont été retrouvées dans des jouets : DEHP, DINP, DINCH, DEHTP, DOIP, ATBC et TXIB. Les 2 premières, sont déjà réglementées dans les jouets et articles de puériculture *via* le règlement REACH²⁰. Leur présence dans les jouets à une concentration supérieure aux seuils prévus signifie que les jouets sont non conformes à la réglementation.

Le CES a décidé de conduire une évaluation des risques sanitaires pour les substances ayant été détectées dans les essais de composition et de migration hormis celles déjà réglementées, soit pour le DINCH, le DEHTP, le DOIP, l'ATBC et le TXIB. La sélection des substances a également été appuyée par les auditions réalisées auprès d'associations et de fédérations industrielles du secteur (annexe 3) et par les résultats des essais conduits par l'OFI (OFI, 2015).

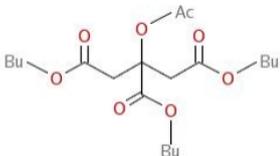
²⁰ Le DEHP est soumis à restriction dans les jouets et articles de puériculture (<0,1%) et à autorisation et le DINP est soumis à restriction dans les articles pouvant être mis en bouche dans le règlement REACH.

4.4 Informations sur les substances évaluées

4.4.1 Acétylcitrate de tributyle (ATBC)

4.4.1.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Tableau 17 : Identification et propriétés physicochimiques de l'ATBC

| Substances | ATBC ²¹ |
|-----------------------------------|---|
| Nom | Acétylcitrate de tributyle |
| N°CAS | 77-90-7 |
| Numéro CE (EINECS) | 201-067-0 |
| Synonymes | tributyl 2-acétoxypropane-1,2,3-tricarboxylate tributyl O-acétylcitrate Acétyl-tributyl-Citrate |
| Formule brute | C ₂₀ H ₃₄ O ₈ |
| Formule développée |  |
| Forme physique (à T° ambiante) | Liquide incolore |
| Masse Molaire (g/mol) | 402,9 |
| Point d'ébullition (°C) | 173 °C à 133 Pa 200 °C à 532 Pa 326 °C à 21280 Pa |
| Point de fusion (°C) | - 80°C |
| Point éclair (°C) | 204°C (aucune précision sur le type de coupelle) |
| Pression de vapeur saturante (Pa) | 6,13x10 ⁻⁴ à 4,9 x10 ⁻² |
| Densité vapeur (air = 1) | Non documenté |
| Densité liquide | 1,050 à 25°C |
| Facteur de conversion à 25°C | 1 ppm = 16,48 mg/m ³ |
| Solubilité dans l'eau | 5 - 20 mg/L |
| Log Kow | 4,30 |
| Koc (L/kg) | 1800 |

4.4.1.2 Réglementation

- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses

Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH), le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la

²¹ Sources : HSDB, CSTEE, ECHA, ESIS

classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. A ce titre, l'ATBC n'est pas classé de manière harmonisée selon le règlement CLP.

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités
 - si elles ne sont pas classées « dangereuses » mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement REACH.
- Le règlement REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

L'ATBC a été préenregistré dans le cadre du règlement REACH. Deux dossiers d'enregistrements ont été déposés à l'ECHA. D'autre part, l'ATBC fait partie des substances inscrites au Public Activities Coordination Tool ou PACT qui liste les substances qui doivent faire l'objet d'un RMOA²². La France a en charge l'élaboration de ce RMOA.

- Le règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (2011)

L'ATBC est autorisé par le règlement (UE) n°10/2011 en tant qu'additif ou auxiliaire de production de polymère pouvant être utilisé dans les matières plastiques destinées à être en contact avec les denrées alimentaires (MCDA).

Dans les matières plastiques, l'ATBC a une limite de migration spécifique totale de 60 mg/kg.

- L'ATBC n'est pas incluse dans l'annexe du règlement cosmétique n°1223-2009, ce qui implique que cette substance peut être utilisée dans les produits cosmétiques.

²² L'analyse de la meilleure option de gestion des risques (Risk Management Options Analysis) réalisée dans le cadre du Règlement REACH européen n°1907/2006 est un outil d'aide à l'orientation pour la gestion d'un ou plusieurs risque(s) lié(s) à l'utilisation d'une substance chimique.

▪ L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) autorise l'ATBC comme additif dans les plastiques au contact avec les aliments (EFSA, 2005).

▪ Enfin, le CSTEE a rendu un avis favorable pour l'utilisation de l'ATBC en tant que plastifiant dans les jouets en 2004.

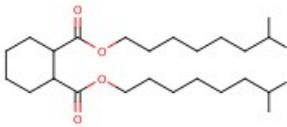
4.4.2 Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle (DINCH)

4.4.2.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Deux numéros CAS caractérisent le DINCH :

- 166412-78-8 (1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester),
- 474919-59-0 (1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-dinonyl ester, branched and linear).

Tableau 18 : Identification et propriétés physicochimiques du DINCH²³

| Substances | DINCH |
|-----------------------------------|---|
| Nom | Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle ou Hexamol [®] |
| N°CAS | 166412-78-8 (hors USA) et 474919-59-0 (USA) |
| Numéro CE (EINECS) | 431-890-2 |
| Synonymes | 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester |
| Formule brute | C ₂₆ H ₄₈ O ₄ |
| Formule développée |  <p>Mélange d'isomères</p> |
| Forme physique (à T° ambiante) | Liquide incolore et inodore |
| Masse Molaire (g/mol) | 424,7 |
| Point d'ébullition (°C) | 394°C à 1013,25 hPa |
| Point de fusion (°C) | -54°C |
| Point éclair (°C) | 224°C à 1013,25 hPa |
| Pression de vapeur saturante (Pa) | 1,3 x 10 ⁻⁴ à 25°C |
| Densité vapeur (air = 1) | Non documenté |
| Densité liquide | 0,944-0,954 à 20°C |
| Facteur de conversion à 25°C | 1 ppm = 17,37 mg/m ³ |
| Solubilité dans l'eau | < 0,02 mg/L (insoluble dans l'eau) à 25°C |
| Log Kow | 10 à 25°C |
| Koc (L/kg) | 3890451 |

²³ Sources : site HSDB - dernière consultation : janvier 2016

4.4.2.2 Réglementation

- Le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses

Dans le cadre de la mise en place du SGH, le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

| | N°CAS 166412-78-8 | N°CAS 474919-59-0 |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Classification selon le règlement CLP | Non classé | Non classé |

- Le règlement REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

Le DINCH (CAS 166412-78-8) fait partie de la liste des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Les dossiers d'enregistrement traités pour ce numéro CAS sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

Le DINCH (CAS 166412-78-8) fait partie du PACT qui liste les substances qui doivent faire l'objet d'un RMOA. Pour le DINCH, ce RMOA est en cours et l'Etat membre en charge de celui-ci est la France (Anses, 2015a).

Le DINCH (CAS 474919-59-0) a été préenregistré dans le cadre du règlement REACH. Il ne fait toutefois pas l'objet d'un dossier d'enregistrement à l'heure actuelle.

- Le règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (2011)

Le n°CAS 166412-78-8 est autorisé par le règlement (UE) n°10/2011 en tant qu'additif ou auxiliaire de production de polymère pouvant être utilisé dans les MCDA.

Dans les matières plastiques, le DINCH (166412-78-8) a une limite de migration spécifique totale de 60 mg/kg.

Le n°CAS 474919-59-0 ne figure pas dans le règlement (UE) n°10/2011, il n'est pas autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. L'EFSA a autorisé le DINCH en 2006 dans les matériaux en plastiques

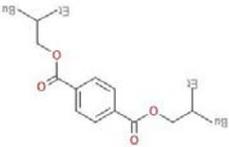
et articles autorisés pour le contact alimentaire en l'incluant dans l'Annexe III. Le BfR autorisé l'utilisation du DINCH en contact avec les aliments.

Il est à noter qu'en Europe, le DINCH n'est pas listé dans la directive 2005/84 (transposée en droit français par le décret 2006-1361 décrit dans le paragraphe 3.1.1.2.2.2) qui interdit certains phtalates dans les jouets et articles de puériculture.

4.4.3 Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHTP)

4.4.3.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Tableau 19 : Identification et propriétés physicochimiques du DEHTP²⁴

| Substances | DEHTP |
|-----------------------------------|--|
| Nom | Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) |
| N°CAS | 6422-86-2 |
| Numéro CE (EINECS) | 229-176-9 |
| Synonymes | Di ethyl hexyl téréphtalate Bis(2-ethylhexyl)terephthalate |
| Formule brute | C ₂₄ H ₃₈ O ₄ |
| Formule développée |  |
| Forme physique (à T° ambiante) | Liquide clair commercialisé à une pureté > 98%. Impuretés mineures (< 2%) incluant 2-ethylhexyl methyl terephthalate (N° CAS 63468-13-3). |
| Masse Molaire (g/mol) | 390,6 |
| Point d'ébullition (°C) | 383°C à 1015 hPa |
| Point de fusion (°C) | -48°C |
| Point éclair (°C) | 238°C (coupelle ouverte) |
| Pression de vapeur saturante (Pa) | 2,85 x10 ⁻³ à 25°C |
| Densité vapeur (air = 1) | 13,5 |
| Densité liquide | 0,98 à 25°C |
| Facteur de conversion à 25°C | 1 ppm = 16 mg/m ³ |
| Solubilité dans l'eau | 4 mg/L à 20°C ²⁵ ; 0,0004 mg/L à 22,5% ²⁶ |
| Log Kow | 8,39 |
| Koc (L/kg) | 162000 |

²⁴ Sources : ESIS, INERIS, HSDB

²⁵ Source : Site internet HSDB

²⁶ Source : Portail Substances Chimiques de l'INERIS

4.4.3.2 Réglementation

- Le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses

Dans le cadre de la mise en place du SGH, le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. A ce titre, le DEHTP n'est pas classé selon le règlement CLP.

- Le règlement REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

Le DEHTP fait partie de la liste des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Les dossiers d'enregistrement traités pour ce numéro CAS sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

Le DEHTP fait partie du PACT qui liste les substances qui doivent faire l'objet d'un RMOA. Pour le DEHTP, ce RMOA est en cours et l'Etat membre en charge de celui-ci est la France (Anses, 2015b)

- Le règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (2011)

Le DEHTP est autorisé par le règlement (UE) n°10/2011 en tant qu'additif ou auxiliaire de production de polymère pouvant être utilisé dans les MCDA.

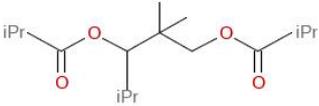
Dans les matières plastiques le DEHTP a une limite de migration spécifique de 60 mg/kg de denrée alimentaire et une limite de migration spécifique totale de 60 mg/kg²⁷.

²⁷ C'est-à-dire que pour un ensemble de substance défini dans le tableau 2 de l'annexe 1 dans le règlement n°10/2011, la limite de migration spécifique totale pour la somme des substances applicable est de 60mg/kg.

4.4.4 Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol (TXIB)

4.4.4.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Tableau 20 : Identification et propriétés physicochimiques du TXIB²⁸

| TXIB | |
|-----------------------------------|---|
| Nom | Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol |
| N°CAS | 6846-50-0 |
| Numéro CE (EINECS) | 229-934-9 |
| Synonymes | 1-isopropyl-2,2-diméthyltriméthylène diisobutyrate TXIB Diisobutyrate de 1-isopropyl-2,2-diméthyltriméthylène |
| Formule brute | C ₁₆ H ₃₀ O ₄ |
| Formule développée |  |
| Forme physique (à T° ambiante) | Liquide incolore |
| Masse Molaire (g/mol) | 286,41 |
| Point d'ébullition (°C) | 380 |
| Point de fusion (°C) | -70°C |
| Point éclair (°C) | 121°C (coupelle ouverte) |
| Pression de vapeur saturante (Pa) | 8,5.10 ⁻³ mm Hg à 25 °C |
| Densité vapeur (air = 1) | 9.9 |
| Densité liquide | 0,94 à 25°C |
| Facteur de conversion à 25°C | 1 ppm = environ 11,68 mg.m ⁻³ 1 mg/L = environ 85,7 ppm à 25°C |
| Solubilité dans l'eau | 11,4 mg/L à 25°C |
| Log Kow | 4,91 |
| Koc (L/kg) | Non documenté |

4.4.4.2 Réglementation

- Le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses

Dans le cadre de la mise en place du SGH, le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. A ce titre, le TXIB n'est pas classé selon le règlement CLP.

²⁸ Sources: CSST, HSDB, ChemSpider, Chemical Book

- Le règlement REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

Le TXIB fait partie de la liste des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Les dossiers d'enregistrement traités pour ce numéro CAS sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

Une décision concernant un complément en termes de tests dits « testing proposal » a été demandée par l'ECHA en 2013. Les tests demandés sont des études à réaliser selon les guidelines OCDE 414 pour la voie orale sur le rat ou le lapin concernant la toxicité du TXIB sur le développement prénatal.

- Le règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (2011)

Le TXIB figure dans le règlement (UE) n°10/2011, il est donc autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Cette substance peut être utilisée comme additif ou auxiliaire de production de polymères. La limite de migration spécifique applicable à cette substance est de 5 mg de substance par kg de denrée alimentaire.

D'autre part, cette substance ne peut être utilisée que dans les gants à usage unique.

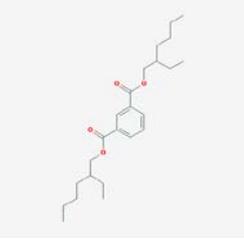
- Le règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Le TXIB n'est pas listée dans l'annexe II de ce règlement, elle est donc autorisée dans les produits cosmétiques.

4.4.5 Isophtalate de di(2-éthylhexyle)

4.4.5.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Tableau 21 : Identification et propriétés physicochimiques du DOIP²⁹

| Substances | DOIP |
|--|--|
| Nom | Isophtalate de di(2-éthylhexyle) |
| N°CAS | 137-89-3 |
| Numéro CE (EINECS) | 205-308-0 |
| Synonymes | bis(2-ethylhexyl)isophthalate bis(2-ethylhexyl) benzene-1,3-dicarboxylate di-2-éthylhexyl isophthalate |
| Formule brute | C ₂₄ H ₃₈ O ₄ |
| Formule développée |  |
| Forme physique (à T° ambiante) | Liquide |
| Masse Molaire (g/mol) | 390,6 |
| Point d'ébullition (°C) | 391,7 |
| Point de fusion (°C) | Non documenté |
| Point éclair (°C) | 208,4°C (aucune précision sur le type de coupelle) |
| Pression de vapeur saturante (Pa) | 3,23 x10 ⁻⁴ à 25°C |
| Densité vapeur (air = 1) | Non documenté |
| Densité liquide | 0,983 |
| Facteur de conversion à 25°C | 1 ppm = 15,98 mg/m ³ |
| Solubilité dans l'eau | Insoluble dans l'eau |
| Log Kow | 9,20 |
| Koc (L/kg) | Non documenté |

4.4.5.2 Réglementation

- Le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses

Dans le cadre de la mise en place du SGH, le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP. A ce titre, le DOIP n'est pas classé selon le règlement CLP.

²⁹ Source : Chemical Book

- Le règlement REACH (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

Le DOIP a été préenregistré dans le cadre du règlement REACH. Il ne fait toutefois pas l'objet d'un dossier d'enregistrement à l'heure actuelle.

- Le règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (2011)

Le DOIP ne figure pas dans le règlement (UE) n°10/2011, il n'est pas autorisé dans les MCDA.

4.5 Données de composition des substances évaluées dans les jouets

Comme le montrent également les études détaillées ci-dessous, les 5 substances retenues ont aussi été relevées dans la littérature même si peu de données, outre, la composition sont disponibles. Des données de migration dans l'eau ou des simulants de salive sont également détaillées dans le chapitre 5.5.3.

Deux articles scientifiques visent particulièrement à renseigner la composition de ces substances présentes dans les jouets en PVC. Dans une première étude, Biedermann-Brem *et al.* (2008) ont cherché à analyser la composition de 252 échantillons de jouets en PVC collectés par les autorités officielles de contrôles en Allemagne (131), en Autriche (9) et en Suisse (115). Ces 252 échantillons représentent un total de 172 produits. Au total, 17 substances ont été identifiées et mesurées quantitativement dont le DINCH, l'ATBC, le TXIB et le DEHTP. Près de la moitié des échantillons analysés contenaient du **DINCH** comme plastifiant principal. Les jouets testés ont été classés en 5 catégories : articles de puériculture, poupées, chaussures & tabliers, jeux de bain et autres jouets. Le DINCH est le plastifiant le plus utilisé, dans près de 50% des échantillons. La concentration massique moyenne observée pour ce composé est de 28% massique. Selon les auteurs, le DINCH est un plastifiant généralement utilisé comme plastifiant seul ou comme plastifiant majoritaire combiné avec d'autres additifs minoritaires.

Le **TXIB** a été mesuré dans 55 échantillons, soit 22% des 252 échantillons testés. Les auteurs rapportent qu'à 5 reprises, le TXIB a été mesuré à des concentrations comprises entre 14 et 20 % massique, c'est à dire comme plastifiant majoritaire associé à l'ATBC, au DINCH, au DEHTP et/ou au mélange de diesters de néopentylglycolbenzoate/2-éthylhexanoate (NPGEHA-BA) à des concentrations similaires. Dans les 50 autres échantillons, il est utilisé comme plastifiant minoritaire.

L'ATBC est utilisé comme plastifiant majoritaire dans 13 des 40 échantillons dans lesquels il a été mesuré. Les concentrations varient alors de 26 à 38% massique. En outre, les auteurs rapportent que l'ATBC est retrouvé à moins de 5 % dans 18 échantillons.

Parmi les 17 plastifiant mesuré, le DEHTP est classé 7^{ème} en termes de fréquence d'utilisation (10% des 252 échantillons testés). Les concentrations mesurées sont comprises entre 5 et 46 % massique. Les auteurs ne discutent pas les résultats plus en détail pour ce plastifiant.

Cette étude met en évidence la prédominance du DINCH comme plastifiant utilisé dans les jouets en PVC testés dans le cadre de cette étude, néanmoins, les auteurs précisent qu'il existe également d'autres plastifiants utilisés fréquemment et/ou en concentrations importantes dans les jouets, en PVC tels que l'ATBC, le DEHTP, le TXIB et les esters de NPG. Les tableaux ci-dessous présentent le nombre d'échantillons contenant du DINCH, du TXIB, de l'ATBC ou du DEHTP et les concentrations massiques observées dans les jouets pour ces substances (Biedermann-Brem *et al.*, 2008).

Tableau 22 : Nombre d'échantillons contenant le DINCH, le TXIB, l'ATBC ou le DEHTP et pourcentage par rapport au nombre total d'échantillons testés (Biedermann-Brem *et al.*, 2008)

| | Nombre d'échantillons contenant la substance | Pourcentage (%) sur 252 échantillons testés |
|-------|--|---|
| DINCH | 125 | 50 |
| TXIB | 55 | 22 |
| ATBC | 40 | 16 |
| DEHTP | 24 | 10 |

Tableau 23 : Concentration massique mesurées dans des jouets - DINCH, TXIB, ATBC et DEHTP (Biedermann-Brem *et al.*, 2008)

| | Concentration % massique minimum | Concentration % massique moyenne | Concentration % massique maximum |
|-------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| DINCH | 0,4 | 28 | 58 |
| TXIB | 0,2 | 4,9 | 20 |
| ATBC | 0,5 | 12,9 | 38 |
| DEHTP | 5 | 25 | 46 |

Tableau 24 : Nombre d'échantillons contenant le DINCH, le TXIB, l'ATBC ou le DEHTP et concentration (supérieure à 4% massique) selon les catégories de jouets – DINCH, TXIB, ATBC et DEHTP (Biedermann-Brem *et al.*, 2008)

| | Article / puériculture | | Poupées | | Tabliers/ Chaussures | | Jeux de bain | | Autres jouets | |
|-------|------------------------|------------|---------|------------|----------------------|------------|--------------|------------|---------------|------------|
| | nb | % massique | nb | % massique | nb | % massique | nb | % massique | nb | % massique |
| DINCH | 34 | 29 | 42 | 28 | 1 | 19 | 33 | 32 | 10 | 24 |
| TXIB | 4 | 13 | 22 | 8 | 0 | | 1 | 5 | 0 | |
| ATBC | 6 | 18 | 16 | 18 | 1 | 30 | 1 | 29 | 3 | 14 |
| DEHTP | 0 | | 18 | 20 | 0 | | 3 | 37 | 0 | |

% massique : Concentration massique moyenne ; nb : Nombre d'utilisation sur 252 échantillons

En 2015, Xi *et al.* ont réalisé une étude visant à identifier et quantifier les plastifiants utilisés dans les jouets et à déterminer si ces produits pouvaient être considérés comme une source d'exposition aux plastifiants par contact cutané. Dans cet objectif, ils ont analysé la composition en substituts de phtalates (ATBC, DEHTP et DINCH) dans 7 échantillons de

jouets en PVC destinés aux enfants de plus de 3 ans. Les résultats de l'analyse de la composition sont présentés ci-dessous :

Tableau 25 : Concentration massique en ATBC, DEHP ET DINCH dans 7 jouets en PVC (Xi et al., 2015)

| Jouets | Substances | Concentration % massique |
|--------|------------|--------------------------|
| 1 | DINCH | 22,7 ± 4,43 |
| 2 | DEHP | 8,37 ± 0,28 |
| 3 | ATBC | 1,67 ± 0,03 |
| | DEHP | 11,6 ± 0,37 |
| 4 | ATBC | 0,24 ± 0,05 |
| | DEHP | 21,2 ± 1,11 |
| 5 | DEHP | 16,9 ± 0,27 |
| 6 | DEHP | 9,91 ± 0,49 |
| 7 | DEHP | 8,17 ± 1,85 |

En plus des publications scientifiques identifiées, de nombreux travaux ont été réalisés sur la composition des jouets en lien avec différents polluants, l'annexe 7 en fait la synthèse. Néanmoins, peu d'entre eux portent spécifiquement sur les 5 substances évaluées dans le cadre des travaux. Trois rapports présentent néanmoins des résultats qualitatifs sur la présence en DINCH, TXIB, ATBC et DEHP dans les jouets en plastique et articles de puériculture et un seul rapport présente des résultats quantitatifs de la composition pour ces substances.

L'UFC-Que choisir (2011) a réalisé une étude intitulée « La sécurité en question » qui visait à analyser la composition en phtalates (entre autre) de différents types de jouets : peluches, jouets en plastique, jouets en bois, jouets en caoutchouc, poupées. Des essais de composition sur des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans ont ainsi été effectués en tenant compte des différentes matières qui composent un même jouet. Pour chaque substance ou famille de substances analysée, les dosages ont été réalisés sur un petit échantillon de la partie du jouet concernée. Les phtalates et leurs substituts, parmi lesquels l'ATBC et le DOIP, ont été retrouvés dans 22 jouets en plastique (ou avec une partie en plastique), soit 35 analyses.

En 2010, le Danish EPA a recensé 25 substituts non-phtalates aux DEHP, DBP et BBP dans les jouets et articles de puériculture à partir d'informations provenant des fabricants. A partir de cette liste, 10 plastifiants ont été sélectionnés pour une évaluation plus approfondie dont le DINCH, le TXIB, l'ATBC et le DEHP. Pour chaque substitut, une synthèse des données disponibles a été réalisée comprenant les propriétés physico-chimiques, un profil toxicologique et une évaluation environnementale et écotoxicologique, ainsi qu'une évaluation technique et économique. Le pourcentage d'occurrences de chaque substitut dans les jouets est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 26 : Occurrences de chaque substance dans les jouets et articles de puériculture (% d'articles) – DINCH, TXIB, ATBC et DEHTP (Danish EPA, 2010)

| Substance | Survey in the Netherlands 2007 | Survey in Germany, Austria and Switzerland 2007 |
|-----------|--------------------------------|---|
| DINCH | 25% | 48% |
| DEHTP | 7% | 10% |
| TXIB | 14% | 11% |
| ATBC | 9% | 10% |

Dans un mémorandum pour l'US CPSC (Chen, 2002) intitulé « Screening of toys for PVC and phthalates migration » l'auteur a réalisé une analyse de composition portant sur 133 échantillons de PVC utilisés dans 41 jouets pouvant être mis en bouche de façon intentionnelle. Parmi ces échantillons, 7 échantillons, soit 5 jouets, contenaient de l'ATBC.

Les données de composition ne sont pas disponibles pour ces travaux.

Dans un mémorandum de 2010 pour l'US CPSC (Dreyfus, 2010), l'auteur a réalisé une analyse de la composition de 30 jouets et articles de puériculture en PVC dans l'objectif de mener une évaluation des risques sanitaires. Parmi les 30 échantillons, 38 composants en PVC ont été identifiés et analysés :

- 14 composants contenaient du DEHTP à des concentrations variant de 3 à 60% massique ;
- 13 composants contenaient du DINCH à des concentrations variant de 3 à 25% massique ;
- 20 composants contenaient de l'ATBC à des concentrations variant de 5 à 43% massique ;
- et 9 composants contenaient du TXIB à des concentrations variant de 2 à 19% massique.

Les résultats de ces travaux sont cités et utilisés dans plusieurs rapports, notamment le rapport sur l'évaluation des risques sanitaires de l'US CPSC de 2014.

Pour rappel, l'Anses a conduit une étude de composition dans 20 jouets en PVC achetés en France (DGCCRF, 2013). Au cours de ces essais, les 5 substances retenues ont été recherchées. Les résultats détaillés de cette étude sont présentés dans le chapitre 4.2.1.

- L'ATBC a été mesuré dans 5 échantillons : 1 poupon (tête) ; 3 jeux de bain et 1 animal en plastique,
- Le DINCH a été mesuré dans 8 échantillons : 3 poupons (tête) et 5 jeux de bain,
- Le TXIB a été détecté mais non quantifié dans 7 échantillons : 2 poupons (tête), 1 animal en plastique et 4 jeux de bain,
- Le DEHTP a été mesuré dans 12 échantillons : 5 poupons (tête) ; 1 jeu d'adresse ; 1 balle ou ballon et 5 jeux de bain,
- Le DOIP a été mesuré à des concentrations faibles dans 2 jeux de bain.

Le Tableau 27 présente un récapitulatif des quelques données disponibles en termes de composition massique dans les jouets en PVC pour l'ATBC, le TXIB, le DINCH, le DEHTP et le DOIP.

Tableau 27 : Récapitulatif des données de composition pour ATBC, DINCH, TXIB, DEHTP, DOIP (DGCCRF, 2014 ; Biedermann-Brem *et al.*, 2008 ; Stringer *et al.*, 2000, Dreyfus, 2010, Xi *et al.*, 2015)

| Gamme concentration observée % massique dans l'échantillon | DGCCRF (2014 pour l'Anses) 20 jouets PVC | Biedermann-Brem (2008) 252 jouets en PVC | Dreyfus (2010) 38 échantillons PVC (30 jouets) | Xi <i>et al.</i> (2015) 7 jouets en PVC |
|--|--|--|--|---|
| ATBC | De 4 à 15% | De 0,5 à 38% (moyenne de 12,9) | 5 à 43 % | 1,67% et 0,24% N=2 |
| DINCH | De 0,1 à 20% | De 0,4 à 58 % (moyenne de 28) | 3 à 25 % | 22,7% |
| TXIB | < LOQ | De 0,2 à 20 % (moyenne de 4,9) | 2 à 19% | Non concerné |
| DEHTP | De 2,2% et 33% | De 5 à 46 % (moyenne de 25) | 3 à 60% | 8,17 à 21,2 % N=6 |
| DOIP | 0,08 et 0,05 % | Non concerné | Non concerné | Non concerné |

Les données disponibles sur la composition en plastifiants des jouets en PVC sont restreintes à 2 études pour les 5 substances retenues. Le nombre d'échantillons testés ne permet pas une représentativité du marché du jouet en PVC en France, ni au niveau international. Ces résultats mettent néanmoins en évidence l'utilisation de « nouveaux plastifiants » par opposition aux plastifiants traditionnellement utilisés, notamment avant 1999 en Europe (DEHP, DINP, DIDP). Les résultats de l'étude de Biedermann-Brem *et al.* (2008) semblent confirmer le choix de l'ATBC, du DINCH, du TXIB et du DEHTP dans le cadre des travaux de l'agence eu égard aux concentrations mesurées et des fréquences de détection observées pour ces substances. Il apparaît également que les plastifiants sont généralement utilisés de façon combinée et plus rarement comme seul plastifiant.

Selon les résultats du SCL, le TXIB n'est jamais retrouvé seul, tandis que le DINCH est un plastifiant utilisé essentiellement comme composé majoritaire, il serait associé au TXIB, au mélange « ATBC + TXIB » ou à des traces de DEHTP. Les résultats de Biedermann-Brem *et al.* (2008) semblent confirmer cette tendance au vu des concentrations élevées retrouvées pour le DINCH (28% massique en moyenne) par rapport aux concentrations plus faibles mesurées pour le TXIB, l'ATBC et le DEHTP. En revanche, dans le rapport de l'US CPSC de 2010, les valeurs de composition pour le DEHTP et l'ATBC sont parfois supérieures à celles du DINCH.

Concernant le DOIP, les résultats du SCL et d'UFC-que choisir (2011) confirment sa présence dans les jouets en PVC.

5 Evaluation des risques sanitaires

Pour rappel, la démarche d'évaluation quantitative du risque (EQRS) a été formalisée en 1983 par le National Research Council des Etats-Unis (NRC, 1983). La définition classiquement énoncée est « (...) l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses ». Cette démarche méthodologique est structurée en quatre étapes distinctes : identification des dangers, description de la relation dose-réponse dans le cadre de la caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation du risque sanitaire.

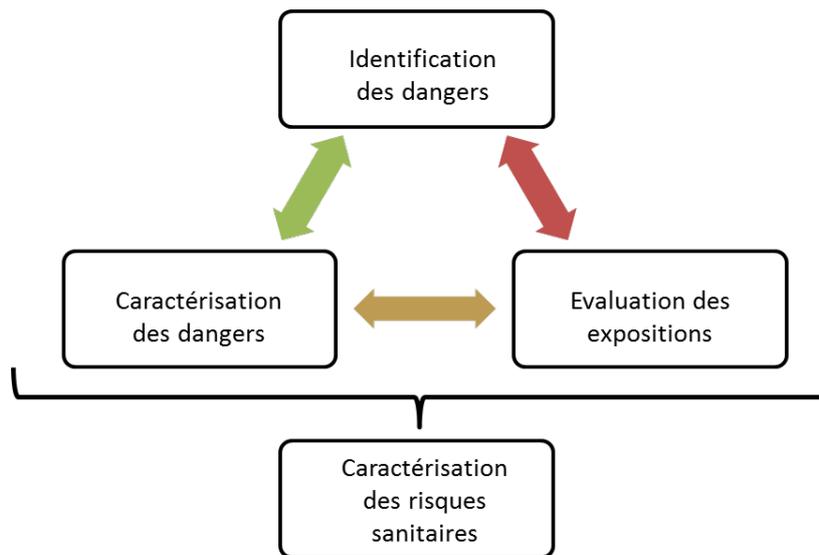


Figure 9 : Démarche de l'ERS

Elle permet de quantifier le risque attendu dans une population compte tenu de son exposition et de la toxicité de la substance mise en cause. L'évaluation ainsi réalisée dépend directement des données disponibles à la fois sur la toxicité des produits, mais aussi sur les habitudes de la population exposée à ces produits.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de recherche Pubmed et Scopus (annexe 10).

5.1 Jouets étudiés

Cette expertise s'est focalisée sur des jouets affectés ou non à être mis en bouche, exclusivement destinés aux enfants de moins de 36 mois selon les préconisations indiquées sur l'emballage. Le choix de la limite à 36 mois s'appuie, entre autre, sur le seuil utilisé dans la réglementation qui prévoit des exigences particulières et avertissements spécifiques aux jouets non destinés aux enfants de moins de 36 mois parce qu'ils présentent des risques pour cette classe d'âge.

Les préconisations plus spécifiques au sein de la classe d'âge 0 – 36 mois (ex : destinés au plus de 12 mois, *etc.*) n'ont pas été prises en compte, considérant que celles-ci se rapportent d'avantage à une information sur l'utilisation optimale du jouet selon le développement psychomoteur de l'enfant, plutôt qu'à l'indication de risques pour cette classe d'âge. Les mésusages et notamment de la possibilité pour un enfant de moins de 36 mois d'avoir accès à un jouet qui ne lui est pas destiné, n'ont pas donc pas été pris en compte. Le CES souligne néanmoins, qu'il n'est pas rare que les enfants de moins de 36 mois utilisent des jouets destinés à d'autres classes d'âge.

Parmi les jouets considérés, les jouets retenus pour l'expertise sont des jouets en PVC. En effet, les essais de composition et de migration réalisés sur des échantillons additivés de plastifiants, et plus particulièrement de substitut des phtalates interdits ont mis en évidence la présence de ces composés majoritairement dans des jouets en PVC. Selon les résultats des essais, il est à noter que des substituts de phtalates ont été également retrouvés dans un échantillon non PVC (élastomère) lors des essais de composition réalisés par le SCL, ainsi que dans quelques jouets en élastomère, en polyuréthane/PVC et en tissus lors des essais de composition et de migration commandés par l'Anses auprès de l'OFI (cf. § 4.2.3).

Les essais de composition et de migration réalisés par le SCL n'ont pas mis en évidence la présence des substances évaluées dans les équipements pour enfants. Ces derniers n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation dans ce rapport.

Les essais de composition et de migration ont été réalisés sur des jouets neufs en matière plastique. Il aurait été également intéressant de réaliser des essais sur des jouets anciens. En effet, ces jouets anciens en matière plastique peuvent se dégrader avec le temps en relarguant des petites particules de matière plastique aussi bien que des métaux. De plus, ces jouets sont encore fortement présents dans les logements. Ainsi, des jouets anciens pourraient éventuellement entraîner un risque plus important que les jouets neufs. Miller et Harris (2005) ont réalisé des essais sur une centaine de jouets en matière plastique (en PVC et non PVC) datant des années 70 et 80 et ont mis en évidence des concentrations en métaux lourds, en particulier du plomb et du cadmium, supérieures aux limites autorisées actuelles (Miller et Harris, 2005).

5.2 Population d'étude

Dans cette expertise, l'évaluation des risques sanitaires liés à la mise en bouche de jouets en plastique est réalisée pour les enfants de moins de 36 mois.

Les enfants entre 0 et 36 mois constituent une population hétérogène à la fois en termes de paramètres physiques - tels que le poids corporel, le débit et la composition de la salive, la surface et le volume de la bouche - dont la variabilité est directement liée à la croissance de l'enfant que de facteurs plus spécifiques liés à son développement psychomoteur tels que le comportement de préhension des objets et de mise en bouche volontaire.

L'évolution de ces paramètres en fonction de l'âge peut avoir un impact non négligeable sur l'évaluation de l'exposition. La variabilité de ces facteurs a donc conduit à considérer plusieurs classes d'âge au sein de la population d'étude : entre 0 et 1 an ; entre 1 an et 2 ans et entre 2 et 3 ans.

5.2.1 Développement psychomoteur et définition du comportement de mise en bouche pour la population d'étude

Groot *et al.* (1998) (cité dans RIVM, 2002 et 2007) définissent, le comportement de mise en bouche chez les enfants comme l'ensemble des activités engendrant un contact de la bouche avec un objet ou les doigts, telles que lécher, sucer, mâcher, à l'exception de manger et boire. Ce phénomène est associé à un comportement exploratoire de la part de l'enfant lors duquel les objets sont placés dans la bouche pendant au moins quelques secondes dans un but de « découverte de son environnement ». Il est également associé à une sensation de réconfort pour les jeunes enfants (succédané du sein maternel), qui portent leurs doigts et certains objets à la bouche lors de périodes relativement longues jusqu'à l'âge 36 mois. Le développement de la denture est également une des raisons qui explique le comportement de mise en bouche chez les jeunes enfants en raison de son effet apaisant sur la douleur. Ce type de contact prolongé diminue à mesure que les enfants grandissent et ne se produit quasiment plus chez les enfants après six ans (Xue *et al.*, 2007). Les différentes études analysées en lien avec le comportement de mise en bouche (Xue *et al.*, 2007 ; Norris et Smith, 2002) confirment également que le développement psychomoteur de l'enfant a un impact significatif sur la durée de mise en bouche : le comportement de mise en bouche décroît avec l'âge et le développement de la mobilité (correspondant également à un développement du caractère exploratoire). Les périodes de poussées dentaires sont directement corrélées à l'augmentation de la durée de mise en bouche. Enfin, le comportement de mise en bouche s'accroît lorsque que les enfants se situent en environnement intérieur (Xue *et al.*, 2007).

En complément, l'évolution du comportement de préhension chez l'enfant a également été étudiée. Dans un rapport de 2002 sur le développement psychomoteur de l'enfant de 0 à 6 ans, Thomas (2002) considère qu'entre 0 et 2 mois l'enfant est sujet au réflexe d'agrippement ou de « grasping ». Il s'agit de la préhension dite « involontaire » lors de laquelle l'enfant est capable d'exercer une forte flexion des doigts, assimilée à un agrippement, au contact d'un objet/doigt mis au contact de sa main. Ce réflexe disparaît vers 4 mois. A cet âge, la préhension « volontaire » apparaît et le réflexe de mise en bouche se développe. Le comportement de mise en bouche lié à la préhension « volontaire » d'objet par un enfant de moins de 4 mois semble donc discutable compte tenu de l'absence de préhension volontaire. Néanmoins, la préhension « involontaire » d'objet par l'enfant de moins de 5 mois n'est pas exclue qu'elle soit liée à un phénomène accidentel en lien avec le « grasping » ou à la participation d'un tiers. Elle peut amener à une mise en bouche volontaire d'un objet comme semblent le confirmer les études (Juberg *et al.*, 2001 ; Norris et

Smith, 2002 ; Xue *et al.*, 2007) sur l'observation d'enfants de 0 à 36 mois qui mettent en évidence l'existence de ce comportement dès le premier mois de la vie.

In fine, le comportement de mise en bouche peut donc résulter de 3 scénarios :

- Scénario 1 : *Mise en bouche involontaire sans préhension (objet mis dans la bouche par un tiers) ;*
- Scénario 2 : Préhension involontaire (objet mis dans la main par un tiers ou *via* le « grasping ») suivi d'une mise en bouche volontaire par l'enfant ;
- Scénario 3 : Préhension volontaire par l'enfant et mise en bouche volontaire par l'enfant.

Il est à noter cependant que l'estimation des durées de mise en bouche (qui varie en fonction de l'âge) rapportées dans différentes études (cf. § 5.5.2.1) ne semblent pas considérer la mise en bouche d'objet par un tiers et ne renseignent donc pas de durée en lien avec ce comportement. Le scénario 1 n'est donc pas pris en compte dans l'ERS.

5.2.2 Définitions des classes d'âge

En juillet 2000, l'US EPA a organisé un atelier dans l'objectif de discuter des facteurs de développement et de leur influence sur l'évaluation de l'exposition chez l'enfant (US EPA, 2005). L'US EPA (2005) propose ainsi des classes d'âge intégrant à la fois comportement et paramètres anatomiques et physiologiques. Ainsi, les auteurs suggèrent une division en 2 classes d'âge entre 1 an et 3 ans : de 1 an à < 2 ans et de 2 à < 3 ans. Les groupes d'âge couvrant la première année de vie sont plus sensibles à évaluer à cause des changements comportementaux et physiologiques qui se produisent rapidement au cours de cette période. Pendant ce laps de temps, l'exposition est largement influencée par le comportement, et notamment, par le comportement de mise en bouche dans le cadre de l'expertise.

Les recommandations en lien avec le développement comportemental de l'enfant, intégrant la mise en bouche, sont présentées dans le Tableau 28. La première année de vie est scindée en trois groupes : 0 à < 3 mois, 3 à < 6 mois, et de 6 mois à < 1 an. Puis, les classes d'âge se répartissent de : 1 an à < 2 ans, 2 à < 6 ans. La période comprise entre 3 et 12 mois apparaît comme la période lors de laquelle le comportement de mise en bouche est le plus développé. Ce comportement semble s'accroître entre 6 mois et 1 an en lien avec l'apparition de la préhension « volontaire » décrite par Thomas (2002). La période entre 1 an et 2 ans est, quant à elle, considérée comme une période transitoire au cours de laquelle le comportement de mise en bouche est observé, puis diminue significativement à partir de l'âge de 2 ans.

Tableau 28 : Développement de l'enfant entre 0 et 6 ans selon différentes classes d'âge (US EPA, 2005)

| Classes d'âge | Caractéristiques pertinentes pour la prise en compte des expositions orale et cutanée |
|--------------------|---|
| Naissance – 3 mois | Lait maternel et le biberon. Activités de main- à-bouche |
| 3 à <6 mois | Nourriture solide. Le contact avec des surfaces augmente. Les activités de main-à-bouche / objet-bouche augmentent. |
| 6 mois à < 1 an | La consommation alimentaire se développe. La mobilité des enfants augmente (contact de surface). Les enfants sont de plus en plus susceptibles de porter des articles non alimentaires à la bouche. |
| 1 an à < 2 ans | Les enfants consomment tout type d'aliments. La participation à des activités (jeux) augmente. Ils sont extrêmement curieux. |
| 2 à <6 ans | Activités de main-à-bouche commencent à diminuer. |

A vu de ces éléments et considérant le choix d'intégrer les scénarios 2 et 3, les classes d'âge considérées dans le cadre de l'expertise sont les suivantes :

- 0 – 1 an,
- 1 an – 2 ans,
- 2 – 3 ans.

En revanche, la mise en bouche d'un jouet par un tiers (scénario 1) n'est pas prise en compte dans l'évaluation des expositions.

5.3 Identification des dangers

Une recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de recherche Pubmed et Scopus. Elle visait à identifier les articles scientifiques relatifs aux dangers des substances évaluées. De plus, de nombreuses données mentionnées dans les profils toxicologiques suivants sont issues des rapports établis par des organismes nationaux, européens ou internationaux (RIVM, US CPSC, Danish EPA, US EPA, SCENIHR, EFSA, *etc.*) et sur le site internet de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) (données d'enregistrement publiques) et font référence à des études non publiées dans la littérature scientifique.

5.3.1 Profil toxicologique de l'ATBC

Chez le rat, l'ATBC est rapidement absorbé ($t_{1/2} = 1$ h, plus de 67% de la dose administrée est absorbée) (Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; EFSA, 2009 et 2012 ; US CPSC, 2010). Il est rapidement et presque complètement métabolisé chez le rat, principalement par hydrolyse en métabolites polaires. Quarante-vingt-dix-neuf pourcents de l'ATBC sont éliminés dans les 48 h (plus de 87% en 24 h), principalement dans les urines (59-70%) et les fèces (25-36%) mais également dans l'air exhalé (2%, CO₂). Le métabolite majoritaire retrouvé dans les urines serait le monobutyl citrate.

L'ATBC présente une faible toxicité aiguë par voie orale ($DL_{50} > 31\,500$ mg/kg chez le rat, $> 52\,500$ mg/kg chez le chat, $> 25\,000$ mg/kg chez la souris), par voie cutanée ($DL_{50} > 1\,250$ mg/kg chez le cobaye et $> 1\,000$ mg/kg chez le lapin) ou par voie intra-péritonéale ($DL_{50\text{ IP}} > 4\,000$ mg/kg chez la souris et $> 10\,000$ mg/kg pc chez le rat). Les études disponibles n'observant pas de décès aux doses testées aussi bien chez le rat, la souris ou le chat (Finkelstein et Gold, 1959, Johnson *et al.*, 2002, US EPA, 2003, US CPSC, 2010).

L'ATBC n'est pas un irritant cutané, ni un sensibilisant cutané mais entraînerait une faible irritation oculaire chez le lapin.

Les études de toxicité subchronique et chronique mettent en évidence chez les rongeurs des effets sur le poids corporel (diminution à 300 et 1 000 mg/kg/j), des effets hépatiques (augmentation du poids du foie, hypertrophie hépatique, hypertrophie hépatocellulaire et/ou nécrose cellulaire des hépatocytes à 1 000 mg/kg/j) et rénaux (augmentation du poids des reins et variation de la composition urinaire à 1 000 mg/kg/j), des modifications biochimiques (dès 300 mg/kg/j) et des effets hématologiques (dès 300 mg/kg/j qui, selon les auteurs, ne seraient pas liés au traitement).

Les auteurs considèrent un certain nombre d'effets comme une réponse adaptative au métabolisme (hypertrophie hépatique, certaines modifications biochimiques, certains effets hématologiques). Les études de métabolisme par voie orale chez le rat et sur des homogénats de foie révèlent que l'ATBC est largement absorbé et rapidement métabolisé et excrété ($>87\%$ 14C-ATBC éliminé en 24h, 99% en 48h) (US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010 ; SCENIHR, 2008). Ainsi, les effets hépatiques, et probablement rénaux, pourraient être considérés comme des effets adaptatifs et non nocifs dus à la charge métabolique, bien que des effets liés au butanol provenant de l'hydrolyse de l'ATBC ne puissent pas être exclus. L'Anses émet des réserves sur les conclusions des auteurs qui considèrent certains effets hépatiques comme adaptatifs.

A noter que la majorité de ces études sont anciennes, utilisent un faible nombre d'animaux et ne présentent pas de détails méthodologiques et statistiques (Soeler *et al.*, 1950 ; Finkelstein et Gold, 1959 ; Jonker et Hollanders, 1990 et 1991 ; Meyers *et al.*, 1964). Les autres sont des études industrielles dont seul un résumé plus ou moins détaillé est disponible (Sommer, 2005 ; Chase et Willoughby, 2002 ; étude industrielle de 2001).

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ne révèlent pas d'effet sur les paramètres de la reproduction tels que la fertilité, l'accouplement, la spermatogénèse, la gestation ou le développement. L'étude de Chase et Willoughby (2002) sur une génération n'est pas réalisée sur une durée suffisante avant l'accouplement (il faut un minimum de 10 semaines) pour évaluer correctement les effets sur l'appareil reproducteur mâle (US CPSC, 2014). La tératogénèse n'a pas été évaluée.

L'ATBC n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction et le développement au regard des études disponibles (une étude sur 2 générations (OCDE 416) chez des rats Sprague-Dawley, une étude 90 jours avec une phase in utero chez des rats Han Wistar et une étude développementale chez des rats et souris).

L'ATBC ne présente pas d'activité œstrogénique ou androgénique selon les études *in vitro* disponibles. Cependant, il existe des doutes concernant l'activation de la voie du récepteur PXR qui pourraient altérer le métabolisme des hormones stéroïdiennes, ainsi que sur les effets néfastes associés. Par conséquent, il n'est actuellement pas possible de conclure définitivement sur le caractère perturbateur endocrinien de l'ATBC car aucune information robuste n'est disponible sur d'éventuels effets tels que ceux portant sur la fonction thyroïdienne ou d'autres, *etc.*

L'ATBC n'est pas génotoxique.

L'étude de cancérogénicité (Sommer, 2005) n'a pas permis de mettre en évidence d'effet (NOAEL = 1 000 mg/kg/j) mais présente des limites (nombre d'animaux par groupe insuffisant, 20% de décès par infection, doses inadaptées, nombre de lymphomes élevé chez les témoins).

L'US CPSC (2014) considère que les effets observés sur le poids corporel, le foie ou les reins ne sont pas observés de façon répétée dans les études disponibles. Les résultats de l'étude sur la reproduction sur une génération ne sont pas directement comparables avec ceux de l'étude sur deux générations. Par conséquent, les conclusions doivent être confirmées. Dans le rapport de l'US CPSC (2014), il est recommandé l'utilisation d'un NOAEL de 1 000 mg/kg/j. Le Danish EPA (2014) recommande un NOAEL de 300 mg/kg/j pour la toxicité chronique, de 1 000 mg/kg/j pour les effets cancérogènes (dose maximale testée) et de 250 mg/kg/j pour les effets sur le développement.

Le profil toxicologique complet est disponible en annexe 11.

5.3.2 Profil toxicologique du DINCH

Aucune information chez l'Homme n'est à ce jour disponible. Les études expérimentales, uniquement par voie orale, sont principalement réalisées par BASF. Seuls des résumés des études dans des rapports de synthèse sont disponibles.

L'absorption du DINCH par voie orale est rapide et saturable (40-49% à 20 mg/kg, ~5% à 1 000 mg/kg). La distribution a lieu dans la plupart des tissus en 1 à 8 heures, et les niveaux les plus importants se retrouvent dans le tractus gastro-intestinal, les glandes surrénales et le foie. Il n'y a pas d'accumulation de la substance dans les tissus. Concernant le métabolisme, pour l'Homme, seules des études dans l'urine sont disponibles. Le métabolite le plus présent chez le rat et chez l'Homme dans les urines est le cyclohexane-1,2-acide

dicarboxylique (CHDA) qui est formé suite à une première étape d'hydrolyse partielle en mono isononyl ester de l'acide cyclohexane-1,2-dicarboxylique (MINCH). Quant au rat, le DINCH absorbé est principalement éliminé dans les fèces, essentiellement sous forme inchangée (SCENIHR, 2008 ; NICNAS, 2008 et 2012 ; US CPSC, 2010 ; Danish EPA, 2010).

La toxicité aiguë du DINCH est faible par voie orale ($LD_{50} > 5\ 000$ mg/kg pc/j chez le rat) et par voie cutanée ($LD_{50} > 2\ 000$ mg/kg pc/j).

Le DINCH n'est pas un irritant cutané ou oculaire, ni un sensibilisant.

Les études subchroniques, chroniques et sur 2 générations montrent des effets hépatiques, rénaux et thyroïdiens.

Les *effets hépatiques* observés : augmentation du poids de foie, des concentrations sériques en γ GT et diminution des concentrations sériques de bilirubine (études 90 jours, 2 ans, 2 générations et prolifération cellulaire). L'étude d'induction des enzymes hépatiques réalisée par BASF chez des rats Wistar a montré que le DINCH est un inducteur des enzymes de phase I et II et induit une prolifération cellulaire au niveau du foie. Par conséquent, le NICNAS considère ces effets comme des modifications métaboliques adaptatives et non des effets adverses (NICNAS, 2008 et 2012). Le RIVM considère l'augmentation de la γ GT et la diminution de la bilirubine comme effet critique, ainsi que l'augmentation de la numération plaquettaire (NOAEL = 200 mg/kg/j) (RIVM, 2009).

Les *effets thyroïdiens* consistent en l'augmentation de la thyrostimuline (TSH) sérique, du poids de la thyroïde, d'hyperplasie/hypertrophie par prolifération des cellules folliculaires et une augmentation de l'incidence d'altération de la substance colloïde (études chez le rat Wistar réalisées par BASF : 90 jours, combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse, de prolifération cellulaire et 2 générations).

Une induction enzymatique hépatique pourrait expliquer les effets thyroïdiens observés chez le rat (augmentation de la TSH, du poids, hyperplasie/hypertrophie). Néanmoins, les études mécanistiques disponibles ne permettent pas de confirmer totalement ce mode d'action. En effet, l'induction des enzymes hépatiques, caractérisée par une hypertrophie hépatique suivie par une augmentation de l'activité d'enzymes hépatiques comme la γ GT, induit une augmentation du catabolisme de la T3 (ou triiodothyronine) et T4 (ou thyroxine) entraînant une sécrétion compensatoire de la TSH par l'hypophyse pour maintenir l'homéostasie. Ceci provoque une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes. Cette hypothèse est supportée par les données sur la morphologie et l'histologie des glandes thyroïdes et l'augmentation de la TSH. Ainsi, le NICNAS, le SCENIHR, l'EFSA et le RIVM considèrent que ces effets sur la thyroïde, dont les tumeurs, sont dus à des mécanismes indirects *via* l'induction d'enzymes hépatiques (augmentation γ GT, faibles niveaux de bilirubine total, études sur l'induction enzymatique et la prolifération cellulaire) et ne sont pas pertinents chez l'Homme (EFSA, 2006 ; NICNAS, 2008 ; SCENIHR, 2008 ; RIVM, 2009). Cependant, il peut être noté que de nombreux mécanismes autres que l'induction des enzymes hépatiques

peuvent expliquer l'hyperthyroïdie et l'augmentation de la TSH. Dans ses rapports, l'US CPSC indique que selon l'US EPA (1998), les effets thyroïdiens cancérigènes ou non observés chez des rongeurs résultant d'une perturbation de l'axe thyroïdien – hypophysaire pourraient poser un risque chez l'Homme (US EPA, 1998 cité dans US CPSC, 2010 et 2014). Dans le cadre d'un RMOA, les effets thyroïdiens ont été jugés par l'Anses comme généralement non pertinents pour l'Homme étant donnée l'absence d'expression chez le rat adulte, contrairement à l'Homme, de la protéine de liaison des hormones thyroïdiennes de forte affinité (la globuline liant la thyroxine) qui aurait un rôle protecteur des hormones thyroïdiennes vis-à-vis du métabolisme hépatique (Anses, 2015a). Néanmoins, il a été souligné que la perturbation de l'homéostasie thyroïdienne lors des phases précoces de développement (durant la grossesse ou chez un nouveau-né) pouvait conduire à des troubles neurocognitifs observés chez des enfants de 7 à 9 ans (Haddow *et al.*, 1999). Etant donné la sensibilité aux variations hormonales du fœtus en développement, une incertitude persiste donc quant à la non pertinence des effets observés chez le rat pour les nouveau-nés prématurés (Anses, 2015a).

L'augmentation dose-dépendante de l'incidence de l'altération de la substance colloïde a été observée chez des rats Wistar (chez les femelles dans l'étude 2 ans (à 12 mois), chez les mâles après 13 semaines dans l'étude de prolifération cellulaire et chez les femelles F1 dans l'étude 2 générations (<1 an au sacrifice)). Chez une autre souche de rat Sprague-Dawley, les modifications de la substance colloïde ont été rapportées comme un effet normal dû au vieillissement (à partir de 56 semaines) (Rao-Rupanagudi *et al.*, 1992 cité dans NICNAS, 2012). L'augmentation de l'incidence de l'altération de la substance colloïde dans l'étude 2 ans serait cohérente avec le mécanisme de vieillissement après 24 mois. Cependant, cet effet a été rapporté chez des animaux de moins d'un an dans plusieurs études. Cet effet n'est pas connu pour être une conséquence de l'induction enzymatique au niveau hépatique. Ainsi, le NICNAS considère que cet effet peut être considéré comme adverse avec un LOAEL de 300 mg/kg pc/j et un NOAEL de 100 mg/kg pc/j (femelles F1) (NICNAS, 2012).

Les *effets rénaux* consistent en une augmentation du poids des reins chez des rats mâles (études 90 jours, 2 ans, prolifération cellulaire, 2 générations) et chez les femelles (études 90 jours et 2 générations). Un dépôt d' α 2-microglobuline est observé dans les tubules proximaux du cortex rénal chez tous les mâles à toutes les doses dans l'étude 90 jours mais pas dans l'étude 2 ans. Cependant, ce dépôt est un effet spécifique chez le rat et n'est pas pertinent chez l'Homme. La vacuolisation de l'épithélium tubulaire chez les rats mâles F1 dans l'étude sur 2 générations est considérée comme un effet pertinent induit par le DINCH. La présence de cellules épithéliales transitionnelles dans les urines des rats mâles (études 28 jours et 90 jours) est considérée par le pétitionnaire comme transitoire chez les plus jeunes animaux et a été observée suite à une exposition à de nombreuses substances chimiques non similaires structurellement. Ceci est supporté par le fait que ces effets ne sont pas observés dans l'étude 2 ans et chez les animaux de plus de 20 semaines dans l'étude 2 générations.

Les effets rénaux ont été considérés comme pertinents chez l'Homme par l'EFSA et le NICNAS : ces organismes ont retenu cet effet comme l'effet critique pour établir leur VTR (NOAEL = 40 mg/kg pc/j dans l'étude 2 ans et 100 mg/kg pc/j dans l'étude sur 2 générations et dans l'étude 90 jours) (EFSA, 2006 ; NICNAS, 2008 et 2012).

Les études de reprotoxicité et de toxicité prénatale conduites chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'anomalies de la fertilité ou de la fonction reproductrice chez les parents F0 et F1, ni de toxicité sur le développement des descendants F1 et F2. Dans une étude de toxicité pré- et post-natale, une diminution significative de la distance anogénitale chez le rat Wistar mâle et de l'index anogénital³⁰ chez les deux sexes ont été observés pour des doses supérieures à 1 000 mg/kg pc/j. Ces effets ayant été rapportés de manière isolée sans aucune autre anomalie du tractus génital, ils n'ont pas été considérés comme biologiquement significatifs par le SCENIHR (SCENIHR, 2008). Ainsi, le DINCH n'induit pas d'effet sur la reproduction et le développement (Anses, 2015a).

Concernant les effets perturbateurs endocriniens, différents points de vue existent : le NICNAS considère que le DINCH ne présente pas d'effet anti-androgénique sur la base des études sur la reproduction et le développement (NICNAS, 2012) tandis que Tox Services rapporte une activité endocrinienne modérée sur la base des effets sur la distance anogénitale (Tox Services, 2013). Cependant, l'avis de Tox Services a été remis en question par BASF qui considère que les conclusions de Tox Service sont incorrectes et contradictoires avec celles de l'EFSA, du NICNAS et du SCENIHR (Danish EPA, 2014c). Selon l'Anses, le DINCH pourrait être considéré comme ayant une activité endocrinienne, au vu des différents effets observés sur la thyroïde. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de conclure pour ce qui concerne une activité anti-androgénique (Anses, 2015a).

Le DINCH n'est pas génotoxique selon 3 études *in vitro* et une étude *in vivo*.

Dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse sur 2 ans, aucune lésion cancéreuse maligne n'a été observée. Les lésions cancéreuses observées chez le rat étant liées à un mode d'action spécifique du DINCH chez le rongeur (adénomes thyroïdiens), il n'est pas considéré comme cancérogène pour l'Homme. Selon les données disponibles chez les rongeurs, l'exposition au DINCH entraîne des modifications du volume de la glande thyroïde, une hyperplasie conduisant finalement à l'apparition d'adénomes de la thyroïde. A ces modifications histologiques sont associées, une modification du taux de TSH. Etant donné que les rongeurs ont une morphologie et un fonctionnement thyroïdien très spécifique

³⁰ L'index anogénital = distance anogénitale / poids corporel

et une sensibilité accrue à développer un cancer de la thyroïde lors de modifications du niveau de TSH³¹, et étant donné également que les doses de DINCH entraînant des effets sont élevées, l'Anses considère que les effets cancérigènes du DINCH sur la thyroïde chez le rat ne sont pas pertinents pour l'Homme. Il est à noter que ces effets n'ont pas été évalués dans d'autres espèces que le rat (Anses, 2015a).

Le profil toxicologique complet est disponible en annexe 12.

5.3.3 Profil toxicologique du DEHTP

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le DEHTP est faiblement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Le DEHTP est hydrolysé en acide téréphtalique (TPA), 2-éthylhexanol (2-EH) et en petites quantités de mono-(2-éthylhexyl) téréphtalate (MEHTP). Après absorption, le DEHTP est éliminé dans les fèces (56,5%) principalement sous forme de DEHTP inchangé (36,6%), et dans les urines (31,9%) principalement sous forme de TPA. L'absorption cutanée du DEHTP est faible, limitant ainsi l'exposition systémique par voie cutanée.

Le DEHTP présente une faible toxicité aiguë par voie orale ($DL_{50} > 5\,000$ mg/kg pc chez le rat et $> 3\,200$ mg/kg pc chez la souris) et par voie cutanée ($DL_{50} > 20$ mL/kg chez le cochon d'inde). Aucune étude n'est disponible pour la voie respiratoire.

Le DEHTP présente un faible potentiel irritant cutané et oculaire.

Plusieurs études ont été réalisées par voie orale afin d'évaluer la toxicité du DEHTP chez le rat après une exposition répétée. Dans une étude 90 jours chez des rats Sprague-Dawley, peu d'effets toxiques ont été mis en évidence, si ce n'est sur certains paramètres hématologiques (concentration d'hémoglobine, hématocrite, Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ou CCMH, Volume Globulaire Moyen ou VGM) ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie à la plus forte dose (1,0% dans la nourriture ou 561-617 mg/kg pc/j). Le NOAEL est de 0,5%, (277-309 mg/kg pc/j) (Barber et Topping, 1995). Deux autres études par voie orale chez le rat montrent peu d'effets hormis sur le poids corporel ou sur le poids du foie, avec des NOEL > 500 mg/kg pc/j (Anses, 2015b). Deux études plutôt anciennes sont également disponibles pour la voie cutanée et la voie respiratoire. Dans l'étude par voie respiratoire conduite chez le rat Wistar, aucun effet n'est observé. Concernant l'étude par voie cutanée réalisée chez le cochon d'inde, si aucune

³¹ Il a été clairement montré depuis plusieurs décennies que chez le rat une augmentation de la TSH était responsable d'une sur-incidence de néoplasies thyroïdiennes (adénomes et cancers) (McClain, 1995).

mortalité n'a été observée, un érythème modéré à sévère ainsi qu'un faible œdème étaient présents au site d'application (Anses, 2015b). Enfin, une étude 28 jours par voie systémique chez des rats Wistar n'a pas mis en évidence d'effet (NOAEL = 381,6 mg/kg pc/j) (Wirnitzer *et al.*, 2011). Les études de toxicité prénatale et sur 2 générations (Faber *et al.*, 2007a et b) chez des rats ou des souris ont observé des effets sur le poids corporel (diminution) et sur le poids du foie (augmentation). L'étude de cancérogénicité a mis en évidence, entre autre, des effets sur le poids corporel, le poids du foie et des effets oculaires avec une dégénérescence rétinienne de la couche nucléaire externe conduisant à un NOAEL de 1 500 ppm (79/102 mg/kg/j chez les mâles/femelles) (Deyo, 2008).

Une étude sur 2 générations et 3 études de toxicité prénatale conduites chez des rats et des souris ne montrent pas d'effet sur les organes reproducteurs jusqu'à 1,0% de DEHTP et mettent en évidence une faible probabilité d'effet sur le développement (Faber *et al.*, 2007a et b ; Gray *et al.*, 2000 ; Liu *et al.*, 2005).

Aucune donnée ne permet de considérer le DEHTP comme un perturbateur endocrinien. Un NOAEL de 2 000 mg/kg pc/j a été identifié pour l'activité œstrogénique (test utérotrophique) (Faber *et al.*, 2007b) et de 750 mg/kg pc/j pour l'activité anti-androgénique (Gray *et al.*, 2000).

Dans le cadre d'une analyse de meilleure option de gestion des risques, L'Anses a conclu qu'aucune toxicité pour la reproduction n'a été observée et aucune alerte relative à un éventuel effet perturbateur endocrinien n'a été mise en évidence concernant le DEHTP (Anses, 2015b).

Tous les tests *in vitro* de génotoxicité du DEHTP sont négatifs (3 tests d'Ames, un test d'aberration chromosomique et un test de mutation génique). Aucun test *in vivo* n'a été conduit. Le DEHTP n'est pas considéré comme génotoxique.

Une étude de cancérogénicité a été réalisée chez des rats Fisher exposés par voie orale 104 semaines et n'a pas mis en évidence de tumeur et propose un NOAEL de 12 000 ppm (666/901 mg/kg/j chez les mâles/femelles) (Deyo, 2008).

Le profil toxicologique complet est disponible en annexe 13.

5.3.4 Profil toxicologique du TXIB

L'absorption par voie orale serait rapide chez le rat. Il est rapidement métabolisé par voie orale puis rapidement éliminé dans les urines, principalement, et dans les fèces. Le principal métabolite retrouvé au niveau urinaire est l'acide 2,2,4-triméthyl-3-hydroxyvalérique (Astil *et al.*, 1972 ; US CPSC, 2011).

Le TXIB présente une faible toxicité par voie orale ($DL_{50} > 3\,200$ mg/kg pc chez le rat, $> 6\,400$ mg/kg pc chez la souris), par voie respiratoire ($LC-Lo > 5,3$ mg/L chez le rat) ou par voie cutanée ($DL_{50} > 18,5$ mg/kg pc chez le cobaye et $> 2\,000$ mg/kg pc chez le lapin).

Le TXIB est un faible irritant cutané chez le cobaye mais aucune irritation n'a été observée chez le lapin. Le TXIB n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye et chez l'Homme. Il n'est pas un irritant oculaire chez le lapin. Par voie respiratoire, le TXIB est considéré comme un irritant sensoriel³² (sensation d'irritation des yeux et des voies aériennes supérieures) (Cain *et al.*, 2005 ; InVS, 2013).

Les études subchroniques et chroniques mettent en évidence des effets sur le foie et les reins. Ces effets sont considérés comme adaptatifs dans les études d'Astill *et al.* (1972) et de Krasavage *et al.* (1972). Celles-ci sont réalisées sur de faibles effectifs et avec seulement 2 doses pour les études réalisées chez le rat (0,1 et 1,0% *via* l'alimentation) (Astill *et al.*, 1972 ; Krasavage *et al.*, 1972). Selon une étude japonaise combinée de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement chez des rats Sprague-Dawley (Japan MHW, 1993), le NOAEL pour les effets systémiques serait de 30 mg/kg pc/j pour les mâles (dès 150 mg/kg pc/j : augmentation du poids relatif du foie, niveau sérique élevé de créatinine et de bilirubine totale, augmentation du poids des reins, des lésions rénales) et de 150 mg/kg pc/j pour les femelles (augmentation du poids du foie à 750 mg/kg pc/j). Cependant, l'US CPSC (2014) identifie un NOAEL de 150 mg/kg pc/j considérant que les effets observés à cette dose sont des effets adaptatifs. Un NOAEL de 150 mg/kg pc/j est également identifié dans l'étude récente non publiée de 90 jours chez le rat (non publiée) (augmentation des concentrations sériques en cholestérol et bilirubine chez les mâles, augmentation du poids relatif du foie, augmentation du poids des reins et des gouttelettes hyalines avec augmentation du taux d'incidence de néphropathie chronique progressive à 750 mg/kg pc/j) (EFSA, 2006 ; RIVM, 2009).

³² Il n'existe pas de consensus sur la définition du terme d'« irritation sensorielle », traduit de l'anglais *sensory irritation*. Celle-ci peut se définir comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeaux. Cette irritation sensorielle pourrait être une composante de l'irritation oculaire et respiratoire, la stimulation du nerf trijumeau conduisant alors à des phénomènes de protection pour l'individu (réduction de la fréquence respiratoire par exemple) et n'induisant pas nécessairement de lésions des tissus ou des cellules. Ces effets seraient à distinguer de la perception olfactive. Ainsi, l'irritation sensorielle serait à distinguer de l'inflammation car elle ne s'accompagne pas de réponse de type rougeurs, démangeaisons ou douleurs. L'irritation sensorielle pourrait par contre être responsable d'autres effets observés (inconfort décrit par les sujets par exemple) à des concentrations égales ou inférieures à celles associées aux effets irritants. Il est difficile de savoir exactement ce que désigne cette irritation sensorielle, certains auteurs pouvant l'employer de façon assez large pour définir des doses critiques (Afsset, 2008 ; Alarie, 1973).

Trois études sur la reproduction et le développement, réalisées chez des rats Sprague Dawley, sont disponibles. La première est une étude japonaise combinée de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) et n'a pas identifié d'effet sur la reproduction ou le développement (NOAEL = 750 mg/kg pc/j) (Japan MHW, 1993). La seconde étude (étude de dépistage de la toxicité sur la reproduction et le développement avec une évaluation de la motilité des spermatozoïdes, non publiée) met en évidence des effets sur la reproduction et identifie un NOAEL de 276 mg/kg pc/j chez les mâles et de 359 mg/kg pc/j chez les femelles (diminution du nombre de sites d'implantation et du nombre de corps jaune, diminution du poids total et de la taille des portées à PND4 et du nombre de petits en vie à PND0) (RIVM, 2009 ; US CPSC, 2011 et 2014 ; ECHA, 2012). A noter que l'US CPSC identifie un NOAEL à 905 mg/kg pc/j. Enfin, la 3^{ème} étude (étude de développement prénatal) identifie un NOAEL de 343 mg/kg/j sur la base de la diminution du poids moyen des fœtus à la plus forte dose (étude industrielle 2015).

Le TXIB n'est pas mutagène *in vitro*. Aucune donnée de génotoxicité *in vivo* n'est disponible.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée.

Le profil toxicologique complet est disponible en annexe 14.

5.3.5 Profil toxicologique du DOIP

Aucune étude publiée n'a été identifiée. Néanmoins, certaines fiches de données de sécurité indiquent que le DOIP entraîne des effets reprotoxiques (proposition de classification 1B par le fabricant).

5.4 Relation dose-réponse

Pour chaque substance, une revue des VTR ainsi que des doses critiques sélectionnées par des organismes nationaux, européens et internationaux, a été réalisée pour la voie orale. La sélection des VTR établies s'est fondée sur leur analyse en considérant la pertinence des choix réalisés (effet critique, étude clé, dose critique, facteurs d'incertitude) et la transparence de la construction de la VTR.

Dans le cadre de cette évaluation de risques sanitaires, seuls les enfants de 0 à 3 ans sont spécifiquement ciblés. L'Anses considère que les VTR s'appliquent à l'ensemble de la population quel que soit l'âge, y compris aux sous-groupes de la population tels que les enfants. S'il existe des données montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets de certaines substances, ces dernières doivent être prises en compte dans la construction de la VTR. Si ces données ne sont pas exploitables pour la construction de la VTR, un facteur additionnel peut être utilisé au cas par cas pour protéger les populations sensibles. En absence de données montrant une sensibilité particulière des enfants, l'Anses

considère que le facteur d'incertitude intra-espèce UF_H de 10 par défaut suffit à protéger l'ensemble de la population (Anses, 2016a).

En outre, les enfants de 0 à 3 ans étant spécifiquement ciblés dans cette étude et pouvant présenter une sensibilité particulière à certaines substances chimiques, il a été déterminé si les VTR sélectionnées pouvaient être applicables à cette population. Pour ce faire, le CES a suivi l'approche retenue dans le cadre de l'étude alimentation totale infantile (EATi, 0-3 ans) (Anses, 2016b). Ainsi, le CES a passé en revue les données toxicologiques spécifiques aux enfants prises en considération dans l'établissement de chacune de ces VTR (études de toxicité périnatale et post-natale, études de toxicité développementale, de reproduction effectuées sur plusieurs générations etc.). En cas d'absence de VTR, une sélection parmi les doses critiques existantes a été établie selon les mêmes critères.

La question de l'applicabilité des VTR retenues à la population des moins de 3 ans a été discutée. En effet, celles-ci sont généralement construites pour la population générale et pour une exposition vie entière. Une application à cette tranche d'âge spécifique peut donc conduire à des incertitudes d'un point de vue du danger lors de la construction des VTR, mais aussi lors du calcul de risque par comparaison avec les expositions.

5.4.1 Relation dose-réponse pour l'ATBC

5.4.1.1 Synthèse des VTR

En 1995, le Scientific Committee on Food (SCF) a placé l'ATBC sur leur liste 7 ("Substances pour lesquelles les données toxicologiques ou technologiques sont insuffisantes pour permettre au SCF d'exprimer un avis », et plus spécialement « substances pour lesquelles quelques données toxicologiques existent, mais pour lesquelles une dose journalière admissible (DJA) ou une dose journalière tolérable (DJT) ne peuvent être établies »). En 1999, le JECFA a évalué l'utilisation de l'ATBC comme agent colorant. Selon la procédure relative à l'évaluation de l'innocuité des aromatisants, il a été conclu que l'apport d'ATBC n'excède pas le seuil de sécurité de 1 800 $\mu\text{g}/\text{personne}/\text{j}$ et que l'ATBC ne présentait aucun risque pour son utilisation en tant qu'aromatisant (JECFA, 2000).

En 2005, l'EFSA a établi une VTR (DJT) de 1,0 mg/kg pc (EFSA, 2005). Les études disponibles (des études de 90 jours chez des rats avec une phase d'exposition *in utero*, une étude de reproduction sur 2 générations chez le rat³³) ont permis d'identifier un NOAEL de

³³ L'EFSA ne référence que les études publiées dans ses opinions.

100 mg/kg pc/j pour une toxicité générale. Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué à la dose critique.

Tableau 29 : VTR de l'ATBC établie par l'EFSA (EFSA, 2005)

| Effet critique (étude source) | Dose critique | UF | VTR |
|--|-------------------|---|---------------------------|
| Toxicité générale (effet modéré sur le poids corporel et sur quelques paramètres biochimiques) Etudes de 90 jours chez des rats avec une phase d'exposition <i>in utero</i> , une étude de reproduction sur 2 générations chez le rat (Chase et Willoughby, 2002 ; Robins, 1994) | NOAEL 100 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | DJT = 1 mg/kg pc/j |

UF_A : Facteur d'incertitude inter-espèces, UF_H : Facteur d'incertitude interindividuel

5.4.1.2 Choix de VTR

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des VTR établies pour l'ATBC ainsi que des doses critiques retenues par divers organismes :

Tableau 30 : Synthèse des doses critiques et VTR pour l'ATBC

| Organisme (année) | Effet critique étude source | Dose critique | UF | VTR |
|--|--|---------------------|-----|-----------------------------|
| CSTEE (2004) | Toxicité générale Chase et Willoughby, 2002 | NOAEL 100 mg/kg/j | - | - |
| EFSA (2005) | Toxicité générale (effet modéré sur poids corporel et quelques paramètres biochimiques) Chase et Willoughby, 2002 et Robins, 1994 | NOAEL 100 mg/kg/j | 100 | DJT = 1,0 mg/kg pc/j |
| Danish EPA (2010) ECHA (2012) | ↘ gain poids corporel + ↗ poids foie et hypertrophie hépatique Chase et Willoughby, 2002 et Robins, 1994 | NOAEL 100 mg/kg/j | - | - |
| US CPSC (2010) | ↘ poids corporel chez F1 adulte (♂) Robins, 1994 | NOAEL 100 mg/kg/j | - | - |
| Danish EPA (2014) | ↗ poids foie + hypertrophie hépatocellulaire au bout 52 semaines Sommer, 2005 | NOAEL 300 mg/kg/j | - | - |
| US CPSC (2014) | Effets systémiques Jonker et Hollander, 1990 ; Robins, 1994 ; Chase et Willoughby, 2002 | NOAEL 1 000 mg/kg/j | - | - |

Seul l'EFSA en 2005, a établi une VTR pour l'ATBC, fondée sur des effets sur le poids corporel. La grande majorité des organismes ont retenu les effets sur le poids comme effet critique. **Ainsi, le CES a retenu la VTR de 1,0 mg/kg pc/j établie par l'EFSA en 2005.**

La VTR sélectionnée est applicable aux enfants de 0 à 3 ans. En effet, une étude sur 2 générations a été réalisée en 1994 (Robbins, 1994 cité dans US EPA, 2003 et US CPSC, 2010 et 2014) et a été prise en compte lors de la construction de la VTR par l'EFSA en 2005.

5.4.2 Relation dose-réponse pour le DINCH

5.4.2.1 Synthèse des VTR

Trois VTR du DINCH par voie orale ont été élaborées (Tableau 31).

Tableau 31 : VTR du DINCH par voie orale (EFSA, 2006 ; NICNAS, 2012 ; Bhat *et al.*, 2014)

| Organisme (année) | Effet critique étude source | Dose critique | UF | VTR |
|-------------------------------------|--|--|--|-----------------------------|
| EFSA (2006) | Toxicité rénale (hématurie, augmentation de l'occurrence de cellules épithéliales transitionnelles et de cellules épithéliales dégénérées dans l'urine, vacuolisation de cellules épithéliales tubulaires) Etude subchronique 90 jours chez le rat Wistar et étude 2 générations chez le rat Wistar (<i>études non publiées réalisées par BASF</i>) | NOAEL 100 mg/kg/j LOAEL 300 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | DJT = 1,0 mg/kg pc/j |
| NICNAS (2012) | Toxicité rénale Etude combinée de toxicité et de cancérogenèse chez le rat réalisée par BASF (2005) | NOAEL 40 mg/kg/j LOAEL 200 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | DJT = 0,4 mg/kg pc/j |
| Bhat <i>et al.</i> (2014) | Effets sur la thyroïde (hypertrophie/hyperplasie) chez les rats adultes F1 exposés <i>in utero</i> Etude 2 générations chez le rat Wistar réalisée par BASF (2003) | BMDL ₁₀ HED 21 mg/kg/j | 30 UF _A 1 UF _H 10 UF _D 3 | VTR = 0,7 mg/kg/j |

UF_A : Facteur d'incertitude inter-espèces, UF_H : Facteur d'incertitude interindividuel ; UF_D : Facteur d'incertitude lié au manque de données

En 2006, l'EFSA a établi une VTR (DJT) de 1,0 mg/kg pc/j sur la base de deux études mettant en évidence des effets rénaux chez des rats exposés par voie orale à 300 mg/kg/j (cf. Tableau 31). Les rongeurs étant plus sensibles que l'Homme aux perturbations chimiques de la fonction thyroïdienne, l'EFSA n'a pas considéré comme effet critique les

effets thyroïdiens observés dans l'étude 90 jours et l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse chez le rat. Un facteur d'incertitude global par défaut de 100 a été appliqué à la dose critique (NOAEL = 100 mg/kg/j) (EFSA, 2006).

Le NICNAS a construit une VTR de 0,4 mg/kg pc/j (NICNAS, 2012) fondée sur des effets rénaux (augmentation du poids des reins) mis en évidence dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse chez le rat (BASF, 2005). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué à la dose critique (NOAEL = 40 mg/kg pc/j) pour prendre en compte la variabilité inter- et intra-espèces.

Bhat *et al.* (2014) ont dérivé une VTR de 0,7 mg/kg pc/j fondée sur les effets non cancérogènes sur la thyroïde (hyperplasie/hypertrophie) considérant que ces effets peuvent être pertinents chez l'Homme (Bhat *et al.*, 2014). Bhat *et al.* ont retenu l'étude sur 2 générations chez le rat Wistar (BASF, 2003 décrite en annexe 12). Cette étude a été retenue car les rats F1 présentaient une forte incidence de lésions au niveau de la thyroïde et des reins. L'incidence de cet effet était plus élevée dans cette étude que dans l'étude chronique. Selon l'US EPA (1998 et 2005), les données d'incidence de tumeur et d'effet précurseur au niveau de la thyroïde peuvent être interprétées de manière combinée, en particulier pour ce qui concerne la relation dose-réponse.

Une $BMD_{10L_{95} HED}$ de 21 mg/kg pc/j a été calculée pour l'augmentation de l'incidence de l'hypertrophie/hyperplasie de la thyroïde observée dans l'étude sur 2 générations (BASF, 2003). A titre de comparaison, Bhat *et al.* ont également construit des $BMD_{L_{HED}}$ pour d'autres effets (hyperplasie folliculaire de la thyroïde chez les mâles et fibroadénomes mammaires chez les femelles) observés dans l'étude chronique (BASF, 2005). Les BMD et BMDL étaient plus faibles pour les lésions de la thyroïde (hypertrophie/hyperplasie) observées dans l'étude sur 2 générations que pour l'hyperplasie de la thyroïde notée dans l'étude chronique. Bhat *et al.* ont appliqué des facteurs d'incertitude à la $BMD_{L_{HED}}$ de 21 mg/kg pc/j :

- Variabilité inter-espèces : $UF_A = 1$.

La composante toxicocinétique était de 1 puisqu'un ajustement allométrique a été réalisé. La composante toxicodynamique a été fixée à 1 car des différences de mode d'action existent entre le rat et l'Homme pour les effets sur la thyroïde. En effet, les Hommes ont un taux de sécrétion de T4 plus faible que celui des rats (1,3 µg/kg pc/j vs 5 µg/kg pc/j). L'Homme, contrairement aux rats, a une liaison entre la thyroxine et la globuline ce qui augmente la demi-vie de la T4 par rapport au rat (5-9 jours vs <1 jour). Les auteurs en concluent que les rongeurs seraient plus sensibles que l'Homme aux effets sur la thyroïde.

- Variabilité intra-espèce : $UF_H = 10$

Aucune donnée n'a été identifiée pour étudier la variabilité intra-espèce. Des sous-populations avec une sensibilité potentielle aux effets thyroïdiens pourraient être les personnes ayant une carence alimentaire en iode, les femmes enceintes ou allaitantes. Il

existe des différences intra-espèces au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien chez l'Homme (et les rongeurs). En effet, le système thyroïdien chez les nouveau-nés diffère sur de nombreux paramètres comme par exemple la demi-vie de la T4 (5-7 jours chez l'adulte vs 3 jours chez le nouveau-né),

- Utilisation d'un LOAEL ou NOAEL : $UF_L = 1$ (construction d'une BMDL)
- Extrapolation du subchronique au chronique : $UFs = 1$

Bien que l'étude clé soit une étude sur 2 générations et ne couvre donc pas la vie entière, l'étude chronique (BASF, 2005) ayant examiné les mêmes tissus cibles est disponible. Les résultats de l'étude sur 2 générations suggèrent que la sensibilité de la thyroïde et des reins au DINCH serait plus élevée lors d'une exposition *in utero* comparée à une exposition chronique débutant à l'âge de 6 semaines (BASF, 2005).

- Insuffisance de données : $UF_D = 3$

Un facteur 3 est appliqué pour prendre un compte une insuffisance de données : l'absence d'étude systémique sur une deuxième espèce. Il est également noté qu'aucune analyse histopathologique de la thyroïde n'a été réalisée chez les adultes mâles F1. De plus, il n'a pas été identifié d'étude évaluant le mode d'action des effets sur la thyroïde incluant l'exposition pendant la gestation.

5.4.2.2 Choix de VTR

Le tableau 33 présente une synthèse des doses critiques retenues par divers organismes et des VTR établies pour le DINCH.

Trois VTR ont été établies pour le DINCH, deux fondées sur la toxicité rénale (EFSA en 2006 et NICNAS en 2012) et une sur des effets thyroïdiens (Bhat *et al.*, 2014). Dans le cadre d'un best-RMOA, les effets thyroïdiens ont été jugés par l'Anses comme généralement non pertinents pour l'Homme, étant donnée l'absence d'expression chez le rat adulte, contrairement à l'Homme, de la protéine de liaison des hormones thyroïdiennes de forte affinité (la globuline liant la thyroxine) qui aurait un rôle protecteur des hormones thyroïdiennes vis-à-vis du métabolisme hépatique (Anses, 2015a). **Ainsi, le CES retient les effets rénaux comme effet critique et la VTR de 0,4 mg/kg pc/j établie par le NICNAS en 2012.**

Tableau 32 : Synthèse des doses critiques et VTR pour le DINCH

| Organisme (année) | Effet critique étude source | Dose critique | UF | VTR |
|--|---|--|-----|-----------------------------|
| EFSA (2006) | Toxicité rénale (hématurie, ↗ occurrence de cellules épithéliales transitionnelles et de cellules épithéliales dégénérées dans l'urine, vacuolisation de cellules épithéliales tubulaires) Etudes de BASF chez le rat : subchronique 90 jours et 2 générations | NOAEL 100 mg/kg pc/j LOAEL 300 mg/kg pc/j | 100 | DJT = 1,0 mg/kg pc/j |
| RIVM (2009) | ↗ du poids du foie et des reins, ↗ γGT et ↘ bilirubine sérique chez les parents Etude 2 générations chez le rat | NOAEL 100 mg/kg pc/j | - | - |
| US CPSC (2010) | Effets thyroïdiens Etude 2 ans | NOAEL 40 mg/kg pc/j | - | - |
| Danish EPA (2010) ECHA (2012) | Effets rénaux (modification du poids chez 2 sexes et modification de l'apparence des cellules épithéliales dégénérées dans urine) Etude 90 jours (OCDE408) | NOAEL 107 mg/kg pc/j | - | - |
| NICNAS (2012) | Toxicité rénale BASF, 2005 | NOAEL 40 mg/kg pc/j LOAEL 200 mg/kg pc/j | 100 | DJT = 0,4 mg/kg pc/j |
| US CPSC (2014) | Hypertrophie thyroïde, hyperplasie cellule folliculaire, adénomes folliculaires BASF, 2005 | NOAEL 40 mg/kg pc/j | - | - |
| Danish EPA (2014) | Modification du poids du foie et des reins à plus forte dose BASF, 2005 | NOAEL 40 mg/kg pc/j | - | - |
| Bhat et al. (2014) | Hypertrophie/hyperplasie de la thyroïde chez des rats adultes F1 exposés <i>in utero</i> BASF, 2003 | BMDL ₁₀ HED = 21 mg/kg pc/j | 30 | VTR = 0,7 mg/kg pc/j |

La VTR sélectionnée est applicable aux enfants de 0 à 3 ans. En effet, une étude sur 2 générations (BASF, 2003) et une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal (BASF, 2004) ont été réalisées et ont été prises en compte lors de la construction de la VTR par le NICNAS en 2012.

5.4.3 Relation dose-réponse pour le DEHTP

5.4.3.1 Synthèse des VTR

Deux VTR par voie orale ont été élaborées, une en 2008 par l'EFSA et une en 2012 par NSF International (Tableau 31) (EFSA, 2008).

Tableau 33 : VTR par voie orale du DEHTP (EFSA, 2008)

| Organisme (année) | Effet critique étude source | Dose critique | UF | VTR |
|------------------------------------|--|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| EFSA (2008) | Effets sur la rétine et les fosses nasales chez le rat <i>Deyo, 2008 : étude combinée toxicité chronique et cancérogénicité</i> | NOAEL 79 mg/kg/j LOAEL 324 mg/kg/j | 100 UF _A 10 UF _H 10 | DJT = 1 mg/kg pc/j |
| NSF international (2012) | Toxicité oculaire chez le rat <i>Deyo, 2008</i> | BMDL ₁₀ = 54 mg/kg/j | 300 UF _A 10 UF _H 10 UF _D 3 | RfD = 0,2 mg/kg pc/j |

En 2008, l'EFSA a établi une VTR (DJT) de 1,0 mg/kg pc (EFSA, 2008). Un NOAEL de 79 mg/kg pc/j chez les mâles et 102 mg/kg pc/j chez les femelles a été identifié dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse pour une toxicité générale (LOAEL = 324 mg/kg pc/j chez les mâles et 418 mg/kg pc/j chez les femelles). Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué à la dose critique.

En 2012, NSF international (National Sanitation Foundation) a proposé une VTR voie orale de 0,2 mg/kg pc/j (Ball *et al.*, 2012). Cette VTR a été revue par le TERA³⁴ pour être intégrée dans la base de données « International Toxicity Estimates for Risk Assessment » (ITER). Afin d'établir leur VTR, Ball *et al.* ont réalisé une synthèse des NOAEL et LOAEL pour l'ensemble des études par voie orale :

³⁴ TERA Center = Toxicology Excellence for Risk Assessment Center de l'Université de Cincinnati

Tableau 34 : Synthèse de NOAEL et LOAEL pour le DEHTP (Ball *et al.*, 2012)

| Study type (Species) | Route of exposure | NOAEL ¹ mg/kg-day | LOAEL ¹ mg/kg-day | Critical effect(s) | Reference |
|---|-------------------|---|--|--|---|
| Di-2-ethylhexyl terephthalate | | | | | |
| 90-Day Sprague-Dawley rat | Oral, dietary | 561 (Male) 617 (Female) | Not identified | Small effects on hematology parameters (2-3% at the mid dose and 4-5% at the high dose, particularly in males, were not considered adverse. | Eastman Kodak, 1985a; Barber and Topping, 1995 |
| 104-Week F344 rat | Oral, dietary | 102 BMDL ₁₀ 54 | 418 Not applicable with a BMDL ₁₀ | Degeneration of the outer nuclear layer of the retina in females | Deyo, 2008 |
| 2-Generation reproduction CrI:CD [®] (SD)IGS BR rat | Oral, dietary | 447 (reproduction) 133 (parental) ~200 (neonatal) | None (reproduction) 265 (parental) ~400 (neonatal) | No effects on reproduction. Reduced male parental body weight. Reduced pup body weight during lactation. | Faber <i>et al.</i> , 2007a |
| Developmental CrI:CD [®] 1(ICR) rat | Oral, dietary | 458(maternal) 747 (developmental) | 747 (maternal) Not identified (developmental) | Reduced body weight gain, net body weight, net body weight gain, and increased liver weight in dams. No effects in fetuses at the highest tested dose. | Faber <i>et al.</i> , 2007b |
| Developmental CrI:CD [®] 1(ICR) mouse | Oral, dietary | 197 (maternal) 1382 (developmental) | 592 (maternal) Not identified (developmental) | Increased liver weight in dams. No statistically or biologically significant effects in fetuses at the highest tested dose. | Faber <i>et al.</i> , 2007b |

¹Estimated dose levels were obtained using the US EPA food factors of 0.05 for rats or 0.13 for mice.

L'effet critique retenu par le NSF suite à une exposition chronique *via* l'alimentation était des lésions oculaires (perte de la couche nucléaire externe de la rétine) chez des rates F344 (Tableau 35) (Deyo, 2008). Cet effet était également observé chez les mâles à la plus fortes doses. Ces lésions ont été attribuées à l'opacité de la cornée. Celle-ci provoque une diminution de la lumière vers la rétine qui, à son tour, entraîne une atrophie de la couche externe. Le groupe de travail « Pathology Working Group » a évalué ces lésions et a conclu que le lien entre ces lésions et le DEHTP ne pouvait pas être exclu. Un examen ophtalmologique à la semaine 103 a également mis en évidence aux deux plus fortes doses une hyper-réflexion du fond de l'œil, un écoulement conjonctival et une opacité capsulaire antérieure dans le cristallin nettement supérieur au bruit de fond lié à l'âge chez les rates. Les auteurs ont noté que l'exposition à la lumière de la pièce était une cause de la dégénérescence rétinienne bien documentée chez les rats albinos mais que la position de la cage et les lésions ophtalmiques ne sont pas liées puisque les cages ont été tournées au cours de l'étude.

Du fait de l'insuffisance des données chez l'Homme ou sur le mode d'action, il n'a pas été possible d'évaluer la transposition de ces effets à l'Homme. Ils sont ainsi considérés par défaut comme transposables à l'Homme.

Le DEHTP est un téréphtalate structurellement similaire à l'acide téréphtalique (TPA) et au téréphtalate de diméthyle (DMT), qui est métabolisé en TPA. Les études chroniques par voie orale avec du TPA et du DMT ont également mis en évidence des lésions oculaires chez le rat (CIIT, 1983 ; NCI, 1979 citées sur ITER). Cependant, il est difficile de distinguer ces lésions des cataractes photo-induites liées au vieillissement chez les rats.

Le choix des lésions oculaires malgré l'incertitude sur le lien avec l'exposition au DEHTP est protecteur et est soutenu par de petites modifications de paramètres hématologiques et chimiques suggérant une faible toxicité générale aux mêmes doses que les lésions oculaires.

Tableau 35 : Données sur la perte de la couche nucléaire externe de la rétine chez des rates F344 exposées au DEHTP (Deyo, 2008)

| Average Dietary Level, % | Dose, mg/kg-day | Loss of the outer nuclear layer of the retina (incidence/total) |
|--------------------------|-----------------|---|
| 0 | 0 | 9/50 |
| 1500 | 102 | 14/50 |
| 6000 | 418 | 27/50 |
| 12,000 | 901 | 40/50 |

NSF a calculé une BMDL₁₀ de 54 mg/kg/j pour la perte de la couche nucléaire externe de la rétine chez des rates F344 exposées au DEHTP (quantal linear model) et a appliqué un facteur d'incertitude de 300 décomposé de la façon suivante :

- pour prendre en compte la variabilité inter-espèces, un UF_A de 10 par défaut en absence de donnée chez l'Homme pour le DEHTP, d'autres téréphtalates ou leurs esters,
- pour prendre en compte la variabilité intra-espèce, un UF_H de 10 par défaut en absence de donnée chez l'Homme pour le DEHTP, d'autres téréphtalates ou leurs esters. Cet UF_H prend en compte les populations sensibles telles que les enfants et les personnes présentant une maladie rénale chronique.
- pour l'insuffisance de données, un UF_D de 3 en considérant l'ensemble des données sur le DEHTP et sur les téréphtalates. Aucune étude de toxicité sur le développement chez le rat examinant l'ensemble des malformations et anomalies externes, viscérales et squelettiques n'a été identifiée, ainsi qu'aucune étude sur les effets immunologiques ou neurologiques des téréphtalates.

5.4.3.2 Choix de VTR

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des doses critiques retenues par divers organismes pour le DEHTP :

Tableau 36 : Synthèse des doses critiques et VTR pour le DEHTP

| Organisme (année) | Effet critique étude source | Dose critique | UF | VTR |
|--------------------------|--|---|-----|-------------------------|
| EFSA (2008) | Effets sur la rétine et les fosses nasales <i>Etude combinée toxicité chronique et cancérogénicité – Deyo, 2008</i> | NOAEL 79 mg/kg/j LOAEL 324 mg/kg/j | 100 | DJT = 1 mg/kg pc/j |
| RIVM (2009) | Effet sur la rétine et les fosses nasales chez les mâles <i>Deyo, 2008</i> | NOAEL 79 mg/kg/j LOAEL 324 mg/kg/j | - | - |
| Danish EPA (2010) | Toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel et l'augmentation du poids moyen du foie à 1,0%) <i>Faber et al., 2007b</i> | NOAEL 458 mg/kg/j LOAEL 747 mg/kg/j | - | - |
| US CPSC (2010) | Effet sur la rétine et les fosses nasales chez les femelles <i>Deyo, 2008</i> | NOAEL 102 mg/kg/j LOAEL 418 mg/kg/j | - | - |
| NSF international (2012) | Toxicité oculaire chez le rat <i>Deyo, 2008</i> | NOAEL 102 mg/kg/j LOAEL 418 mg/kg/j BMDL ₁₀ = 54 mg/kg/j | 300 | RfD = 0,2 mg/kg pc/j |
| Danish EPA (2014) | Effets hématologiques mineurs et diminution du gain de poids <i>Deyo, 2008</i> | NOAEL 79-102 mg/kg/j | - | - |
| US CPSC (2014) | Diminution du poids corporel des mères F1 <i>Faber et al., 2007b</i> | NOAEL 158 mg/kg/j LOAEL 320 mg/kg/j | - | - |

L'EFSA a retenu deux effets critiques : l'augmentation significative de l'incidence des inclusions des éosinophiles dans les fosses nasales chez les femelles aux 2 plus fortes doses et la dégénérescence de la couche nucléaire externe de la rétine chez les mâles à la plus forte dose et les femelles aux 2 plus fortes doses. Ce deuxième effet a également été retenu par NSF International pour construire sa VTR. Ces effets conduisant au NOAEL le plus faible ont été observés uniquement dans l'étude de cancérogénicité conduite par Deyo (2008). Selon les auteurs, l'effet sur les fosses nasales serait plutôt lié au vieillissement qu'à un effet toxicologique significatif. En ce qui concerne l'effet sur la rétine, celui-ci est un changement dégénératif observé communément chez les rats albinos âgés, mais l'effet étant exacerbé et dose-dépendant, Deyo a conclu que le DEHTP exacerbe la dégénérescence rétinienne de la couche nucléaire externe. Le NSF a également conclu que le lien entre ces

lésions et le DEHTP ne pouvait pas être exclu. Le choix de cet effet critique permet de retenir une dose critique protectrice.

La VTR établie par NSF International a l'avantage d'être fondée sur une BMDL contrairement à celle de l'EFSA qui s'appuie sur un NOAEL. Les deux organismes ont ensuite appliqué les facteurs d'incertitude intra- et inter-espèces de 100. Cependant, NSF International a ajouté un facteur d'incertitude pour l'insuffisance de données (UF_D) qui a été jugé trop protecteur par le CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation ».

Au final, le **CES « Evaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation » retient la VTR de l'EFSA de 1 mg/kg pc/j.**

La VTR sélectionnée est applicable aux enfants de 0 à 3 ans. En effet, une étude sur 2 générations (Faber *et al.*, 2007a) a été réalisée en 2007 et a été considérée lors de la construction de la VTR par l'EFSA en 2008.

5.4.4 Relation dose-réponse pour le TXIB

5.4.4.1 Synthèse des VTR

Il n'existe pas de VTR pour le TXIB.

En revanche, divers organismes ont retenu des effets et doses critiques (Tableau 37). En effet, en 2009, le RIVM a retenu une dose critique de 30 mg/kg/j comme NOAEL en considérant l'augmentation de la bilirubine totale comme indicateur d'une hépatotoxicité (Japan MHLW, 1993) afin de réaliser son ERS dans les jouets selon une approche marge d'exposition. En 2014, l'US CPSC a retenu les effets rénaux et hépatiques observés chez le rat mâle dans la même étude du Japan MHW (1993) et la même dose critique de 30 mg/kg/j mais en la considérant comme un NOEL. L'US CPSC a utilisé cette dose critique pour conduire son ERS dans les jouets en plastique mou selon une approche marge d'exposition. Enfin, le Danish EPA (2010) et l'ECHA (2012) ont retenu un NOAEL pour des effets sur la reproduction observée dans l'étude industrielle d'Eastman Chemical (2001) de 276 mg/kg/j et un NOAEL pour la toxicité répétée de 1 000 mg/kg/j correspondant à une absence de toxicité à la plus forte dose testée dans l'étude d'Eastman Chemical (2001).

Tableau 37 : Synthèse des doses critiques pour le TXIB

| Organisme (année) | Effet critique étude source | Dose critique |
|--|--|--|
| RIVM (2009) | ↗ bilirubine comme indicateur d'une hépatotoxicité chez les parents Japan MHLW, 1993 | NOAEL 30 mg/kg pc/j |
| Danish EPA (2010) ECHA (2012) | Effets sur le développement et la reproduction (↘ du nombre de sites d'implantation et du nombre de petits en vie à la naissance) Eastman Chemical, 2001 | NOAEL _{repro} 276 mg/kg/j |
| | Absence d'effet à la plus forte dose testée Eastman Chemical, 2001 | NOAEL _{toxicité répétée} 1 000 mg/kg/j |
| US CPSC (2014) | Effets rénaux et hépatiques (↗ du poids relatif du foie, niveau sérique élevé de créatinine et de bilirubine totale, ↗ du poids des reins + lésions rénales) (♂) Japan MHLW, 1993 | NOEL 30 mg/kg/j NOAEL 150 mg/kg/j |

La German AgBB/MAK Commission a établi une CLI (Concentration Limite d'Intérêt)³⁵ de 450 µg.m⁻³ pour le TXIB (German AgBB / MAK Commission, 2010). Considérant sa faible volatilité, les études par voie orale ont été considérées car elles permettent d'identifier des NOAEL plus importants de plusieurs ordres de grandeur que les concentrations maximales atteintes à la pression de vapeur saturante. Les seuls effets fiables observés suite à une exposition long terme sont des effets sur le poids du foie et sur le rein chez le rat mâle (NOAEL = 750 mg/kg pc). D'après les études disponibles, le TXIB ne présenterait pas de toxicité sur le développement. En ce qui concerne les effets sur la reproduction, une première étude a mis en évidence quelques effets sur la performance reproductive à 1 000 mg/kg pc/j (NOAEL = 276-359 mg/kg pc), mais ces effets n'ont pas été observés dans la seconde étude dont les doses vont jusqu'à 750 mg/kg pc. Une diminution significative de la quantité absolue de spermatozoïdes dans l'épididyme a été mise en évidence dans une étude plus récente (référence non indiquée) mais selon un expert en toxicité sur la reproduction mandaté par l'AgBB, il est peu probable que cet effet ait été induit par le TXIB et ne contribuerait pas à l'identification d'un NOAEL. Enfin, une étude 90 jours n'a pas identifié d'effet sur les organes de la reproduction chez les mâles et les femelles. Un NOAEL de 750 mg/kg pc/j pour les effets sur la reproduction a été fixé.

³⁵ Une CLI a pour objectif de prévenir la survenue d'effets sanitaires lors d'une exposition à long terme. Elle est soit sélectionnée, soit construite pour chaque composé suivant les valeurs de référence disponibles et issues des principaux organismes et institutions (US EPA, OEHHA, ATSDR, Santé Canada, RIVM, CLI de l'Afsset, NIK et EU WG). Elle n'est pas utilisée comme valeur de référence, ni comme une VGAI (valeur guide de l'air intérieur) mais constitue un outil permettant de situer les niveaux d'émissions de composés volatils par comparaison.

En se fondant sur un NOAEL de 750 mg/kg pc, une CLI de 450 µg/m³ (39 ppb) a été établie grâce à la formule ci-dessous :

$$\text{CLI (mg/m}^3\text{)} = \frac{\text{NOAEC}_{\text{HEC}} \text{ (mg/m}^3\text{)}}{\text{UF}_{\text{NOAEL} \rightarrow \text{VLEP}} \times \text{UF}_{\text{VLEP} \rightarrow \text{CLI}} \times \text{V}_{\text{Homme}} \times \text{UF}_{\text{NOAEL} \rightarrow \text{VLEP}} \times \text{UF}_{\text{VLEP} \rightarrow \text{CLI}}} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg)} \times \text{PC}_{\text{Homme}} \text{ (kg)} \times \text{Abs}_{\text{TXIB}}}{\text{UF}_{\text{NOAEL} \rightarrow \text{VLEP}} \times \text{UF}_{\text{VLEP} \rightarrow \text{CLI}} \times \text{V}_{\text{Homme}} \times \text{UF}_{\text{NOAEL} \rightarrow \text{VLEP}} \times \text{UF}_{\text{VLEP} \rightarrow \text{CLI}}}$$

Avec :

- NOAEL = 750 mg/kg
- NOAEC_{HEC} = NOAEC équivalent humain
- PC_{Homme} = 70 kg (hommes) et 60 kg (femmes)
- Abs = absorption chez l'Homme = 100 % (par défaut)
- V_{Homme} = Volume d'air inspiré chez l'Homme pour une période de travail de 8 h = 10 m³ (US EPA, 1997)
- UF_{NOAEL→VLEP} = 100 (variabilité inter- et intra-espèce). Ce facteur d'incertitude permet de transformer le NOAEC_{HEC} en valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)
- UF_{VLEP→CLI} = 100. Selon les guides établis par l'AgBB, l'application d'un facteur 100 permet de convertir une VLEP en CLI.

Le TXIB serait également un irritant sensoriel qui peut causer un bref picotement ou sensation de brûlure au niveau des yeux et des systèmes olfactifs suite à une exposition chez l'Homme. Une approche alternative est d'établir la CLI sur la base d'effets irritants oculaire et nasal. Comme 60% des VLEP sont établies pour protéger les travailleurs des effets irritants, ces effets sont souvent des indicateurs plus sensibles qu'un effet adverse. La plus faible concentration pour les effets oculaires est de 500 ppb (5,86 µg/m³) issue d'une étude chez l'Homme (Cain *et al.*, 2005). Un facteur d'incertitude de 10 est appliqué et permet d'aboutir à une CLI de 586 µg/m³ ce qui est très proche de celle calculée précédemment.

5.4.4.2 Proposition d'une valeur de référence par voie orale

Aucune VTR n'a été identifiée pour le TXIB.

Sur la base du profil toxicologique (annexe 14), plusieurs effets mis en évidence dans les études disponibles suite à une exposition par voie orale, ainsi que les doses associées, ont été identifiés :

- des effets reprotoxiques à 1 135 mg/kg pc/j dans une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement avec une évaluation de la mobilité des spermatozoïdes (Eastman Chemical, 2001) ;
- des effets sur le développement avec des variations squelettiques à 343 et 1 077 mg/kg pc/j (étude industrielle 2015) ;
- des effets sur le foie et les reins. Les effets hépatiques et rénaux sont les effets observés aux plus faibles doses. Ceux-ci sont résumés dans le Tableau 38.

Tableau 38 : Synthèse des effets rénaux et hépatiques induits par le TXIB

| Références | Doses testées | Effets, doses et NOAEL |
|---|--|---|
| <i>Etude 13 semaines chez des chiens Beagle citée dans Astill et al., 1972 ; ECHA, 2012 et ECHA, 2015</i> | 0, 25, 90 et 250 mg/kg pc/j | <u>90 et 250 mg/kg pc/j</u> ↗ non significative du poids relatif du foie sans modification histologique → effet non adverse selon les auteurs → NOAEL = 250 mg/kg pc/j |
| <i>Etude combinée de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement (Japan MHLW, 1993)</i> | 0, 30, 150 et 750 mg/kg pc/j | <u>150 mg/kg pc/j</u> ↗ niveaux sériques de créatinine, bilirubine totale, albumine, ratio albumine/globuline et calcium (♂) ↘ ASAT, γGT (♂) ↗ poids relatif du foie (♂) Modifications basophiles de l'épithélium tubulaire rénal + dégénération des gouttelettes hyalines (non significatif) (♂) → NOAEL = 30 mg/kg pc/j |
| | | <u>750 mg/kg pc/j</u> ↗ niveaux sériques de créatinine, bilirubine totale, en protéines totales, albumine, ratio albumine/globuline et calcium (♂) ↘ ASAT et ALAT, γGT et chlorure (♂) ↗ poids relatif et absolu des reins (♂) et du foie (♀ et ♂) Modifications basophiles de l'épithélium tubulaire rénal + dégénération des gouttelettes hyalines + nécrose + fibrose du tubule proximal + dilatation du tubule distal (♂) Décoloration et gonflement hépatocellulaire et stéatose hépatique diminuée (♂) |
| <i>Etude industrielle 90 jours (2005) chez des rats citée dans EFSA, 2006 ; RIVM, 2009 ; ECHA, 2015</i> | 0, 30, 150 et 750 mg/kg pc/j | <u>750 mg/kg pc/j</u> ↗ concentrations sériques en cholestérol et bilirubine (♂) ↗ poids relatif du foie ↗ poids des reins et des gouttelettes hyalines dues à l'accumulation d'alpha-2 microglobuline avec ↗ taux d'incidence de néphropathie chronique progressive → NOAEL = 150 mg/kg pc/j |
| <i>Etude 102 jours chez des rats Holtzman citée dans Astill et al., 1972 ; US CPSC, 2014 et ECHA, 2015</i> | 0 – 0,1 – 1% (75,5 et 772 mg/kg pc/j pour les mâles et 83,5 et 858,5 mg/kg pc/j pour les femelles) | <u>1%</u> ↗ faible du poids foie (relatif chez 2 sexes, absolu chez mâles) → effet adaptatif selon les auteurs (pas de modification histologique, pas de modification fonctionnelle hépatique ou dépression de la glucose-6-phosphatase microsomale hépatique) |
| <i>Krasavage et al., 1972</i> | 0 – 0,1 – 1% (55-94 et 558-959 mg/kg pc/j chez les mâles et 59-87 et 614-947 mg/kg pc/j chez les femelles) | <u>1%</u> ↗ ASAT ↗ poids relatif foie et ↗ activité des enzymes microsomaux (p-nitroanisole déméthylase, UDP-p-aminophénol-bêta-D-glucuronyl transférase, UDP-bilirubine-bêta-D-glucuronyl transférase) → effet adaptatif selon les auteurs (réversibles, effets fréquemment associés au stress) → NOAEL = 1475 mg/kg pc/j |

Les effets rénaux sont observés uniquement chez les rats mâles. Dans une étude industrielle 90 jours (2005), une augmentation du poids des reins et des gouttelettes hyalines ont été mises en évidence et seraient dues à l'accumulation d'alpha-2 microglobuline. L'alpha-2 microglobuline est une protéine de faible poids moléculaire qui est sécrétée exclusivement chez le rat mâle adulte. La toxicité rénale induite par ce mécanisme est spécifique à l'animal

et non transposable à l'Homme (Borghoff *et al.*, 2001). Ainsi, ces effets n'ont pas été retenus comme effet critique.

Les effets hépatiques observés ne sont pas toujours cohérents entre les études et sont considérés par les auteurs comme adaptatifs dans 2 études sur 4. De plus, l'étude de Krasavage *et al.* a montré que les effets hépatiques (augmentation des Aspartate Amino Transférase (ASAT), du poids relatif du foie et de l'activité des enzymes microsomales) étaient réversibles. Néanmoins, malgré les doutes sur l'adversité de ces effets et leur réversibilité, ces effets sont retenus par le CES comme effet critique en considérant l'ensemble des études disponibles mettant en évidence ce type d'effet dès 150 mg/kg pc/j. **Le CES considère donc un NOAEL de 30 mg/kg pc/j et souligne le caractère protecteur de ce choix.**

Du fait des doutes restant sur le choix de cet effet critique, le CES n'a pas souhaité construire une VTR qui pourrait être utilisée dans des contextes très différents. Cependant, afin de conduire l'évaluation de risques sanitaires dans les jouets, une dose critique de 30 mg/kg/j a été retenue afin de réaliser l'ERS selon une approche marge de sécurité. Le choix de cette dose critique est protecteur et a été établi dans ce contexte d'évaluation de risque sanitaire pour les jouets destinés aux enfants de 0 à 3 ans. Ce choix n'est pas transposable à un autre contexte. Une VTR pourra être élaborée si de nouvelles données sont disponibles.

Comme pour les autres substances, **il a été vérifié si des données toxicologiques spécifiques aux enfants avaient été prises en considération** : 2 études combinées de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement (Japan MLHW, 1993 et Eastman Chemical, 2001) ont été prises en compte.

5.4.5 Relation dose-réponse pour le DOIP

Aucune VTR n'a été établie pour cette substance. De plus, en l'absence de données, il n'est pas possible de retenir une dose critique.

5.5 Evaluation des expositions

L'évaluation des expositions repose sur le calcul de la dose journalière d'exposition (DJE) correspondant à la quantité de substance à laquelle est exposée quotidiennement la population, elle est exprimée en mg/kg.j. Le calcul de cette DJE nécessite **l'élaboration de scénarios d'exposition** en fonction des habitudes de la population et la **sélection des variables d'exposition** à partir des données disponibles ou d'hypothèses lorsque les données nécessaires ne sont pas disponibles.

Pour les calculs de la DJE, une **approche probabiliste** a été préférée à une évaluation déterministe de l'exposition. La démarche probabiliste consiste à prendre en compte la

variabilité et l'incertitude des déterminants de l'exposition à travers des distributions statistiques pour évaluer l'ensemble des situations d'exposition observées ou attendues. Cela s'effectue en prenant en compte l'ensemble des modalités possibles pour chacune des variables d'exposition. *In fine*, les résultats de l'évaluation des doses d'exposition ainsi obtenues se présentent sous forme de distribution statistique de dose d'exposition (mg/kg/j).

La population d'intérêt a été scindée en 3 classes d'âge afin d'appréhender les évolutions rapides en termes de poids et de développement psychomoteur chez l'enfant entre 0 et 36 mois. Si la distinction des classes d'âge 1-2 ans et 2-3 ans est généralement admise, certains rapports préconisent en revanche, de prendre en compte des classes d'âge plus fines pour les enfants entre 0 et 12 mois. Les classes d'âge retenues dans l'expertise ne tiennent pas compte de cette dernière recommandation, car il n'existe pas suffisamment de données pour établir de façon précise, des sous-classes corrélées au comportement de mise en bouche et au poids de l'enfant.

Une étude sur la psychomotricité des enfants entre 0 et 6 ans met notamment en évidence l'absence de comportement volontaire de mise en bouche chez l'enfant avant 5 mois. Néanmoins, au regard des données disponibles fondées sur l'observation des enfants dès la naissance, la population de 0 à 5 mois a été intégrée à l'étude. Il est à noter également que la mise en bouche d'un objet avec l'aide d'un tiers a été négligée dans le cadre de travaux en raison du manque d'information disponible pour évaluer ce comportement.

5.5.1 Définition de l'exposition

Dans cette expertise, **l'élaboration des scénarios d'exposition** vise à caractériser l'exposition des enfants de moins de 3 ans à des substances préalablement identifiées dans les jouets lorsque que ces derniers sont portés à la bouche. Dans cet objectif, la définition de la population cible, de la voie d'exposition et la caractérisation des catégories de jouets considérées constituent des paramètres déterminants puisqu'ils peuvent conduire à considérer des comportements et des expositions différentes.

La voie d'exposition prise en compte dans cette évaluation est la voie orale et plus particulièrement l'exposition liée au phénomène de mise en bouche d'un objet par l'enfant. Ce comportement peut entraîner une exposition à des substances chimiques présentes dans l'objet lui-même qui migreraient du jouet vers la salive.

Pour rappel, la voie d'exposition orale fait partie des hypothèses de départ de l'ERS. L'exposition de mise en bouche peut se faire *via* :

- la salive,
- l'ingestion directe d'une partie du jouet (ou de particules détachées au mordillage),

Dans ces deux voies, deux mécanismes de transfert de substances peuvent intervenir : la diffusion et la dissolution soit par la salive, soit par le suc gastrique. L'exposition est dépendante de phénomènes d'usure.

En effet, les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans sont réglementés de telle sorte qu'ils ne devraient pas contenir de petites pièces détachables pouvant présenter un risque d'étouffement. Ces pièces ne devraient donc pas être accessibles et être ingérées directement. De plus, les jouets liquides ou constitués de matière friable, présentant une couche de peinture ou des fibres textiles qui peuvent être facilement grattées et avalées, ne sont pas pris en compte dans la définition des jouets retenus. Ainsi, l'ingestion directe d'une partie du jouet n'a pas été prise en compte.

Le CES rappelle qu'il aurait été possible de considérer d'autres scénarios. Le rapport du RIVM (2008) propose 6 scénarios d'exposition permettant de couvrir toutes les voies d'exposition aux produits chimiques dans les jouets au moyen d'un arbre de sélection (Figure 1) : l'ingestion directe, la mise en bouche, l'inhalation par évaporation, l'inhalation de poussières ou par pulvérisation et le contact cutané.

Compte tenu des catégories de jouets en matière plastique concernées par cette ERS, l'exposition liée à **l'émission de poussières ou de substances chimiques par pulvérisation** a été écartée.

5.5.2 Sélection des variables d'exposition

Les variables d'exposition considérées dans le cadre de ces travaux sont : la durée d'exposition journalière en lien avec la durée de mise en bouche des jouets, la quantité de substance qui migre à partir du jouet dans la salive, la surface des jouets mise en bouche par l'enfant et le poids corporel de l'enfant.

5.5.2.1 Durée de mise en bouche

Plusieurs études ont été publiées afin de décrire le comportement de mise en bouche chez les enfants de 0 à 36 mois (Juberg *et al.*, 2001, Smith et Norris, 2002 ; Groot *et al.*, 1998 ; RIVM, 2002) (annexe 15). Ces études se sont appuyées sur des observations directes par les parents ou des observateurs ou par des observations indirectes à partir de vidéos. Elles confirment que pour les enfants de 0 à 36 mois la mise en bouche de jouets peut être considérée comme quotidienne. Les études mettent en évidence l'existence de ce comportement dès le premier mois de la vie, bien que les durées de mise en bouche estimées ou observées soient variables d'une étude à l'autre, notamment pour les enfants de moins de 3 mois (tranche d'âge pour laquelle cette durée semble par ailleurs la plus faible).

De façon générale, une variabilité des résultats de l'ordre d'un facteur 5 est observée suivant l'étude. Cette variabilité s'explique notamment par l'hétérogénéité des objets étudiés, la répartition de classes d'âge ainsi que de la méthode d'estimation du temps de mise en bouche : certaines études analysent la fréquence d'occurrence associée à une durée - pouvant correspondre au temps d'éveil de l'enfant ou au temps passé en contact d'un jouet- tandis que d'autres estiment directement la durée d'exposition. De plus, le contact objet-

bouche chez l'enfant est fréquent et irrégulier rendant difficile l'interprétation des résultats, quelle que soit la méthode utilisée (CEN, 2015). Le Tableau 39 recense les données moyennes de mise en bouche par minute et par jour estimées dans les différentes études investiguées.

Tableau 39 : Récapitulatif des données moyennes de mise en bouche (min/jour)

| Classe d'âge (mois) | Jouets en plastique | Jouets en plastique (*) | Hors sucettes (*) | Jouets en plastique hors sucette et anneaux de dentition | Jouets destinés à la mise en bouche | Autres jouets | Jouet en plastique |
|---------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|--|-------------------------------------|---------------|--------------------|
| Source | Smith et Norris, 2002 | Juberg et al., 2001 | Juberg et al., 2001 | Groot et al., 1998 | RIVM, 2002 | RIVM, 2002 | CEN, 2015 |
| 1-3 | 0,2 | 17 | 36 | | | | 56 |
| 3-6 | 28,3 | | | 11,3 | 11 | 27 | |
| 6-9 | 39,2 | | | 22,1 | 21 | 63 | |
| 9-12 | 23,1 | | | 3,6 | 0 | 9 | |
| 12-15 | 15,3 | 2 | | 1,1 | 0 | 3 | 17,1 |
| 15-18 | 16,6 | | | | | | |
| 18-21 | 11,1 | | | | | | |
| 21-24 | 15,8 | | | | | | |
| 2 ans | 12,4 | | | | | | |
| 3 ans | 11,6 | | | | | | |

(*) Dans les travaux de Juberg et al. (2001), les valeurs moyennes de mise en bouche ont été calculées de 2 façons distinctes 1/ en excluant les valeurs à 0, c'est-à-dire en excluant les enfants qui ne mettent pas d'objet à la bouche ; 2/ en intégrant les valeurs à 0. Seuls ces derniers sont présentés ici.

Parmi les différentes études, les données de mise en bouche extraites du rapport du CEN (CEN, 2015) ont été retenues pour l'évaluation des expositions en raison de sa robustesse. Cette étude porte en effet, sur l'observation d'un grand nombre d'enfants (245) et une bonne qualité des observations qui cumulent un grand nombre d'heures d'observation (511, 4 heures) et différents types d'observations et d'observateurs. Cette étude présente par ailleurs, l'avantage d'être récente.

Concernant les résultats de l'étude, le temps de mise en bouche est rapporté au temps de contact d'un jouet, alors que dans les autres études, le temps de mise en bouche est rapporté plus largement au temps d'éveil de l'enfant, intégrant ainsi la mise en bouche de divers objets et/ou doigts. Si les durées de mise en bouche ont été observées et chronométrées, en revanche, le temps passé avec un jouet par jour est quant à lui évalué sur la base du jugement des observateurs. Le temps passé avec un jouet est évalué d'une part pour les jours « travaillés » c'est-à-dire lorsque les parents travaillent, et d'autre part pour les jours « non travaillés ». Un maximum de temps de mise en bouche très supérieurs aux autres études est observé, mais les auteurs précisent que le temps moyen de mise en bouche est comparable aux données de Juberg et al. (2001) tout âge et objet confondus.

Enfin, les valeurs nulles correspondant à l'absence de mise en bouche sont prises en compte dans l'estimation des durées.

L'absence de mise en bouche chez certains enfants a été aussi mise en évidence dans les études de Greene (2002) et Juberg *et al.* (2001).

Le calcul des durées de mise en bouche journalière (min/j) s'appuie donc sur le rapport technique du CEN (2015) et correspond donc au [Rapport de temps passé par un enfant à mettre un jouet à la bouche sur le temps total d'observation (sans unité)] x [Temps disponible par jour en contact avec un jouet (min/j)].

Une approche probabiliste a été appliquée pour ce paramètre afin de prendre en compte la variabilité des données.

Les données sont issues du rapport technique du CEN (2015). Ces travaux ont également permis de comparer les différences de comportement en fonction des types de jouets. Il ressort notamment que :

- La fréquence et la durée de contact est significativement plus élevée lorsqu'il s'agit de jouets destinés à être mis en bouche.
- Le temps passé à porter un objet à la bouche est significativement plus élevé pour la catégorie de jouets destinés à être « regardés, agrippés ou pressés ou mâchés » et pour la catégorie « jeux de bain ».

5.5.2.2 Surface de jouet mise en bouche

Il s'agit de la surface du jouet qui peut être mise à la bouche en une seule fois. La surface de mise en bouche varie en fonction de l'âge de l'enfant, elle est fonction du volume de la cavité buccale et de l'ouverture buccale. Elle peut également être variable selon le type de jouet, ainsi le RIVM (RIVM, 2008) recommande de considérer les jouets au cas par cas.

Il n'existe pas d'étude visant à caractériser ce paramètre de façon expérimentale. Un rapport du RIVM (1998) utilise la valeur de 10 cm² pour estimer cette surface, cette valeur s'appuie sur les travaux de Könemann (1998, cité dans RIVM 1998) qui a mené une étude chez des adultes volontaires pour déterminer la migration de DINP dans la salive à partir d'échantillon de PVC. Dans cette étude, des disques de 10 cm² et de 2 à 4 mm d'épaisseur ont été utilisés. Les auteurs ont utilisé du PVC industriel ainsi qu'un échantillon de jouet en forme de main. Sur le jouet considéré, les 10 cm² représentaient le bout d'un doigt, néanmoins il n'y a pas de justification précise du choix de la surface. Dans le rapport de 2008, le choix de 10 cm² est estimé représentatif de 3 ou 4 doigts selon l'âge de l'enfant (RIVM 2008).

Tableau 40 : surface moyenne d'un doigt (calculée) et surface mise en bouche lors du contact main bouche (estimée) (RIVM, 2008)

| Classe d'âge | | Surface moyenne calculée pour 1 doigt (cm ²) | Surface moyenne estimée 1 doigt (cm ²) | Surface par défaut en contact avec la bouche lors du contact main-bouche (cm ²) |
|-------------------------------------|---------------|--|--|---|
| Par défaut (estimation personnelle) | 0,25 à 0,5 an | Non déterminée | 2,5 | 5 |
| | 0,5 à 1 an | Non déterminée | 2,5 | 5 |
| HESI, 2004 cité dans RIVM 2008 | 1 an à 2 ans | 2,93 | 3,0 | 6 |

Le tableau ci-dessous indique la surface moyenne d'une main selon l'Exposure Factor Handbook de l'US EPA (2009).

Tableau 41 : Surface moyenne des mains (cm²) (US EPA, 2009)

| Classe d'âge | Surface Moyenne des mains (cm ²) |
|-----------------|--|
| 0 - 1 mois | 150 |
| 1 mois - 3 mois | 170 |
| 3 mois – 6 mois | 200 |
| 6 mois – 1 an | 240 |
| 1 an – 2 ans | 300 |
| 2 – 3 ans | 320 |

En l'absence de données plus robustes sur ce paramètre, la surface de contact retenue est de 10 cm², quelle que soit la classe d'âge. Cette valeur correspond à une surface standard de test. Il n'existe pas de donnée plus pertinente. Cette surface semble toutefois cohérente par rapport à la taille attendue des objets mis en bouche.

Pour l'évaluation des risques sanitaires, cette valeur déterministe a été retenue, il est à noter que la DJE estimée est directement proportionnelle à cette valeur.

5.5.2.3 Poids corporel

Les données de poids sont issues de l'enquête BEBE-SFAE de 2013 sur les comportements et la consommation alimentaire des enfants de France métropolitaine, âgés de 0 à 36 mois. Cette enquête a été réalisée sur le terrain par la TNS-SOFRES pour le compte du Syndicat Français des Aliments de l'Enfance. Le recueil des données de consommation a été effectué auprès de 1 188 mères d'enfants âgés de 15 jours à 36 mois supposés constituer un échantillon représentatif de la population française³⁶. La mesure du poids a été réalisée par

³⁶ Hors population en très grande précarité, sur les critères : âge, sexe du bébé, activité de la maman, catégorie socio-professionnelle et région/agglomération de la famille

l'enquêteur au domicile de l'enfant à l'aide d'un pèse-personne ou d'une donnée de pesée récente (Tableau 42).

Tableau 42 : Poids corporels français déclarés (filles et garçons) – 0 – 36 mois (SFAE, 2013)³⁷

| Catégorie d'âges (ans) | Poids corporel (kg) | | | | | | |
|------------------------|---------------------|-----|------|------|------|------|------|
| | Min | Q.5 | Q.25 | Q.50 | Q.75 | Q.95 | Max |
| 0 -1 an | 2,6 | 4,1 | 5,6 | 7,5 | 8,8 | 10,3 | 11,5 |
| 1-2 ans | 8 | 9 | 10,0 | 11,1 | 12,0 | 13,3 | 16 |
| 2-3 ans | 9,88 | 11 | 12,0 | 13,2 | 15 | 17,0 | 20 |

5.5.3 Données sur la migration des substances à partir de jouets

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base d'une recherche *Scopus* pour identifier les articles scientifiques traitant du sujet. Les 5 substances d'intérêt (ATBC, DINCH, DEHTP, TXIB et DOIP) ont été recherchées en priorité. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de publication scientifique sur les données de migration à partir des jouets pour ces 5 substances. Seuls quelques rapports ont été recensés renseignant les données de migration des substances d'intérêt dans des conditions d'exposition par succion/mastication. Les différentes études ne suivent pas systématiquement le même protocole et les données disponibles ne sont pas toujours comparables.

Le RIVM (RIVM, 2009) s'est fondé sur des essais de migration réalisés en 2008 par le VWA³⁸ sur 12 jouets pour réaliser une évaluation des risques sanitaires (Tableau 43). Des disques ont été découpés dans les jouets en plastique et agités pendant 60 min dans de l'eau à 20°C. L'extrait a ensuite été analysé par chromatographie gazeuse couplée à un détecteur UV. Seuls le TXIB, DINCH et DEHTP ont migré dans ce simulant de salive. Les auteurs précisent que la méthode est comparable à celle détaillée par le JRC (2001).

Tableau 43 : Taux de migration dans la salive du TXIB, du DEHTP et du DINCH à partir de jouets en plastique (RIVM, 2009)

| Migration | Moyenne ($\mu\text{g}/\text{min}/10 \text{ cm}^2$) | Maximum ($\mu\text{g}/\text{min}/10 \text{ cm}^2$) |
|-----------|--|--|
| TXIB | 0,87 | 2,25 |
| DINCH | 0,27 | 0,48 |
| DEHTP | 0,41 | 0,86 |

Dans un mémorandum de 2010 pour l'US CPSC, Dreyfus (2010) a réalisé une analyse de la migration vers un simulant de salive de 30 jouets et articles de puériculture en PVC dans

³⁷ Les données de poids corporels présentés dans le tableau sont issues d'une exploitation des données brutes de l'étude de la SFAE.

³⁸ Office néerlandais en charge de la sécurité des aliments et des produits de consommation (Voedsel-en WarenAutoriteit)

l'objectif de réaliser une évaluation des risques sanitaires (Tableau 44). Les tests de migration ont été réalisés selon une adaptation de la méthode du JRC (Simoneau, 2000). Trois disques de chaque échantillon ont été extraits 2 fois dans 50 ml de simulant de salive pendant 30 minutes. Les 2 volumes ont ensuite été extraits dans le cyclohexane et analysés par GC/MS. Les résultats d'analyse des 3 disques ont été sommés et moyennés pour le calcul du taux de migration.

Le taux de migration du DEHTP est le plus faible, avec un maximum de 3,59 µg/min/10 cm².

Les autres plastifiants ont des taux de migration plus élevés, soit entre 0,52 et 7,34 µg/min/10 cm² pour le DINCH ; entre 0,75 et 14,04 µg/min/10 cm² pour l'ATBC et enfin entre 0,90 et 11,3 µg/min/10 cm² pour le TXIB.

Tableau 44 : Taux de migration (µg/min/10 cm²) dans un simulant de salive, résultats issus de Dreyfus (2010) (extrait de US CPSC, 2014)

| | ATBC | DEHTP | DINCH | TXIB |
|------------------------------------|------|-------|-------|------|
| N | 18 | 13 | 11 | 8 |
| Moyenne | 4,4 | 1,4 | 3 | 6,2 |
| Médiane | 2,5 | 1,4 | 2,7 | 1,8 |
| Ecart type | 4,38 | 0,91 | 2,49 | 3,82 |
| Minimum | 0,75 | 0,14 | 0,52 | 0,9 |
| Maximum | 14 | 3,6 | 7,3 | 11,3 |
| 95^{ème} percentile | 14 | 2,7 | 7 | 9,8 |

En 2005, l'Austria Standards Institute a réalisé une étude intitulée « Plasticizers in toys : method validation using toy samples and analysis of toys » dont l'objectif consistait essentiellement à valider la méthode d'analyse des plastifiants dans les jouets. A cette occasion, les auteurs ont réalisé des tests de migration dans l'eau à partir de 20 jouets disponibles sur le marché autrichien. Des disques de 10 cm² de chaque échantillon ont été découpés (l'étude ne précise pas l'épaisseur des disques) et extraits dans de l'eau (100 mL) pendant 3 heures. Par la suite, l'eau a été extraite avec un mélange de solvants organiques (toluène/acétate d'éthyle 95:5 ; v/v) et analysée par GC/MS.

Parmi les 5 substances d'intérêt, seul l'ATBC a été recherché. Les résultats sont exprimés en µg/100 mL d'eau soit µg/3h/10 cm². L'ATBC a été mesuré dans 11 échantillons, les taux de migration varient de 2 à 1340 µg/100 mL d'eau.

Enfin, le CSTEE a rapporté une étude examinant l'extraction d'ATBC à partir de disques en PVC coupés (dont la surface et l'épaisseur n'ont pas été précisées) dans une balle et 2 articles disponibles dans le commerce (jouet canard, bouchon shampoing ; Bestari *et al.*, 2002 citée dans CSTEE, 2004). Dix volontaires (5 hommes et 5 femmes, 18 à 30 ans) ont reçu comme consigne de faire bouger les disques dans leur bouche, appliquer une pression avec la langue ou de mâcher les disques pendant 4 intervalles consécutifs de 15 minutes. La salive a été collectée pour mesurer la quantité d'ATBC.

Les taux de migration moyen étaient de 1,53, 1,75 et 2,19 µg/min respectivement pour la balle, le jouet canard en caoutchouc jaune et un bouchon de shampooing bleu. Le taux de migration le plus élevé est de 10,1 µg d'ATBC/min.

Pour rappel, l'Anses a réalisé des tests de migration sur l'ensemble des 20 jouets testés en migration, les résultats de ces tests sont détaillés en § 4.2.2. Les résultats mettent en évidence le phénomène de migration des substances dans des conditions simulant le comportement de succion d'un enfant. Les résultats de cette étude sont exprimés en µg/min/cm² de matériau. Le Tableau 45 recense les résultats des taux de migration mesurés dans les différentes études de la littérature.

Tableau 45 : Récapitulatif des données de migration disponibles pour le DEHTP, le TXIB, l'ATBC, le DOIP et le DINCH

| Référence | Pays | Taux de migration en µg/min/cm ² | | | | |
|---|----------|---|----------------|---------------------|-------------------|----------------|
| | | ATBC | DINCH | TXIB | DEHTP | DOIP |
| Dreyfus, 2010 | Europe | 0,075 et 1,404 | 0,052 et 0,734 | 0,090 et 1,13 | 0,014 à 0,359 | Non concerné |
| RIVM, 2009 | Pays Bas | Non concerné | 0,027 à 0,048 | 0,087 à 0,225 | 0,041 à 0,086 | Non concerné |
| DGCCRF, 2015, pour l'Anses) | France | 0,0013 à 0,614 | 0,0082 à 0,341 | 0,0013 à 0,335 | 0,0026 à 0,080 | 0,0009 à 0,013 |
| Austria standards institute, 2005 | Autriche | 0,0011 à 0,74 | Non concerné | Non concerné | Non concerné | Non concerné |
| OFI, 2015 pour l'Anses | Europe | <LOD à 0,617 ± 0,28 | Non concerné | <LOD à 0,617 ± 0,28 | <LOD à 0,2 ± 0,15 | Non concerné |
| Non comparable pas de données permettant d'estimer les taux en µg/min/cm² | | | | | | |
| CSTEE, 1999 | Europe | 1,53, 1,75 et 2,19 µg/min | Non concerné | Non concerné | Non concerné | Non concerné |

Concernant le DOIP, les résultats obtenus par le SCL (§ 4.2.2) sont les seules données disponibles. Les catégories de jouets investiguées dans les 3 études sont similaires aux jouets en plastique étudiés dans le cadre de la CRD avec le SCL : poupées, balles, jouets de bain, véhicules, blocs, animaux, etc. Les taux de migration mesurés par le SCL pour le DEHTP, le DINCH, l'ATBC et le TXIB sont comparables aux résultats décrits dans le rapport du RIVM (2009). Les taux de migration mesurés par le SCL pour l'ATBC sont comparables aux résultats décrits dans le rapport de l'Austria Standards Institute (2005). Les valeurs observées par Dreyfus (2010) sont entre 2 et 5 fois supérieures aux valeurs maximales observées par le SCL.

Les résultats des essais de migration réalisés par l'OFI (cf. § 4.2.3) sont comparables aux résultats obtenus lors des différents essais recensés. Pour rappel, les analyses réalisées par l'OFI portent sur de jouets en PVC destinés aux enfants parfois jusqu'à 6 ans.

Au vu du manque de données disponibles, les données du SCL (cf. § 4.2.2) ont été retenues pour le calcul de la dose journalière d'exposition.

Les résultats du SCL ne portent que sur un nombre limité de jouets et par conséquent non représentatifs de l'ensemble des jouets en plastique disponibles sur le marché français. La recherche bibliographique a mis en évidence l'existence de valeurs plus élevées pour les substances d'intérêt, mais ces données issues d'études étrangères n'ont pas été retenues afin de se focaliser sur des données françaises récentes.

Une approche probabiliste a été appliquée pour ce paramètre en tenant compte de l'ensemble des valeurs de migration quelle que soit la catégorie de jouet et en considérant une équiprobabilité pour chaque donnée. Cette approche permet de prendre en compte les incertitudes liées au choix des données de migration.

Lorsque plusieurs répétitions de la mesure du flux ont été réalisées sur un même jouet pour une même substance, le maximum de ces valeurs a été retenu dans une approche raisonnablement protectrice. Si une substance a été préalablement identifiée en composition dans un jouet, les concentrations de la substance dans un échantillon du jouet, inférieures à la limite de détection (LOD) et de quantification (LOQ), ont été prises en compte à hauteur de LOD/2 et LOQ/2 respectivement. **Ainsi l'évaluation des risques qui suit ne porte que sur les jouets pour lesquels les substances d'étude ont été retrouvées dans la composition et/ou en migration.**

Une analyse de sensibilité a été réalisée pour estimer l'impact de ces choix au regard des hypothèses généralement formulées pour l'analyse des polluants dans les aliments : approche Hypothèse Haute vs. Hypothèse Basse (Anses, 2012). Cette analyse de sensibilité ne s'applique qu'au DOIP, au DEHTP et au DINCH pour lesquelles les valeurs de LOD/2 ou LOQ/2 ont été appliquées. Les mesures étant bien supérieures à la LOQ et vu le faible nombre de données censurées, la valeur de la borne supérieure de la distribution n'est pas impactée. La différence entre les 2 approches est jugée négligeable sur les résultats de l'ERS.

5.5.4 Calcul de la DJE

Pour rappel dans le cadre de cette expertise, l'évaluation des expositions repose sur une approche probabiliste visant à déterminer l'exposition des enfants de 0 à 3 ans lors de la mise en bouche spontanée, de jouets en plastique destinés aux enfants de moins de 3 ans, hors articles de puériculture. L'analyse des données disponibles sur le comportement de mise en bouche a mis en évidence que ce comportement peut être considéré comme quotidien chez les enfants de 0 à 36 mois.

Le calcul de la DJE est réalisé pour chaque substance individuellement, le cumul des expositions liées à plusieurs polluants est discuté dans le chapitre sur les limites.

Le calcul de la DJE a été réalisé pour les 3 classes d'âge de 0 à 1 an, de 1 à 2 ans et de 2 à 3 ans en utilisant l'équation ci-dessous.

La dose d'exposition journalière est exprimée comme suit :

$$DJE = \frac{F \times S \times D}{Pc} \quad (1)$$

- DJE : Dose externe d'exposition journalière [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$]
- Pc : Le poids corporel [kg]
- F : Le flux de migration [$\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$]
- S : La surface en contact avec la bouche [cm^2]
- D : La durée du contact [min/j]

Des distributions de probabilités ont été affectées aux paramètres de durées de mises en bouche, de poids corporels et de flux de migration. Les valeurs retenues pour chacun des paramètres ainsi que le détail des hypothèses relatives au choix de modèle de distribution sont présentés dans le Tableau 46.

Dans la formule du calcul de la dose journalière d'exposition, il est présumé que le flux de migration est constant dans le temps. Cette hypothèse a été discutée au regard des travaux menés par le SCL, en 2015 pour l'Anses, qui a observé l'évolution du flux de migration après 10 essais consécutifs de 60 min. Les résultats sont présentés en § 4.2.2. La tendance générale semble montrer une baisse du flux de migration dans le temps, cette observation reste néanmoins faible et variable d'un échantillon à l'autre. Considérant ces éléments, l'absence de prise en compte de l'évolution du flux de migration au cours du temps constitue une surestimation raisonnable.

Pour rappel, si des répétitions de la mesure du flux ont été réalisées sur un même jouet pour une même substance, la valeur maximum mesurée a été retenue dans une approche raisonnablement protectrice.

Le modèle sélectionné pour le calcul de la DJE ne tient pas compte de l'évolution potentielle de la migration au cours du temps dû au vieillissement des jouets. Rien ne permet actuellement de dire que le vieillissement des jouets engendre une migration plus importante. Cet aspect n'a pas été évalué dans le cadre de la CRD avec le SCL. Les résultats de l'ERS sont donc fondés sur les données de migration obtenues sur des jouets neufs. Ces différents facteurs retenus dans la modélisation des expositions engendrent une incertitude résiduelle :

Tableau 46 : Données de migration pour l'évaluation des expositions - Campagne d'essais SCL pour l'Anses (2015)

| Flux Maximum ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$) | TXIB | ATBC | DEHTP | DOIP | DINCH | Âges selon fabricants | Distribution |
|---|-------|-------|--------|--------|-------|-----------------------|---|
| Poupées | 0,212 | | | | 0,056 | NR | Probabiliste Détermination des quantiles à partir des données observées pas d'extrapolation des valeurs extrêmes Distribution fondée sur une extrapolation linéaire des quantiles |
| | 0,004 | | | | | 6 mois + | |
| | 0,335 | | 0,005 | | | 2 ans + | |
| | 0,001 | | 0,006 | | | NR | |
| | 0,007 | | 0,020 | | 0,446 | 12 mois + | |
| | 0,008 | | 0,013 | | 0,002 | NR | |
| | 0,011 | | 0,012 | | | NR | |
| | 0,007 | | 0,010 | | 0,002 | NR | |
| 0,013 | | 0,012 | | | NR | | |
| Jeux de ballon | 0,002 | | 0,0004 | | | 18 mois + | |
| Jeux de quilles | 0,002 | | 0,003 | | | 12 mois + | |
| Véhicules | 0,107 | 0,353 | | | | NR | |
| Figurines (animaux) | 0,001 | | | | | NR | |
| Jeux de bain | 0,127 | 0,615 | | | 0,008 | 10 mois + | |
| | 0,004 | | 0,005 | | | NR | |
| | 0,002 | | 0,008 | 0,0004 | | NR | |
| | 0,007 | | 0,081 | 0,001 | | NR | |
| | 0,033 | 0,332 | | | 0,262 | NR | |
| | 0,028 | 0,314 | | | 0,211 | NR | |
| | 0,014 | 0,001 | | | 0,341 | NR | |

NR : non renseigné

Tableau 47 : Autres données pour l'évaluation des expositions

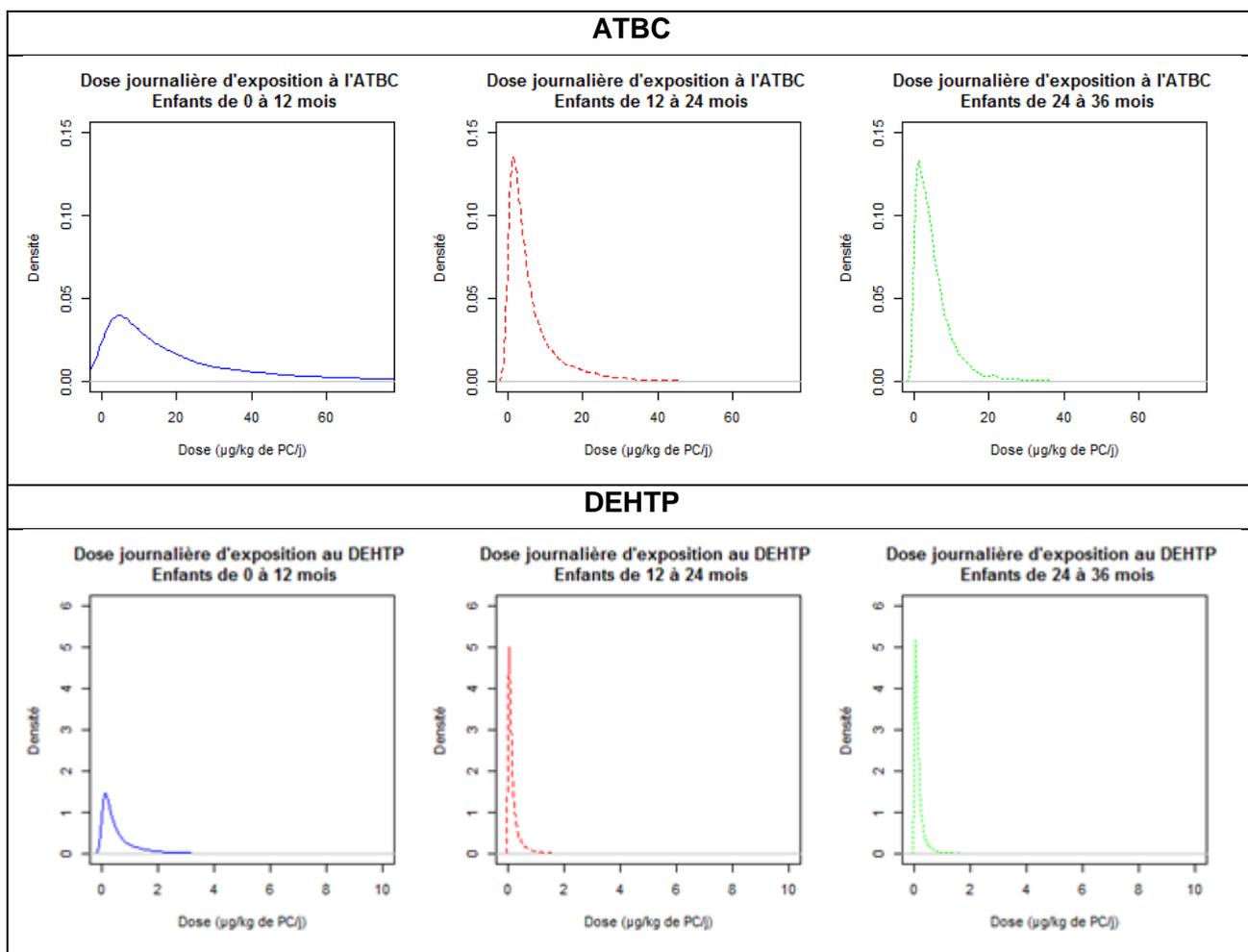
| Classe d'âge (ans) | Surface (cm ²) | Poids (kg) | | | | | | | Durée de mise en bouche (scénario 2) min/j | | | | | | |
|--------------------|--|--|-----|------|------|------|------|------|---|------|-------|-------|-------|--------|--------|
| | | | | | | | | | Jouets en plastique | | | | | | |
| | | Min | Q.5 | Q.25 | Q.50 | Q.75 | Q.95 | Max | Min | Q.5 | Q.25 | Q.50 | Q.75 | Q.95 | Max |
| 0-1 an | 10 | 2,6 | 4,1 | 5,6 | 7,5 | 8,8 | 10,3 | 11,5 | 0 | 2,62 | 12,91 | 30,12 | 62,90 | 160,73 | 432,16 |
| 1-2 ans | | 8 | 9 | 10,0 | 11,1 | 12,0 | 13,3 | 16 | 0 | 1,32 | 6,00 | 12,54 | 26,37 | 69,18 | 280,11 |
| 2-3 ans | | 9,88 | 11 | 12,0 | 13,2 | 15 | 17,0 | 20 | 0 | 1,57 | 7,61 | 15,75 | 28,16 | 59,66 | 280,09 |
| Distribution | Déterministe Pas de distinction des classes d'âge | Extrapolation linéaire à partir des données de percentiles existants eux-mêmes basés sur des valeurs observées | | | | | | | Extrapolation linéaire à partir des données de percentiles existants eux-mêmes basé sur des valeurs observées. Distribution déterminée à partir des données de distribution = rapport de temps passé à porter un objet à la bouche par rapport au temps total d'observation x le temps passé au contact d'un jouet. Hypothèse : médiane assimilée à la moyenne | | | | | | |
| Source | European Committee for Standardization | SFAE, 2013 | | | | | | | Calculées à partir du scénario 2 du rapport technique du CEN (CEN, 2015) | | | | | | |

5.5.5 Résultats de calcul des DJE

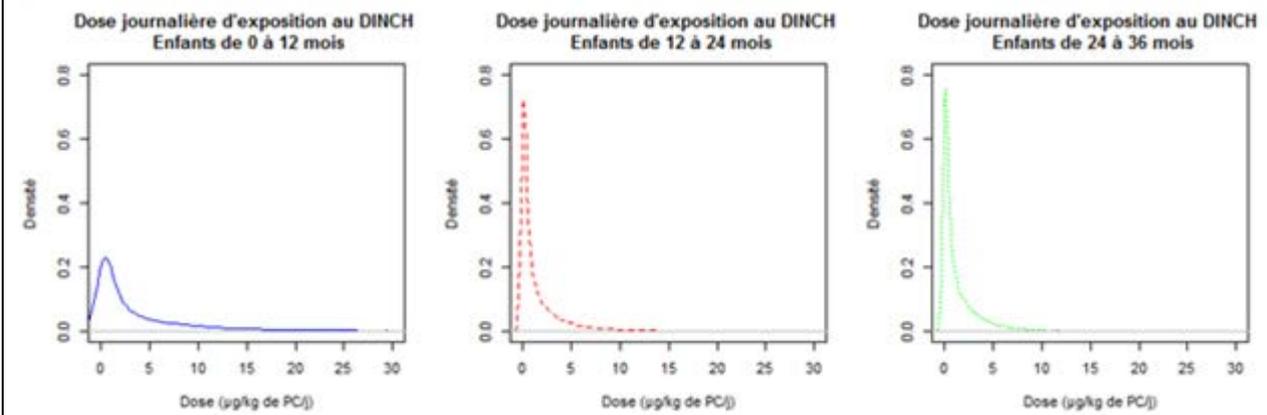
La distribution des doses journalières d'exposition ou DJE (en mg/kg pc/j) calculées selon l'approche probabiliste en fonction des 3 différentes classes d'âges (0-12 mois, 1 -2 ans et 2-3 ans), sont présentées ci-après sous la forme d'histogrammes de densité. Les résultats des différents percentiles sont présentés dans les tableaux suivants les histogrammes.

Les histogrammes schématisent la probabilité pour un individu d'être exposé aux différentes valeurs de DJE (en abscisse). L'intensité du pic ne présume pas de l'intensité de la dose mais de sa probabilité. En revanche, l'étalement de la courbe vers des valeurs plus élevées de DJE pour les 0-12 mois, montre que cette population est exposée à une gamme de doses plus large que les classes d'âge 1 - 2 ans et 2 - 3 ans et surtout à des doses plus élevées.

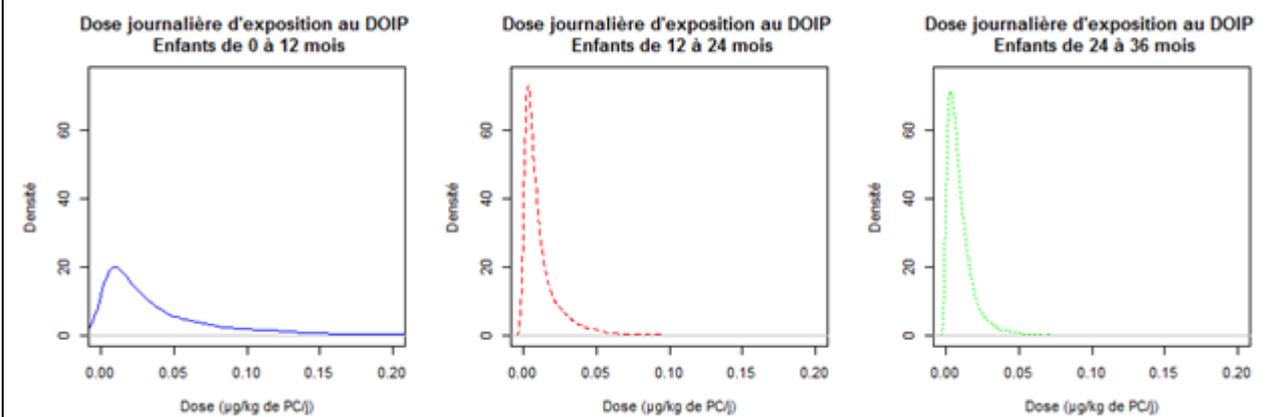
Tableau 48 : Résultats de la DJE (en µg/kg pc/j) illustrés sous la forme d'histogrammes de densité de fréquence : tous jouets confondus - 3 classes d'âge



DINCH



DOIP



TXIB

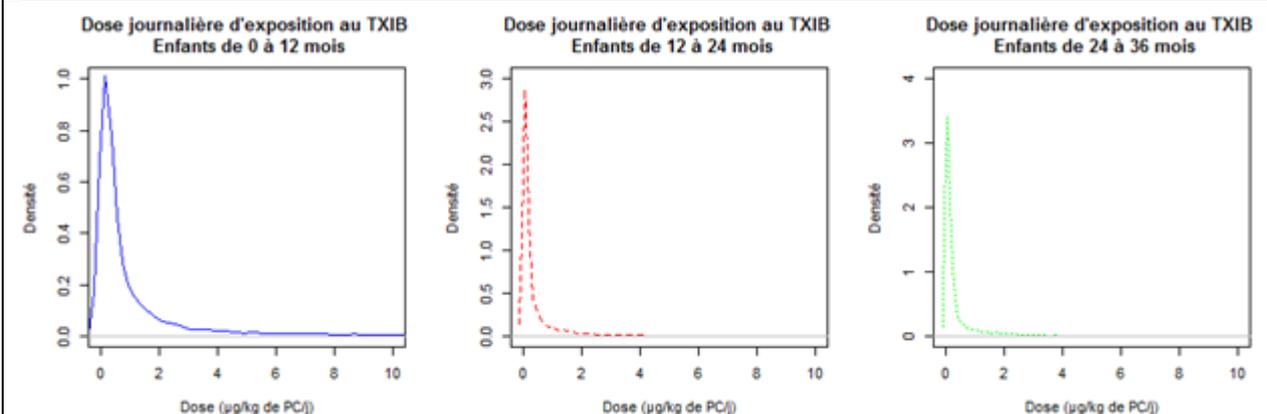


Tableau 49 : Résultats de la DJE (en µg/kg pc/j) tous jouets confondus - 3 classes

| | Classe d'âge | 0-1 an | 1-2 ans | 2-3 ans |
|-------|------------------------------|--------|---------|---------|
| ATBC | médiane | 12,9 | 3,75 | 3,79 |
| | 95 ^{ème} percentile | 74,6 | 22,5 | 15,73 |
| DEHTP | médiane | 0,34 | 0,10 | 0,09 |
| | 95 ^{ème} percentile | 2,43 | 0,81 | 0,61 |
| DINCH | médiane | 1,64 | 0,50 | 0,50 |
| | 95 ^{ème} percentile | 25,2 | 8,48 | 6,12 |
| DOIP | médiane | 0,03 | 0,01 | 0,01 |
| | 95 ^{ème} percentile | 0,16 | 0,04 | 0,03 |
| TXIB | médiane | 0,37 | 0,1 | 0,1 |
| | 95 ^{ème} percentile | 9,42 | 3,27 | 2,62 |

Tous types de jouets confondus, les doses journalières d'exposition les plus élevées concernent l'ATBC : 0-1 an (médiane : 12,9 µg/kg pc/j ; p95 : 74,6 µg/kg pc/j) ; 1-2 ans (médiane : 3,75 µg/kg pc/j ; P95 : 22,5 µg/kg pc/j) et 2- 3 ans (médiane : 3,79 µg/kg pc/j ; max : 15,73 µg/kg pc/j).

Les DJE du TXIB, du DINCH et du DEHTP sont proches, et inférieures d'un facteur 10 à l'ATBC, et les valeurs les plus faibles correspondent au DOIP.

Chez l'enfant entre 1-2 ans et 2-3 ans, les résultats montrent des expositions globalement similaires, et plus faibles que pour les 0-1 an qui s'explique assez logiquement par les différences de temps de mise en bouche généralement plus élevé pour cette dernière catégorie d'âge.

Les résultats de l'évaluation des expositions en fonction des types de jouets (poupons et jeux de bain) ne mettent pas en évidence de spécificité liée à la catégorie de jouets. Les résultats sont présentés en annexe 16.

5.6 Caractérisation des risques

5.6.1 Démarche de caractérisation des risques

Elle permet de quantifier le risque attendu dans une population compte tenu de son exposition et de la toxicité de la substance mise en cause. La caractérisation des risques, phase finale de l'EQRS, consiste à calculer le niveau de risques attendu en fonction du type d'effet retenus : le quotient de danger (QD) pour les substances présentant un seuil de dose.

Dans le cadre de l'expertise, seuls des effets à seuil ont été retenus lors de l'étape de caractérisation des dangers. Le niveau de risque est alors exprimé par le QD qui est le rapport entre la dose journalière d'exposition et la VTR appropriée. La valeur de la DJE est le percentile 95

de la distribution de valeurs de dose journalière d'exposition. La valeur numérique de ce rapport permet de savoir si la dose reçue, dépasse ou non la VTR :

- $QD = DJE/VTR$ (2)

Le résultat du calcul de QD s'interprète comme suit : un QD supérieur à 1 signifie que l'effet toxique peut se déclarer, sans qu'il soit possible d'en prédire la probabilité de survenue, alors qu'un QD inférieur à 1 signifie qu'aucun effet toxique n'est théoriquement attendu dans la population exposée.

Il convient toutefois de noter que la caractérisation des dangers pour le TXIB, n'a pas permis d'aboutir à la sélection d'une VTR. En vue d'évaluer les risques sanitaires en l'absence de valeur toxicologique de référence (VTR) disponible pour le TXIB, la démarche retenue consiste au préalable à retenir une marge d'exposition de référence (MOEref ou « *reference margin of exposure* », sans unité). La MOEref représente une marge d'exposition minimale chez l'Homme par rapport à une dose critique obtenue expérimentalement (ex : NOAEL, LOAEL ou BMD chez l'animal).

La MOEref est ensuite comparée à une marge d'exposition (MOE) calculée selon le rapport de la dose sans effet adverse observée chez l'animal sur la valeur de la dose journalière d'exposition et correspondant à la valeur du percentile 95 de la distribution de dose journalière d'exposition :

- $MOE = NOAEL/DJE$ (3)

Lorsque $MOEref/MOE < 1$ il est possible d'exclure la possibilité d'apparition d'effet sanitaire néfaste en comparant une marge d'exposition de référence prédictive de l'absence d'effet à une probabilité d'occurrence de marges d'exposition calculées.

La MOEref correspond au produit des facteurs d'incertitudes, soit :

- $MOEref = UFA \times UFH \times UFL/B \times UFs \times UFD$ (4)

Les facteurs d'incertitudes reflètent l'incertitude scientifique existante liée à la transposition inter-espèces et interindividuelle ou à la transposition d'une situation d'exposition à une autre. Ils reflètent également l'état des connaissances scientifiques au moment de la construction de la MOEref (Afsset, 2010). Les différents facteurs d'incertitude proposés dans la littérature sont présentés dans le Tableau 50.

Tableau 50 : Facteurs d'incertitudes proposés dans la littérature (Afsset, 2010)

| Facteur d'incertitude (UF) | Interprétation des UF |
|----------------------------|---|
| UF _A | Variabilité inter-espèces (toxicocinétique/toxicodynamie) |
| UF _H | Variabilité intra-espèce (toxicocinétique/toxicodynamie) |
| UF _{L/B} | LOAEL à NOAEL / Utilisation d'une BMD |
| UF _S | Subchronique à chronique |
| UF _D | Suffisance des données (en qualité et en quantité) |
| | Sévérité de l'effet |

Pour le TXIB, les facteurs d'incertitude suivants ont été retenus :

- Un facteur d'incertitude inter-espèces (UF_A) de 10 pour tenir compte des différences de toxicocinétique et de toxicodynamie entre l'animal et l'Homme, dans le cas d'une étude réalisée chez l'animal ;
- Un facteur d'incertitude intra-espèce (UF_H) pour tenir compte des différences de toxicocinétique et de toxicodynamie au sein de l'espèce humaine. Pour la population générale, un UF_H de 10 est retenu par défaut pour tenir compte des populations sensibles et vulnérables.
- Un facteur d'incertitude pour passer d'une exposition subchronique à chronique (UF_S) de 3. Dans l'étude clé, les mâles ont été exposés 44 jours, 14 jours avant accouplement puis 30 jours.
- Un facteur d'incertitude pour prendre en compte le manque de données (UF_D). Les données disponibles sont limitées. Aucune étude de toxicité chronique n'est disponible. Pour les effets sur la reproduction, seules 2 études de screening sont disponibles dont une mettant en évidence une toxicité sur la reproduction à une forte dose et des possibles modifications de paramètres spermatiques à faibles doses. Une étude sur le développement prénatal est disponible et a montré des variations squelettiques. Cependant, malgré ces limites, aucun UF_D n'est préconisé car les effets observés apparaissent à des doses très supérieures au NOAEL retenu.

Il convient de rappeler que la détermination d'une marge d'exposition de référence ne se substitue pas à la notion d'acceptabilité du risque qui relève du gestionnaire de risque.

En l'absence de données permettant de caractériser le danger de cette substance, le DOIP n'a pas fait l'objet d'une caractérisation des risques sanitaires.

5.6.2 Calcul des risques sanitaires

Sur la base des expositions et dangers caractérisés précédemment, les risques pour le DINCH, le DEHTP, l'ATBC et le TXIB sont présentés ci-après.

• **Calcul du QD pour les substances : DINCH, DEHTP et ATBC :**

Les résultats de l'évaluation des expositions (calculs de la DJE) sont ici présentés sous forme des fonctions de répartition (FDR).

La valeur correspondant au 95^{ème} percentile est entourée en rouge.

Sur l'exemple de l'ATBC, le 95^{ème} percentile pour les classes d'âge 0-1 an ; 1 an- 2 ans et 2- 3 ans sont respectivement d'environ 75, 22 et 15 µg/kg pc/j.

Pour rappel, un QD inférieur à 1 signifie qu'aucun effet toxique n'est théoriquement attendu dans la population exposée.

Le calcul du quotient de danger (QD) qui correspond au rapport entre le 95^{ème} percentile de la DJE et la NOAEL de l'ATBC (Tableau 51), met en évidence l'absence de risque sanitaire pour le scénario d'exposition prévu quelle que soit la population.

Tableau 51 : Résultats de l'ERS pour l'ATBC

| Substance | Effet critique Étude source | VR |
|---|--|--------------------------------|
| ATBC | Toxicité générale (effet modéré sur poids corporel et quelques paramètres biochimiques) Chase et Willoughby, 2002; Robbins, 1994 (2G) | VTR = 1 000 µg/kg/j |
| Résultats de la DJE exprimées en fonction de répartition (FDR) selon les différentes hypothèses | | |
| Tous types de jouets | | |
| | | |

Tableau 52 : Résultats du calcul du QD pour l'ATBC

| ATBC | QD = DJE/VTR | |
|-------------------|--------------|---|
| | Classe d'âge | QD calculé à partir du 95 ^{ème} percentile de la DJE |
| TOUT JOUET | 0-1 an | 0,075 |
| | 1-2 ans | 0,023 |
| | 2-3 ans | 0,016 |

Toutes les valeurs de QD sont inférieures à 1, signifie qu'aucun effet toxique n'est théoriquement attendu dans la population exposée selon les hypothèses formulées dans le cadre de cette expertise (Tableau 53).

Tableau 53 : Résultats de l'ERS pour le DEHTP

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| Substance | Effet critique | VR |
| DEHTP | Effets sur la rétine et les fosses nasales | TDI = 1000 µg/kg pc/j |
| Résultats de la DJE exprimées en fonction de répartition (FDR) selon les différentes hypothèses | | |
| Tous types de jouets | | |
| | | |

Tableau 54 : Résultats du calcul du QD pour le DEHTP

| | | |
|-------------------|---------------------|---|
| DEHTP | QD = DJE/VTR | |
| | Classe d'âge | QD calculé à partir du 95^{ème} percentile de la DJE |
| TOUT JOUET | 0-1 an | 0,002 |
| | 1-2 ans | 0,0008 |
| | 2-3 ans | 0,0006 |

Tableau 55 : Résultats de l'ERS pour le DINCH

| Substance | Effet critique | VR |
|-----------|-----------------|---------------------------------|
| DINCH | Toxicité rénale | TDI = 400 µg/kg pc/j |

Résultats de la DJE exprimés en fonction de répartition (FDR) selon les différentes hypothèses

Tous types de jouets

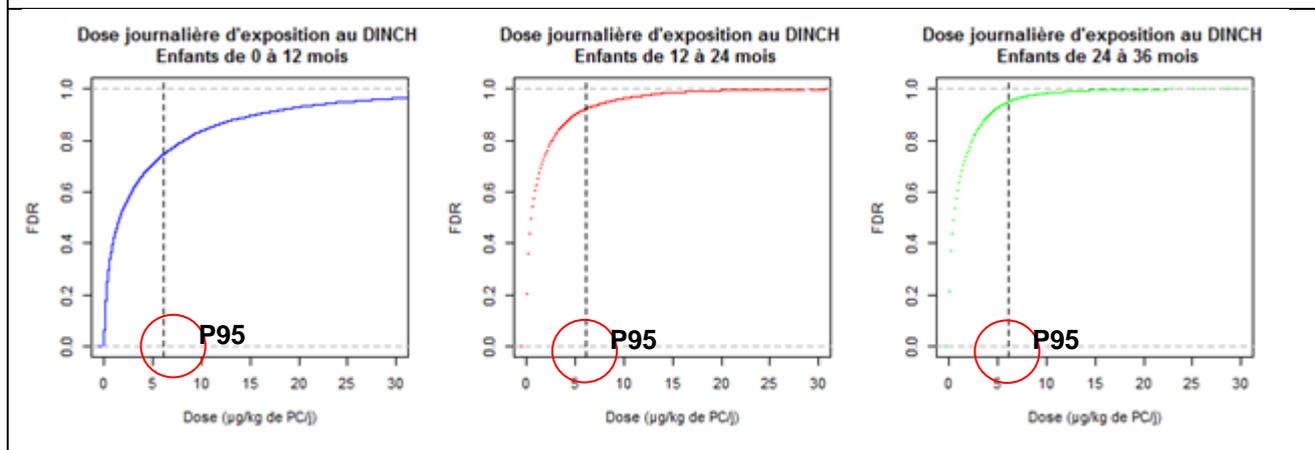


Tableau 56 : Résultats du calcul du QD pour le DINCH

| DINCH | QD = DJE/VTR | |
|-------------------|--------------|---|
| | Classe d'âge | QD calculé à partir du 95 ^{ème} percentile de la DJE |
| TOUT JOUET | 0-1 an | 0,042 |
| | 1-2 ans | 0,021 |
| | 2-3 ans | 0,015 |

Pour le DINCH et le DEHTP, les résultats de la caractérisation des risques conduisent aux mêmes constats que pour l'ATBC, l'ensemble des calculs de quotient de dangers sont inférieurs à 1 et aucun effet toxique n'est théoriquement attendu dans la population exposée selon les hypothèses formulées dans le cadre de cette expertise.

▪ **Calcul de la marge d'exposition de référence pour le TXIB**

Les résultats de la caractérisation des risques sont présentés sous forme d'une fonction de répartition (FDR) de la valeur de la MOE, c'est-à-dire, le rapport entre la NOAEL du TXIB et des DJE estimées selon l'approche probabiliste.

L'estimation des risques selon la démarche des marges d'exposition vise à rapporter la valeur de la MOERef et du 95^{ème} percentile de la MOE. Pour rappel, lorsque MOERef/ MOE < 1 il est possible d'exclure la possibilité d'apparition d'effet sanitaire néfaste.

Sur la fonction de répartition présentée ci-dessous, le 95^{ème} percentile de la MOE est indiqué par les pointillés tandis que la MOERef est de 300.

Les résultats présentés dans le Tableau 54 permettent de conclure à l'absence d'apparition d'effet néfaste sur la santé pour le scénario retenu et quelle que soit la population considérée.

Tableau 57 : Résultats de l'ERS pour le TXIB

| Substance | MOEref | NOAEL |
|-----------|---|--|
| TXIB | 300 UF _A = 10 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 1 | Pool d'effets hépatiques Japan MHLW, 1993 30 mg/kg/j |

Résultats de la MOE exprimées en fonction de répartition (FDR) selon les différentes hypothèses

Tous types de jouets

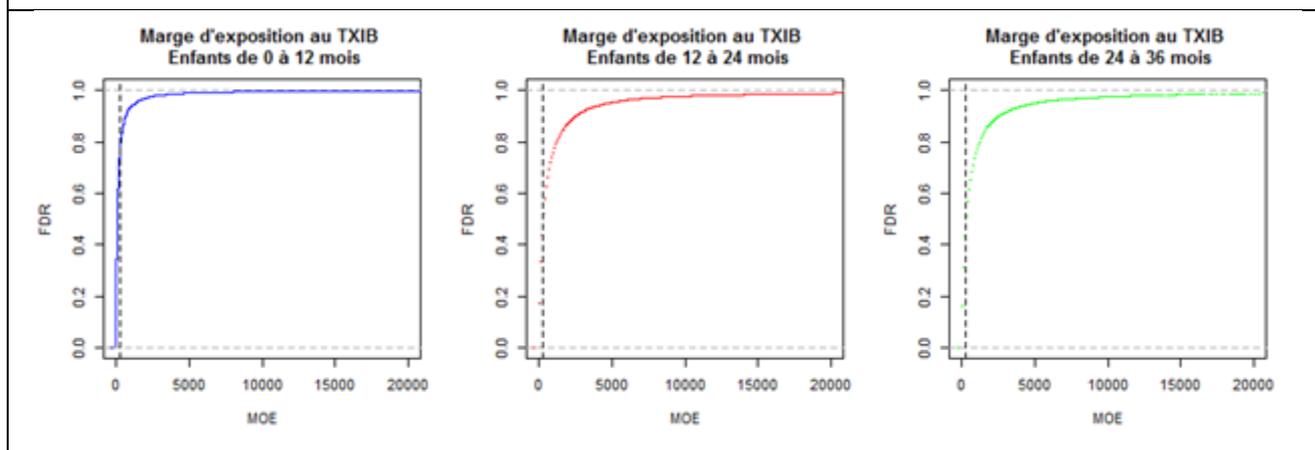


Tableau 58 : Résultats du calcul de la MOEref/MOE pour le TXIB

| | MOEref/MOE | |
|-------------------|------------|------------------------------|
| | Tout jouet | 95 ^{ème} percentile |
| TOUT JOUET | 0-1 an | 0,09 |
| | 1-2 ans | 0,033 |
| | 2-3 ans | 0,026 |

Pour le TXIB, l'ensemble des résultats est inférieur à 1, ce qui signifie que l'apparition d'effet sanitaire néfaste peut être exclue selon les hypothèses considérées dans l'expertise.

Il est important de noter que le rapport des marges de sécurité pour les enfants de 0-1 an est proche de 0,1 ; c'est-à-dire que l'exposition est équivalente à 10% de la valeur toxicologique construite pour le TXIB. Ce seuil incite à s'assurer que d'autres sources d'exposition concomitantes n'existent pas, afin de ne pas risquer de dépasser la valeur de référence en additionnant l'ensemble de ces sources (alimentaire, poussières, etc.).

Le CES précise qu'il existe des études mettant en évidence la présence de substituts de phtalates dans l'air intérieur des logements et dans les poussières sédimentées. Fromme *et al.* (2015 et 2016) ont réalisé des mesures de plastifiants dans l'air intérieur et dans les poussières de 63 crèches en Allemagne. Le DINCH et le DEHTP ont été quantifiés dans l'air intérieur et dans les poussières, tandis que l'ATBC a été quantifié dans les poussières. Une autre étude allemande

(Nagorka *et al.*, 2011) fait également référence à la présence de DINCH et de DEHTP dans les poussières de logements. Par ailleurs, plusieurs études japonaise ou finlandaises (Järnström, 2005 ; Takeuchi *et al.*, 2014) ont mis en évidence la présence de TXIB dans l'air des logements.

D'autre part, le CES rappelle l'intérêt de renseigner les expositions *via* d'autres médias en vue d'une ERS agrégée.

Remarque : La grande variabilité de la distribution s'explique majoritairement par le choix de la distribution de la variable "durée de mise en bouche" notamment pour la classe d'âge 0-1 an.

5.6.3 Discussion sur les effets cumulés

Afin de considérer les effets cumulés potentiels des différentes substances, une recherche d'un effet commun aux substances étudiées a été réalisée. Les 4 substances présentaient toutes des effets au niveau hépatique (Tableau 59). Cependant, des doutes importants existaient sur le caractère néfaste des effets hépatiques observés, en particulier pour le TXIB. D'autre part, comme les 4 substances n'ont pas été retrouvées simultanément dans les jouets testés, l'évaluation des effets « cocktails » ou effets cumulés potentiels des différentes substances n'a pas été réalisée.

Tableau 59 : Synthèse des effets observés chez l'animal suite à une exposition chronique pour les substances étudiées

| Effet | ATBC | DINCH | TXIB | DEHTP |
|-------------------------------|--|--|--|---------------------|
| Poids corporel | Effet observé | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé | Effet observé |
| Foie | Effet observé Effets adaptatifs mentionnés par les industriels – réserve de l'Anses | Effet observé Effets adaptatifs mentionnés par les industriels et conclusion du NICNAS – réserve de l'Anses | Effet observé Effets adaptatifs ? - Doute sur l'adversité de l'effet +++ | Effet observé |
| Reins | Effet observé | Effet observé | Effet observé | Pas d'effet observé |
| Thyroïde | Pas d'effet observé | Effet observé | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé |
| Reproduction et développement | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé | Effet observé | Pas d'effet observé |
| Hématologique | Effet observé | Effet observé | Pas d'effet observé | Effet observé |
| Effets oculaires | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé | Effet observé |
| Effets sur les fosses nasales | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé | Pas d'effet observé | Effet observé |

6 Analyse des incertitudes et discussion

Afin de pouvoir apprécier les limites de cette évaluation de risques, il est indispensable d'analyser les sources d'incertitudes et les limites associées à la démarche mise en œuvre. L'évaluation quantitative des risques sanitaires de substituts de phtalates a été réalisée selon la démarche en 4 étapes préconisée par le NRC en 1983 (NRC, 1983). Elle repose sur une estimation de l'exposition des enfants de moins de 36 mois aux substituts de phtalates, et une comparaison de ces estimations avec une VTR ou une marge d'exposition. L'incertitude est inhérente au processus d'évaluation des risques, elle est présente aux différentes étapes de l'évaluation des risques : dans l'identification et la caractérisation des dangers et de la relation dose-réponse, dans l'estimation de l'exposition et dans la caractérisation des risques. L'analyse rapportée ici s'intéresse à ces différentes étapes. Elle s'intéresse en particulier aux choix pouvant conduire à une incertitude sur les conclusions en termes de risque. Le tableau ci-dessous liste, de manière structurée, les différentes sources d'incertitudes recensées et classées en différentes catégories :

- Les incertitudes liées au contexte et formulation de la question,
- Les incertitudes liées à l'identification des dangers,
- Les incertitudes liées aux VTR,
- Les incertitudes liées à l'estimation de l'exposition,
- Les incertitudes liées à la caractérisation des risques.

Les principales incertitudes susceptibles d'impacter les résultats de l'ERS seront présentées dans Tableau 58.

Tableau 58 : Sources d'incertitudes et impact sur les résultats de l'évaluation de risques sanitaires des substances retenues dans le cadre des jouets testés

| Source de l'incertitude | Origine | Prise en compte dans l'ERS | Impact estimé sur le risque |
|--|---|--|-----------------------------|
| Contexte et formulation de la question | | | |
| Choix des substances évaluées dans l'évaluation des risques sanitaires (ATBC, DEHTP, DINCH, TXIB, DOIP) | Choix basés sur une analyse de la bibliographie et résultats des mesures | Sans objet | Sans objet |
| Identification des dangers | | | |
| Absence valeur de référence pour le DOIP | Absence de données | ERS du DOIP impossible | Fort |
| Valeurs Toxicologiques de Référence | | | |
| Applicabilité de la VTR pour les enfants 0-3 ans | Hypothèse basée sur les travaux menés à l'agence | Vérification que les études de reprotoxicité ou sur plusieurs générations ont été prises en compte lors de la construction de la VTR | Surestimation du risque |
| Absence de VTR pour le TXIB | Peu de données toxicologiques sont disponibles | Le choix d'une dose critique faible fondée sur un effet qui pourrait être adaptatif. Approche par MOE fondée sur la dérivation d'un NOAEL | Surestimation du risque |
| Estimation de l'exposition | | | |
| Essais de composition et de migration : choix des jouets | Les essais de composition et de migration ont été réalisés sur un nombre limité d'articles avec une représentativité limitée du marché français | Les résultats ont été uniquement obtenus sur les jouets étudiés et les conclusions ont été directement extrapolées à l'ensemble des jouets présents sur le marché. | Inconnu |
| Essais de migration : Choix du protocole | Simulant de salive partiellement représentatif de la salive humaine Absence de prise en compte de la dynamique de succion | Choix du protocole du JRC | Inconnu |
| Evolution de la migration au cours du temps L'ERS ne prend pas en compte l'évolution de la migration au cours du temps | Manque de données sur l'évolution de la migration dans les jouets | La migration dans le temps est représentée par les données de migrations obtenues dans le cadre de l'étude de la CRD | Surestimation |

| Source de l'incertitude | Origine | Prise en compte dans l'ERS | Impact estimé sur le risque |
|---|--|---|---|
| Altération des jouets (vieillessement, altération du matériau) pouvant conduire à une modification des phénomènes de migration | Manque de données et de méthodologie pour évaluer ce phénomène | Négligée | Inconnu |
| Choix de la population : Les enfants de 0 à 5 mois ont été intégrés dans le scénario d'exposition qui s'appuie sur le comportement de mise en bouche spontanée de jouets. Or, il existe des études sur la psychomotricité des enfants qui estiment que le comportement de mise en bouche volontaire apparaît après l'âge de 5 mois. | Hypothèse fondée sur l'existence de données de durée de mise en bouche dès la naissance et la possibilité de mise en bouche « accidentelle » | Approche majorante | Surestimation de l'exposition pour les 0-5 mois |
| Choix du mécanisme d'exposition Migration de substances chimiques par diffusion dans la salive | L'ingestion directe d'une partie du jouet n'a pas été considérée | Sans objet | Sous-estimation L'impact est considéré négligeable |
| Durée de mise en bouche | Difficulté expérimentale | L'étude retenue était celle pour lesquelles les données étaient plus importantes./ La mise en bouche par un tiers a été négligée | Surestimation/ Inconnu |
| Surface de mise en bouche | Manque de données | Utilisation d'une surface par défaut quel que soit l'âge | Faible |
| Données censurées (< LOD) | Limite analytique | Nombre de données censurées faible Choix d'une valeur par défaut et analyse de sensibilité | Négligeable |
| Caractérisation des risques | | | |
| Comparaison d'une VTR vie entière à des expositions obtenues sur une période plus courte (1 an) | Hypothèse | Approche majorante | Surestimation forte |
| Effets « cocktails » ou effets cumulés potentiels des différentes substances n'ont pas été pris en compte | Manque de données | Hypothèse basée sur l'absence d'un effet adverse commun pour les substances étudiées | Inconnu |

7 Conclusions et recommandations

Cette auto-saisine visait à réaliser un état des lieux des substances chimiques présentes dans les jouets et équipements pour enfants. Une évaluation des risques sanitaires liés à des substances chimiques ciblées contenues dans des jouets et des équipements pour enfants, destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 36 mois a été ensuite réalisée.

Cette étude porte sur les enfants de moins de 36 mois. Les nombreuses différences physiologiques ou toxicocinétiques entre les adultes et les enfants peuvent moduler les expositions aux substances chimiques et les interactions de ces dernières avec le corps humain. Ainsi, une substance chimique peut entraîner des effets néfastes chez l'enfant à des doses plus faibles que chez l'adulte et affecter des organes en cours de développement.

L'analyse de la littérature scientifique, et particulièrement des évaluations de risques sanitaires, a mis en évidence une grande diversité de types de jouets et d'équipements pour enfants. Les matériaux (plastiques durs/mous, bois, textiles, métaux, etc.) et les substances qui les composent varient beaucoup ainsi que les âges conseillés pour leur utilisation. L'Anses a donc décidé de se focaliser sur les jouets et équipements pour enfants en matière plastique qui représentent la majorité des jouets et équipements pour enfants achetés en France.

Des analyses de concentrations de plastifiants (phtalates et substituts) intentionnellement ajoutés dans les jouets et équipements pour enfants et des essais de migration dans un simulant de salive ont été réalisés à la demande de l'Anses (DGCCRF, 2013 et 2014). Sur 31 jouets et équipements pour enfants testés, seuls les jouets en PVC contenaient des phtalates (DEHP, DINP) et certains de leurs substituts (ATBC, DEHTP, DINCH, DOIP, TXIB), à l'exception d'un jouet en élastomère (ATBC). Aucun phtalate ou substitut n'a été retrouvé dans les équipements pour enfants testés.

L'évaluation quantitative des risques a été réalisée uniquement pour 5 substituts retrouvés dans un nombre limité de jouets en PVC analysés par le SCL sur demande de l'Anses (DGCCRF, 2013 et 2014). Cependant, il existe d'autres substituts de phtalates utilisés dans les jouets (ex. TBC, DEHA, etc.) qu'il conviendrait également d'évaluer. Deux phtalates, le DEHP et le DINP, retrouvés dans quelques jouets testés, n'ont pas été évalués car ceux-ci sont déjà réglementés dans les jouets et articles de puériculture *via* le règlement REACH (DGCCRF, 2013). Néanmoins, le CES rappelle que de nombreuses substances déjà réglementées, principalement les phtalates, se retrouvent encore sur le marché européen dans de nombreux jouets non conformes (alertes RAPEX). Ce constat pose encore la question des filières du jouet et souligne la faiblesse (nombre et qualité) des autocontrôles devant être réalisés par les industriels (obligation réglementaire).

Les données recueillies lors de cette expertise indiquent que toutes les substances retrouvées ont migré dans un simulant de salive impliquant une exposition des enfants *via* la mise en bouche de jouets (succion, mâchonnement). Les autres voies d'exposition (inhalation, voie cutanée, ingestion directe d'un morceau) ont été jugées mineures ou hors champ de la saisine.

Concernant l'évaluation de risques sanitaires en lien avec une exposition à 3 des substituts identifiés (**ATBC, DINCH, DEHTP**) présents dans les jouets en PVC testés, les résultats fondés sur un scénario d'exposition réaliste ne mettent **pas en évidence de risque** sanitaire pour les enfants de 0 à 3 ans exposés *via* la mise en bouche de jouets.

Pour le **TXIB**, les résultats du calcul de la marge d'exposition de référence **ne mettent pas en évidence de risque sanitaire**. **L'évaluation des risques sanitaires pour le TXIB s'appuie sur le choix d'une dose critique faible fondée sur un effet jugé adaptatif par les auteurs (Astill et al., 1972 ; Krasavage et al., 1972) et dont le caractère néfaste est controversé**

Une analyse des incertitudes a été réalisée et a porté sur le contexte et formulation de la question, l'identification des dangers, la relation dose-réponse, l'estimation de l'exposition et la caractérisation des risques. Elle a relevé des inconnues en termes d'impact sur l'ERS. Cependant, les hypothèses retenues pour réaliser cette ERS sont principalement majorantes. Ainsi, en l'état des connaissances et selon la méthodologie retenue, les résultats de l'évaluation de risques sanitaires ne mettent pas en évidence de risques sanitaires pour les enfants de moins de 3 ans mettant à la bouche les jouets testés contenant ces substituts (ATBC, DEHTP, DINCH, TXIB). De plus, les résultats de l'ERS réalisée pour les 4 substances précédemment citées, sont cohérents avec ceux d'autres ERS réalisées par d'autres organismes (RIVM, 2009 et US CPSC, 2014).

Pour le **DOIP**, le **risque n'a pu être évalué** du fait de l'absence de données sur les dangers de la substance. Le CES trouve inquiétant que cette substance ait été retrouvée dans des jouets (DGCCRF, 2013, UFC-Que choisir, 2011). De plus, certaines fiches de données de sécurité indiquent que le DOIP entraîne des effets reprotoxiques (proposition de classification 1B par le fabricant).

De plus, l'exposition à ces mêmes substances *via* d'autres sources d'exposition n'a pas été prise en compte. Dès lors on ne peut écarter d'office l'hypothèse selon laquelle le cumul de sources pourrait aboutir à une conclusion différente d'apparition d'un risque sanitaire. Les résultats obtenus incitent à s'assurer que d'autres sources d'exposition concomitantes n'existent pas, afin de ne pas risquer de dépasser la valeur de référence en additionnant l'ensemble de ces sources (autres objets, alimentaire, poussières, etc.). En effet, plusieurs études montrent la présence de ces substances (sauf DOIP) dans différents médias (air intérieur, poussières, alimentation, etc.).

Le CES souligne que d'autres substances dont les effets peuvent se cumuler à ceux des substances étudiées, peuvent être présentes dans des jouets en matière plastique.

- Recommandations
 - Sur l'accès du public à l'information
 - Le CES recommande d'améliorer l'accès aux informations fiables en français sur les rappels de produits de consommation sur un site institutionnel.
 - Sur la filière du jouet :
 - Le CES rappelle que de nombreuses substances dont l'usage est restreint ou interdit, principalement les phtalates, sont encore présents dans de nombreux jouets commercialisés en Europe (alertes RAPEX). Ainsi, le CES rappelle l'utilité des contrôles au niveau de la filière du jouet afin d'éviter la présence sur le marché français de jouets non conformes à la réglementation et recommande de maintenir a minima une telle pression de contrôle.
 - Le CES recommande d'intégrer, en particulier dans la Directive « Jouets », l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. Les normes de la série NF EN 71 devront prévoir l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans.
 - Sur les substances :
 - Aucune donnée publiée n'est actuellement disponible pour le DOIP. Le CES recommande de ne pas l'utiliser sans avoir au préalable acquis des connaissances sur sa toxicité. De manière plus générale, le CES rappelle de ne pas utiliser de substances dans les produits, en particulier dans les jouets et équipements pour enfants, sans disposer de connaissances sur leur toxicité et leur impact sur l'environnement.
 - Le CES recommande de compléter les connaissances sur la toxicité du TXIB pour clarifier le choix de l'effet critique ;
 - Sur la méthodologie :
 - Le CES recommande de valider le protocole des essais de migration en réalisant des mesures *in vivo* chez des enfants de la même tranche d'âge et mettant volontairement en bouche les mêmes jouets (ex. : prélèvements de salive chez des enfants en crèche, etc.) ;
 - Le CES recommande de réaliser des essais sur des jouets usés, utilisés, anciens ou artificiellement vieillis afin d'obtenir des informations sur l'évolution de la migration, la dégradation du matériau, la fragmentation du jouet par l'enfant lors du mâchonnement, l'altération de la surface du jouet en contact avec la salive et l'apparition de néoformés ;
 - Sur l'évaluation des risques sanitaires :

- Le CES recommande de réaliser une ERS pour toutes substances susceptibles d'être retrouvées dans un simulant de salive suite à la migration dans un simulant de salive, telles que le tributylcitrate (TBC) ou le diéthylphtalate (DEP) (OFI, 2015) ;
- Seule la migration dans un simulant de salive via la mise en bouche des jouets a été investiguée dans ces travaux. Or, d'autres voies d'exposition pourraient être considérées en lien avec l'utilisation d'un jouet en matière plastique. Le CES recommande de réaliser des études complémentaires afin d'évaluer la contribution de chaque voie à l'exposition des enfants lors d'un contact avec un jouet en matière plastique. A titre d'exemple, des études ont notamment attiré l'attention du CES sur l'exposition par voie cutané aux substances susceptibles de migrer à partir de la matière plastique (Xi *et al.*, 2015) ;
- D'autre part, certaines de ces substances ont été retrouvées dans d'autres médias (objets, air, poussières, alimentation, etc.), le CES rappelle l'intérêt de renseigner les niveaux d'exposition des enfants *via* ces médias en vue d'une évaluation agrégée.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : 25 mars 2016

Signature :

Maisons-Alfort, le ,

Au nom des experts du CES
« Évaluation des risques liés aux articles et produits de consommation »,
M Belzunces
Président du CES

8 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : décembre 2015

8.1 Publications

- 60 millions de consommateurs (2001) Essai. 15 jouets premiers âge. Nitrosamines : danger pour bébé ! 60 millions de consommateurs : septembre 2001 : (353): 56-58.
- 60 millions de consommateurs (2009) Trop de toxiques sous le sapin. 60 millions de consommateurs (444): 21-25.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2008) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. Maisons-Alfort. 79p.
- Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) (2010) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Rapport de mars 2010 Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2004etAS16Ra.pdf>
- Alarie Y (1973) Sensory irritation by airborne chemicals. *CRC Crit Rev Toxicol.* 2(3):299-363.
- Alertes Rapex. Disponible sur : <http://www.europe-consommateurs.eu/fr/fr/vos-droits/consommer-dans-l-ue/achats-en-europe/quels-sont-vos-droits/produits-dangereux-rapex/>
- Anses (2011) Formamide. Usages dans les produits de consommation et évaluation des risques sanitaires liés aux jouets en mousse « tapis puzzle ». Juillet 2011. Maisons-Alfort. 241 p. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2010sa0302Ra-2.pdf>
- Anses (2012) Avis de l'Anses relatif au programme 2013 de surveillance des résidus de pesticides dans les aliments. (Anses, Maisons-Alfort) 100p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2012sa0178.pdf>
- Anses (2015a) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) pour le DINCH® (1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, n° CAS 166412-78-8). Maisons-Alfort. 12 p.
- Anses (2015b) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) pour le di-éthyl-hexyl-téréphtalate (DEHTP, N° CAS 6422-86-2). Maisons-Alfort. 9 p.
- Anses (2016a) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR. Seconde édition. Septembre 2015. Maisons-Alfort. 95p.
- Anses (2016b) Etude alimentation totale infantile (EATi). Maisons-Alfort. A paraître.
- Astill BD, Terhaar CJ, Fassett DW (1972) The toxicology and fate of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972 Jul;22(3):387-99.
- Austria Standards Institute (2005) Plasticizers in toys: method validation using toy samples and analysis of toys. 2005-08-29. Vienne, Austria. 46p.
- Babich MA, Chen SB, Greene MA, Kiss CT, Porter WK, Smith TP, Wind ML, Zamula WW. (2004) Risk assessment of oral exposure to diisononyl phthalate from children's products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004 Oct;40(2):151-67.
- Ball GL, McLellan CJ, Bhat VS. Toxicological review and oral risk assessment of terephthalic acid (TPA) and its esters: A category approach. *Crit Rev Toxicol.* 2012 Jan;42(1):28-67.
- Barber ED, Topping DC (1995) Subchronic 90-day oral toxicology of di(2-ethylhexyl) terephthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1995 Nov;33(11):971-8.

- Bhat VS, Durham JL, Ball GL, English JC. (2014). Derivation of an oral reference dose (RfD) for the nonphthalate alternative plasticizer 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, di-isononyl ester (DINCH). *J. Toxicol Environ Health B Crit Rev* 17(2): 63-94.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2007) BfR schlägt die Überprüfung des Grenzwertes der DIN-Norm für die Formaldehydausgasung aus Holzspielzeug vor. BfR Opinion No. 005/2008, 13 novembre 2007. Berlin, Allemagne : 7p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2009a) Opinion: Lead and cadmium do not belong in toys. BfR Opinion No. 048/2009, 1 June 2009. Berlin, Allemagne : 11p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2009b) Opinion : Limit values for phenol in food-contact articles and toys are to be updated. BfR Opinion Nr. 038/2009, 18 August 2009. Berlin, Allemagne: 4p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2009c) Opinion : Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in toys. Opinion No 051/2009. Berlin, Allemagne: 11p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2010) Opinion : Contact allergens in toys: health assessment of nickel and fragrances. BfR Opinion Nr. 029/2010, 6 April 2010. Berlin, Allemagne: 1p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2011a) Opinion : Toys made of natural and synthetic rubber for children under three years of age: Release of N-nitrosamines should be as low as possible. BfR Opinion No. 005/2012 of 17 January 2011. Berlin, Allemagne: 1p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2011b) Opinion: DPHP detected in toys: BfR assessing the risk of the softener. BfR Opinion No. 004/2012 of 28 June 2011. Berlin, Allemagne: 1p.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2012) Opinion: Health risks through heavy metals from toys. Updated BfR opinion No. 034/2012, 10 August 2012. Berlin, Allemagne: 2p.
- Biedermann-Brem S, Biedermann M, Pfenninger S, Bauer M, Altkofer W, Rieger K, Hauri U, Droz C, Grob K (2008) Plasticizers in PVC Toys and Childcare Products: What Succeeds the Phthalates? *Market Survey 2007. Chromatographia* 2008, 68, August (No. 3/4)
- Bönisch U, Böhme A, Kohajda T, Mögel I, Schütze N, von Bergen M, Simon JC, Lehmann I, Polte T. (2012) Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS One*. 2012;7(7):e39817.
- Borghoff SJ, Prescott JS, Janszen DB, Wong BA, Everitt JI (2001) alpha 2u-Globulin nephropathy, renal cell proliferation, and dosimetry of inhaled tert-butyl alcohol in male and female F-344 rats. *Toxicol Sci*. 2001 May;61(1):176-86.
- Cain WS, de Wijk RA, Jalowayski AA, Pilla Caminha G, Schmidt R (2005) Odor and chemesthesis from brief exposures to TXIB. *Indoor Air*. 2005 Dec;15(6):445-57.
- Campioli E, Duong TB, Deschamps F, Papadopoulos V. (2015) Cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid diisononyl ester and metabolite effects on rat epididymal stromal vascular fraction differentiation of adipose tissue. *Environ Res*. 2015 Jul;140:145-56.
- CHEJ (Center for health environment and justice) (2010) Toxic Toysrus. PVC toxic chemicals in toys and packaging. November 2010. Falls Church, Virginia, USA: 57p.
- CEN (Commission européenne de normalisation) (2015) Safety toys – Children's mouthing behaviour in contact with toys. December 2015. Technical Report Ref. No. CEN/TR 16918:2015
- CEN (Commission européenne de normalisation) (2009) Document d'orientation n°11 sur l'application de la directive relative à la sécurité des jouets (88/378/CEE)
- CE (Commission européenne) Rapid Alert System for dangerous non-food products. Site internet : http://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/index_en.htm. Consulté le 18 décembre 2015.
- CE (Commission européenne) (2004) Dibutyl phthalate. Risk Assessment Report. Volume 19. with addendum 2004. Disponible sur <http://echa.europa.eu/documents/10162/fcd6797a-395c-4f40-83b5-38653200f6cb>
- CSTEE (Scientific Committee on Toxicity ecotoxicity and the environment) (1999) Opinion on the toxicological characteristics and risks of certain citrates and adipates used as a substitute for phthalates as plasticisers in certain soft PVC products. Bruxelles, Belgique: 22 p.

- CSTEE (Scientific Committee on Toxicity ecotoxicity and the environment) (2004) Opinion on the risk assessment for acetyl tributyl citrate (ATBC) plasticizer used in children's toys. Bruxelles, Belgique: 4 p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2005) Migration and health assessment of chemical substances in surface treated wooden toys. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No 60, 2005. Copenhagen, Danemark: 80p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2006) Survey, migration and health evaluation of chemical substances in toys and childcare articles products produced from foam plastic. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No. 70, 2006. Copenhagen, Danemark 47p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2009) Survey and Health Assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in Consumer Products. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No. 102, 2009. Copenhagen, Danemark : 237p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2010) Identification and assessment of alternatives to selected phthalates. Environmental Project No. 1341, 2010. Copenhagen, Danemark: 288p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2011a) PAHs in toys and childcare article products. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No. 114, 2011. Copenhagen, Danemark : 41p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2011b). Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No. 110, 2011 Copenhagen, Danemark : 67 p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2014a) Guidance for risk assessment of chemicals in consumer articles and products. Survey of chemical substances in consumer products No. 125, 2014. Copenhagen, Danemark : 36p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2014b) Survey of 1,6-hexanediol diglycidyl ether in Building Materials for Consumers and in Toys. Environmental Project No. 1585, 2014. Copenhagen, Danemark : 30p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2014c). Alternatives to classified phthalates in medical devices. Environmental Project No. 1557. Copenhagen, Danemark: 88 p.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency) (2014d) Survey and health assessment of preservatives in toys. Survey of chemical substances in consumer products no. 124, 2014. Copenhagen, Danemark: 138 p.
- David RM, Lockhart LK, Ruble KM. (2003) Lack of sensitization for trimellitate, phthalate, terephthalate and isobutyrate plasticizers in a human repeated insult patch test. Food Chem Toxicol. 2003 Apr;41(4):589-93.
- Deyo (2008) Carcinogenicity and chronic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) following a 2-year dietary exposure in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol. 2008 Mar;46(3):990-1005.
- DG Environnement (2000) Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption - preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. Final report. RPS BKH Consulting Engineers, No. M0355008/1786Q/10/11/00 (RPS BKH Consulting Engineers, Delft)
- DG Environnement (2002) Endocrine Disrupters: study on gathering information on 435 Substances with insufficient data. Final report. RPS BKH Consulting Engineers, No. B4-3040/2001/325850/MAR/C2 (RPS BKH Consulting Engineers, Delft)
- DGCCRF (2013) Essais de composition - jouets et articles de puériculture. Laboratoire SCL de Marseille : 56p.
- DGCCRF (2014) Jouets. Essais de migration. Laboratoire SCL de Bordeaux : 35p.
- DHI Water & Environment (DHI) (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. DHI, No. ENV.D.4/ETU/2005/0028r (DHI, Horsholm)
- Dreyfus, M., 2010. Phthalates and Phthalate Substitutes in Children's Toys. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD. March 2010. <http://www.cpsc.gov/PageFiles/126545/phthallab.pdf>
- Eastman (2007) Toxicity summary for EASTMAN® TXIB Formulation additive. 19p.

- EFSA (European Food Safety Authority) (2005) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 10th list of substances for food contact materials. EFSA journal (2005) 273, 1-26.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2006) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. Question N°EFSA-Q-2004-073, EFSA-Q-2006-024, EFSA-Q-2005-238a, EFSA-Q-2005-238b, EFSA-Q-2005-238c, EFSA-Q-2006-012, EFSA-Q-2006-027. EFSA journal (2006) 395-401: 1-21.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2008) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 18th list of substances for food contact materials. Journal 628-633, 1-19.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009) Flavouring Group Evaluation 10, Revision 1 (FGE10 Rev1) Aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 30. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) (EFSA-Q-2003-153B). EFSA journal (2009)934,1-114
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 10, Revision (FGE.10Rev3): Aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 30. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). EFSA journal 2012; 10(3):2563
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP). Helsinki: 633 p.
- ECHA (European Chemicals Agency) (2013) Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH). Helsinki: 312p.
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015a) Substance enregistrée: Tributyl O-acetylcitrate. Disponible sur <http://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13143> (consulté le 20 février 2015)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015b) Substance enregistrée : 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, reaction products of hydrogenation of di-isononylphthalates. Disponible sur <http://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/16022> (consulté le 28 juillet 2015)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015c) Substance enregistrée : Bis(2-ethylhexyl) terephthalate. Disponible sur <http://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15238> (consulté le 28 juillet 2015)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015d) Substance enregistrée : 1-isopropyl-2,2-dimethyltrimethylene diisobutyrate. Disponible sur <http://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13895> (consulté le 24 février 2016)
- Ekwall B, Nordensten C, Albanus L. (1982) Toxicity of 29 plasticizers to HeLa cells in the MIT-24 system. Toxicology. 1982;24(3-4):199-210.
- Environmental Health strategy center (2011) Poison in paint, toxic in toys. An exclusive report on household products that contain 2 chemicals that wreak hormone havoc: nonylphenol ethoxylates, bisphenol A. December 2011: 12p
- Faber WD, Deyo JA, Stump DG, Ruble K (2007a) Two-generation reproduction study of di-2-ethylhexyl terephthalate in Crl:CD rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Apr;80(2):69-81.
- Faber WD, Deyo JA, Stump DG, Navarro L, Ruble K, Knapp J (2007b) Developmental toxicity and uterotrophic studies with di-2-ethylhexyl terephthalate. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Oct;80(5):396-405.
- Federal ministry of labour, social affairs and consumer protection (2013) Chemical requirements for toys. Autriche:140p. Disponible sur <http://www.verbraucherrat.at/content/01-news/10-2013-29-chemische-anforderungen-spielzeug/chemicalsproducts4.pdf>
- FJP (Fédération française des industries Jouet Puériculture) (2013) Chiffres clés du marché en France pour l'Année 2013 Disponible sur http://www.fjp.fr/wp-content/uploads/2014/05/M%C3%A9mento-statistique_Ann%C3%A9e-2013.pdf

- FJP (Fédération française des industries Jouet Puériculture) (2014) Chiffres clés du marché en France pour l'Année 2014 Disponible sur <http://www.fjp.fr/wp-content/uploads/2014/02/M%C3%A9mento-statistique-2014-FJP.pdf>
- Finkelstein M, Gold H (1959) Toxicology of the citric acid esters: tributyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate, and acetyl triethyl citrate. *Toxicology*. 1959 May;1(3):283-98.
- FRC (Fédération romande des consommateurs) (2011) Phtalates & Compagnie. Disponible sur <http://www.frc.ch/enquetes/ouets-phtalates-compagnie/>
- FRC (Fédération romande des consommateurs) (2014) Faut-il avoir peur des Rainbow Loom? Disponible sur <http://www.frc.ch/articles/faut-il-avoir-peur-des-rainbow-loom/>
- Fromme H, Lahrz T, Kraft M, Fembacher AL, Schütze A, Dietrich S, Sievering S, Burghardt R, Koch HM, Völkel W (2015) Exposure to plasticizers in german daycare centers: The LUPE 3 study. *Air Pollution XXIII. WIT Transactions on Ecology and the Environment*. 2015;198:369-376.
- Fromme H, Schütze A, Lahrz T, Kraft M, Fembacher L, Siewering S, Burkardt R, Dietrich S, Koch HM, Völkel W. (2016) Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Jan;219(1):33-9.
- Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM, Gray LE Jr. (2014) A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci*. 2014 Aug 1;140(2):403-24.
- German AgBB / MAK Commission (2010) Establishment of a LCI for Texanol® Ester Alcohol and TXIB. 8p.
- Gray (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*. 58: 350-365.
- Greene MA (2002) Mouthing times for children from the observational study. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD.
- Groot ME, Lekkerkerk MC, Steenbekkers LPA. (1998). Mouthing behaviour of young children, Agricultural University Wageningen, Household and Consumer Studies Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 341(8):549-55.
- InVS (Institut de veille sanitaire) (2013) Investigation d'un épisode collectif de symptômes irritatifs parmi le personnel d'une agence bancaire (94) en juin 2013. Saint-Maurice, France : 29p.
- Ionas AC, Dirtu AC, Anthonissen T, Neels H, Covaci A. (2014) Downsides of the recycling process: harmful organic chemicals in children's toys. *Environ Int*. 2014 Apr;65:54-62. doi: 10.1016/j.envint.2013.12.019. Epub 2014 Jan 25.
- INERIS (2013) Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Substituts du DEHP, DRC-12-126866-13682A, 51p.
- INRS (2006) Matières plastiques et adjuvants. Hygiène et sécurité. INRS ED 638. Paris : 232p. Disponible sur <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20638>
- INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) (2012) Fiche technique 0. Edition 2012. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>
- IPEN (2015) Toxic chemicals from electronic waste are recycled into children's toys Disponible sur <http://www.ipen.org/sites/default/files/documents/PR%20Toxic%20chemicals%20from%20electronic%20waste%20are%20recycled%20into%20children%E2%80%99s%20toys%2012%20Oct%202015.pdf>
- ITER (International Toxicity Estimates for Risk) (2015) Disponible sur: https://iter.ctc.com/publicURL/pub_search_list.cfm
- Japan MHW (1993) Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test of 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate by Oral Administration in Rats. Résumé en anglais. Disponible sur http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file6846-50-0.html

- Järnström H (2005) Muovimattopinnoitteisen lattiarakenteen VOC-emissiot sisä ilmaongelmatapauksissa [VOC emission from the PVC coated floor structure at indoor air problem sites]. Espoo 2005. VTT Publications 571. 76 s. + liitt. 14 s. Disponible sur <http://www.vtt.fi/inf/pdf/publications/2005/P571.pdf>
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (2000) Aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals, and esters containing additional oxygenated functional groups. Disponible sur <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec10.htm>
- Juberg DR, Alfano K, Coughlin RJ, Thompson KM (2001). An observational study of object mouthing behavior by young children. *Pediatrics* 107(1), 135–142.
- Johnson W Jr. (2002) Final report on the safety assessment of acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, acetyl trihexyl citrate, and acetyl trioctyl citrate. *Int J Toxicol*. 2002;21 Suppl 2:1-17. Review.
- JRC (Joint Research Center) (2001) Validation of methodologies for the release of diisononylphthalate (DINP) in saliva simulants from toys. Luxembourg : 24p.
- JRC (Joint Research Center) (2009) Effect of the nature and concentration of phthalates on their migration from PVC materials under dynamic simulated conditions of mouthing. Luxembourg : 74p.
- Kambia N, Farce A, Belarbi K, Gressier B, Luyckx M, Chavatte P, Dine T. (2015) Docking study: PPARs interaction with the selected alternative plasticizers to di(2-ethylhexyl) phthalate. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016 Jun;31(3):448-55.
- Koch HM, Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T. (2013) Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol*. 2013 May;87(5):799-806.
- Krasavage WJ, Tischer KS, Roudabush RL. (1972) The reversibility of increased rat liver weights and microsomal processing enzymes after feeding high levels of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972 Jul;22(3):400-8.
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2012a) Bisfenol A i leksaker och barnartiklar – behov av exponeringsminskning? Rapport nr 6/12. Sundbyberg, Sweden : 60p. Résumé en anglais
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2012b) Literature survey of chemicals in toys. Order No. 511 056 Sundbyberg, September 2012. Sundbyberg, Sweden : 198p.
- KEMI (Swedish Chemicals Agency) (2014) Analysis by the Swedish Chemicals Agency in connection with enforcement 2008-2013. Sundbyberg, Sweden :34p.
- Kim JL, Elfman L, Mi Y, Wieslander G, Smedje G, Norbäck D. (2007) Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools--associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air*. 2007 Apr;17(2):153-63
- Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS, Gaido KW (2005) Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biol Reprod*. 2005 Jul;73(1):180-92.
- McClain R (1995) Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment. *Mutation Research* 333: 131-142.
- Miller GZ, Harris ZE (2005) Hazardous metals in vintage plastic toys measured by a handheld X-ray fluorescence spectrometer. *J Environ Health*. 2015 Jan-Feb;77(6):8-13; quiz 113.
- Mochida K, Gomyoda M, Fujita T. (1996) Acetyl tributyl citrate and dibutyl sebacate inhibit the growth of cultured mammalian cells. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1996 Apr;56(4):635-7.
- Nagorka R, Conrad A, Scheller C, Süßenbach B, Moriske HJ (2011) Plasticizers and flame retardants in household dust - Part 2: Non-phthalates and flame retardants. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (Air Quality Control)*. 2011;71(6):286-292
- NICNAS (The Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2008) Full public report. 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester ('Hexamoll DINCH'). File No: STD/1259 Sidney, Australie: 54p.
- NICNAS (The Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2012) Public report on 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester ('Hexamoll DINCH'). File No: EX/170 (STD/1259). Sidney, Australie: 20p.

- Niino T, Ishibashi T, Itho T, Sakai S, Ishiwata H, Yamada T, Onodera S. (2002) Simultaneous determination of phthalate di- and monoesters in poly(vinylchloride) products and human saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Nov 15;780(1):35-44.
- Nishijima M, Hashimoto Y, Nakamura M. (2002) Cytocompatibility of new phthalate ester-free tissue conditioners in vitro. *Dent Mater J.* 2002 Jun;21(2):118-32.
- Norris B, Smith S (2002) Research into the mouthing behaviour of children up to 5 years old. Institute for Occupational Ergonomics. School of Mechanical, Materials, Manufacturing Engineering and Management. University of Nottingham. University Park, Nottingham, NG7 2RD. Consumer and Competition Policy Directorate. Disponible sur <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+http://www.berr.gov.uk/files/file21800.pdf>
- NRC (National Research Council) (1983) Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Washington, DC: National Academy Press; 1983
- OECD SIDS (1995) SIDS Initial Assessment Report For SIAM 3 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. CAS N°:6846-50-0. 13-15 February 1995. Williamsburg, Virginia. 34p.
- OECD SIDS (2003) SIDS Initial Assessment Report For SIAM 17. Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT). 11-14 Novembre 2003. Arona, Italy. 24p.
- Ohta M, Oshima S, Iwasa T, Ito N, Morii M, Morino M, Nakamura T, Nagai K. (2003) [Examination of sex-hormonal activity of some additives for PVDC film]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2003 Oct;44(5):227-33. Japanese.
- OFI (2015) Analysis of toys for babies and infants for endocrine active substances. Autriche: 51p.
- RIVM (1998) Phthalate release from soft PVC baby toys, Report of the Dutch Consensus Group. RIVM report 613320 002. Bilthoven, The Netherlands: 31p.
- RIVM (2002) Children's toys fact sheet. RIVM report 612810012/2002. Bilthoven, The Netherlands: 70p. Disponible sur http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:17259&type=org&disposition=inline&ns_nc=1
- RIVM (2007) Oral exposure of children to chemicals via hand-to-mouth contact. RIVM report 320005004/2007. Bilthoven, The Netherlands: 57p.
- RIVM (2008) Chemicals in Toys. A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements. RIVM report 320003001/2008. c
- RIVM (2009) Risk assessment non-phthalate plasticizers in toys. Bilthoven, Netherlands: 27p.
- RIVM (2015) Chemicals in Toys. A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements. RIVM report 320003001/2008. This report contains an erratum d.d. 26-01-2015 after page 234. Bilthoven, The Netherlands: 239p.
- SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks) (2008) Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. Bruxelles, Belgium: 91p.
- SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks) (2015) Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). Bruxelles, Belgium: 166p.
- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2010a) Evaluation of the migration limits for chemical elements in toys. Luxembourg: 11p.
- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2010b) Risk from organic CMR substances in toys. Luxembourg : 15p.
- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2010c) Opinion on the risk from the use of diantimony trioxide in toys. Luxembourg: 16p.
- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2012a) Assessment of the tolerable daily intake of barium. Luxembourg: 13p.
- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2012b) Assessment of the health risks from the use of metallic nickel (CAS 7440-02-0) in toys. Luxembourg : 8p.

- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2014) Opinion chromium VI in toys. Luxembourg : 46p.
- SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2015) Preliminary Opinion on Estimates of the amount of toy materials ingested by children. 15 December 2015. Luxembourg: 28p.
- Schütze A, Pälme C, Angerer J, Weiss T, Brüning T, Koch HM. (2012) Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via HPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 May 1;895-896:123-30.
- Schütze A, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM. (2014) Entering markets and bodies: increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24 h urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Mar;217(2-3):421-6.
- Schütze A, Lorber M, Gawrych K, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM. (2015) Development of a multi-compartment pharmacokinetic model to characterize the exposure to Hexamoll® DINCH®. *Chemosphere.* 2015 Jun;128:216-24.
- SFAE (Secteur français des aliments de l'enfance) (2013) Enquête Nutri-bébé 2013 – extraction des données. Disponible sur <http://www.secteurfrancaisdesalimentsdelenfance.com/enquete-nutri-bebe-2013/>
- Silva MJ, Furr J, Preau JL Jr, Samandar E, Gray LE, Calafat AM. (2012) Identification of potential biomarkers of exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), an alternative for phthalate plasticizers. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012 Mar-Apr;22(2):204-11.
- Silva MJ, Jia T, Samandar E, Preau JL Jr, Calafat AM. (2013) Environmental exposure to the plasticizer 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH) in U.S. adults (2000-2012). *Environ Res.* 2013 Oct;126:159-63.
- Simoneau et Renner (1998) Compilation of methods to simulate phthalate migration from toys and childcare articles. Proceedings from the task force meeting. September 3, 1998, Ispra, Italy
- Smith and Norris, 2003 - Reducing the Risk of Choking Hazards: Mouthing Behavior of ChiLODren Aged 1 Month to 5 Years/Norris and Smith, 2002 - Research Into the Mouthing Behaviour of ChiLODren up to 5 Years OLOD
- Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Nishiyama K, Takahashi H, Takeuchi Y, Koibuchi N. (2011) Acetyl tributyl citrate, the most widely used phthalate substitute plasticizer, induces cytochrome p450 3a through steroid and xenobiotic receptor. *Toxicol Sci.* 2011 Oct;123(2):460-70.
- Takeuchi S, Kojima H, Saito I, Jin K, Kobayashi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H (2014) Detection of 34 plasticizers and 25 flame retardants in indoor air from houses in Sapporo, Japan. *Sci Total Environ.* 2014 Sep 1;491-492:28-33.
- Tests-achats (2015) Test-achats exige des jouets sains pour nos tout petits. Disponible sur <http://www.test-achats.be/sante/nc/en-direct/test-achats-exige-des-jouets-sains-pour-nos-tout-petits>
- TIE (Toys industries of Europe) (2012) Seminaire d'information sur la sécurité des jouets en 2012 : Questions fréquemment posées.
- TIE (Toys industries of Europe) (2013) The european toy industry : Facts and figures. Bruxelles : Belgium. Disponible sur <http://www.tietoy.org/toy-sector-in-europe/intellectual-property-rights/>
- The Australian National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme (NICNAS) (2008). Full public report. 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester ('Hexamoll DINCH'). Sydney, Australie: 54p.
- The Australian National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme (NICNAS) (2012). Public report 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester ('Hexamoll DINCH'). Sydney, Australie: 56p.
- Thomas (2002) Faculté de médecine P et M Curie – Psychomotricité : Les différentes étapes de développement psychomoteur de 0 à 6 ans Nelly THOMAS 2003- 2004 mise à jour en déc. 2002
- TNO Nutrition and Food Research Institute (2000) Development of a laboratory method for the determination of the release of diisononylphthalate from baby toys. Projetc number 581105. Zeist, Pays-Bas. 100 p.
- Tox Services (2013) Green Screen Assessment for Hexamoll DINCH (Diisononyl cyclohexanedicarboxylate).

- UFC Que choisir (2010) Test. Poussettes. Que choisir : juin 2010 (482) : 46-48
- UFC Que choisir (2011) Test. Jouets. La sécurité en question. Que choisir : décembre 2011 (498) : 38-42.
- UFC-Que choisir (2013) Substances chimiques dangereuses. Le droit de savoir. Que choisir : septembre 2013 (517) :48-51.
- UFC Que choisir (2015a) Exposition chimique. Les tout-petits en première ligne. Que choisir : février 2015 (533) : 50-53.
- UFC Que choisir (2015b) Jouets contaminés. Les calculs cyniques de Toys R Us. 23 mars 2015. Disponible sur <http://www.quechoisir.org/environnement-energie/air/air-interieur/actualite-jouets-contamines-les-calculs-cyniques-de-toys-r-us>
- US CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2002) Age determination guidelines: Relatif children's ages to toy characteristics and play behavior. Bethesda,USA: 313p.
- US CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2010) Review of exposure and toxicity. Data for phthalate substitutes. Bethesda, USA: 106p.
- US CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2011) CPSC Staff Toxicity Review of Two Phthalates and One Phthalate Alternative for Consideration by the Chronic Hazard Advisory Panel. Bethesda, USA: 44p.
- US CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2012) Review of metals in the toy safety standard. ASTM F 963. 03/14/2012. Bethesda, USA: 172p.
- US CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2014) Chronic hazard advisory panel on phthalates and phthalates alternatives. July 2014. Bethesda, USA: 597p.
- US EPA (2003) Assessment of data availability and test plan for acetyl tributyl citrate (ATBC) (CAS RN 77-90-7). U.S. EPA High production Volume. Chemicals challenge Program.
- US EPA (2005) Guidance on selecting age groups for monitoring and assessing childhood exposures to environmental contaminants. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC, EPA/630/P-03/003F November 2005. Disponible sur <http://epa.gov/ncea>
- US EPA (2009) Exposure factors handbook: 2009 update external review draft Office of Research and Development, National Center for Environmental protection Agency Washington, DC EPA/600/R-09/052A. July 2009
- Voho, A; Chen, J; Kumar, M; Rao, M; Wetmur, J (2006) Lipase Expression and Activity in Saliva in a Healthy Population. Epidemiology:November 2006 - Volume 17 - Issue 6 - p S336. ISEE/ISEA 2006 Conference Abstracts Supplement: Poster Abstracts
- Wirnitzer U, Rickenbacher U, Katerkamp A, Schachtrupp A (2011) Systemic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks of intravenous exposure. Toxicol Lett. 2011 Aug 10;205(1):8-14.
- Xie M, Wu Y, Little JC, Marr LC (2015). Phthalates and alternative plasticizers and potential for contact exposure from children's backpacks and toys. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016 Jan;26(1):119-24.
- Xue J, Zartarian V, Moya J, Freeman N, Beamer P, Black K, Tulve N, Shalat S. (2007) A meta-analysis of children's hand-to-mouth frequency data for estimating nondietary ingestion exposure. Risk Anal. 2007 Apr;27(2):411-20.

8.2 Normes

- Norme européenne 1400 : 2013+A1 Articles de puériculture - Sucettes pour nourrissons et jeunes enfants - Exigences de sécurité et méthodes d'essai
- NF EN 71-1 (décembre 2014) Sécurité des jouets – Partie 1 : propriétés mécaniques et physiques
- NF EN 71-2 + A1 (avril 2014) Sécurité des jouets – Partie 2 : inflammabilité
- NF EN 71-3 + A1 (novembre 2014) Sécurité des jouets – Partie 3 : migration de certains éléments

- NF EN 71-4 (mai 2013) Sécurité des jouets – Partie 4 : coffrets d'expériences chimiques et d'activités connexes
- NF EN 71-5 (octobre 2015) Sécurité des jouets – Partie 5 : jeux chimiques (coffrets) autres que les coffrets d'expériences
- NF EN 71-7 (juin 2014) Sécurité des jouets – Partie 7 : peintures au doigt – Exigences et méthodes d'essai
- NF EN 71-8 (décembre 2011) Sécurité des jouets – Partie 8 : jouets d'activité à usage familial
- NF EN 71-9+A1 (septembre 2007) Sécurité des jouets – Partie 9 : composés organiques chimiques – Exigences
- NF EN 71-10 (mars 2006) Sécurité des jouets – Partie 10 : composés organiques chimiques – Préparation et extraction des échantillons
- NF EN 71-11 (mars 2006) Sécurité des jouets – Partie 11 : composés chimiques organiques – Méthodes d'analyse
- NF EN 71-12 (juillet 2013) Sécurité des jouets – Partie 12 : N-nitrosamines et substances N-nitrosables
- NF EN 71-13 (mai 2014) Sécurité des jouets – Partie 13 : jeux de table olfactifs, ensembles cosmétiques et jeux gustatifs
- NF EN 71-14 (janvier 2015) Sécurité des jouets – Partie 14 : trampolines à usage familial
- NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

8.3 Législation et réglementation

- Arrêté d'applications du 24 février 2010 fixant les modalités d'application du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets
- Arrêté du 18 décembre 2012 modifiant l'arrêté du 24 février 2010 fixant les modalités d'application du décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets
- Arrêté du 31 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 24 février 2010 fixant les modalités d'application du décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets
- Arrêté du 8 janvier 2015 modifiant l'arrêté du 24 février 2010 fixant les modalités d'application du décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets
- Circulaire du 29 juillet 1992 relative au champ d'application du décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture
- Circulaire du 26 juillet 2011 « la sécurité des jouets » NOR : BCRD1120902C
- Décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture et circulaire du 29 juillet 1992 relative au champ d'application du décret n°91-1292 du 20 décembre 1991 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des articles de puériculture
- Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture
- Décret n° 2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets
- Décret n°2007-766 du 10 mai 2007 portant application du code de la consommation en ce qui concerne les matériaux et les objets destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires
- Décret n°89-662 du 12 septembre 1989 relatif à la prévention des risques résultant de l'usage des jouets
- Directive du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives à la sécurité des jouets - 2009/48/CEE
- Directive 88/378/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives à la sécurité des jouets
- Directive 93/11/CEE de la Commission du 15 mars 1993 concernant la libération de N nitrosamines et de substances N-nitrosables par les tétines et les sucettes en élastomère ou caoutchouc

- Directive (UE) 2015/2115 de la Commission du 23 novembre 2015 modifiant, aux fins de l'adoption de valeurs limites spécifiques pour les substances chimiques utilisées dans les jouets, l'annexe II, appendice C, de la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la sécurité des jouets en ce qui concerne le formamide
- Directive (UE) 2015/2116 de la Commission du 23 novembre 2015 modifiant, aux fins de l'adoption de valeurs limites spécifiques pour les substances chimiques utilisées dans les jouets, l'annexe II, appendice C, de la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la sécurité des jouets en ce qui concerne la benzisothiazolinone
- Directive (UE) 2015/2117 de la Commission du 23 novembre 2015 modifiant, aux fins de l'adoption de valeurs limites spécifiques pour les substances chimiques utilisées dans les jouets, l'annexe II, appendice C, de la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la sécurité des jouets en ce qui concerne la chlorométhylisothiazolinone et la méthylisothiazolinone, seules ou mélangées en proportion 3:1
- Directive 2001/95/CE du Parlement Européen et du Conseil du 3 décembre 2001 relative à la sécurité générale des produits
- Directive n° 2008/112/CE du 16/12/08 modifiant les directives 76/768/CEE, 88/378/CEE et 1999/13/CE du Conseil ainsi que les directives 2000/53/CE, 2002/96/CE et 2004/42/CE du Parlement européen et du Conseil afin de les adapter au règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (JOUE n° L 345 du 23 décembre 2008)
- Documentation technique sur le guide explicatif sur l'application de la directive 2009/48/CE sur la sécurité des jouets
- Guide explicatif sur l'application de la directive 2009/48/CE sur la sécurité des jouets
- Règlement (CE) n°1935/2004 du parlement européen et du conseil du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires
- Règlement n°10/2011 concernant les matériaux en contact avec les denrées alimentaires
- Règlement n°2006/1272 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques
- Règlement (CE) n°552/2009 du 22 juin 2009 qui modifie l'annexe XVII du Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de l'auto-saisine



DECISION N° ANSES-2013-09-222

2013 -SA- 0 17 6

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Cette auto-saisine vise à conduire une **évaluation des risques sanitaires de substances chimiques contenues dans des jouets et des articles de puériculture destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.**

L'auto-saisine s'intéressera aux jouets en plastiques contenant des phtalates et leurs substituts.

1.2 Contexte de l'auto-saisine

L'exposition à de multiples substances chimiques présentes dans des produits de consommation, pendant les périodes critiques du développement de l'enfant (nourrissons, etc.), est de plus en plus souvent évoquée parmi les hypothèses permettant d'expliquer l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies (obésité, troubles neurodéveloppementaux, effets sur l'appareil reproducteur etc.). Ainsi, conformément à ses missions et aux actions 17 et 20 du PNSE 2¹ et au programme de travail de l'Anses², l'Anses met en place des travaux d'évaluation des risques relatifs aux produits de consommation et aux articles, thématique qui sera instruite au sein du Comité d'experts spécialisés dédié à l'évaluation des risques chimiques liés aux articles et produits de consommation, mis en place à l'agence en début d'année 2014.

Pour démarrer ces travaux, l'Anses décide de mettre en place une auto-saisine visant à évaluer les risques sanitaires de substances chimiques présentes dans des **jouets et des articles de puériculture destinés à des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans.**

Les travaux conduits dans le cadre de cette auto-saisine s'inscrivent dans une démarche d'appui scientifique et technique à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) dans le cadre de l'application de la Directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets. Ces travaux sur des produits de consommation destinés aux enfants de moins de 3 ans, en particulier des jouets et articles de puériculture, peuvent également intéresser la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR). Ces travaux font suite aux résultats de la saisine 2011-

¹ PNSE 2 : action 17 : Réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes ou en âge de procréer aux substances les plus dangereuses. Réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux substances préoccupantes.

Action 20 : Améliorer la prise en compte de la sensibilité particulière des enfants, des femmes enceintes ou en âge de procréer dans l'expertise des risques.

² Fiche 314 du programme de travail 2013 relative à l'évaluation des risques sanitaires de substances chimiques contenues dans des produits de consommation ou articles destinés à des populations sensibles.

SA-0324 relative à une demande d'évaluation de certains substituts de phtalates interdits dans les jouets.

Le CES « Evaluation des risques liées aux substances chimiques », lors des séances du 28 juin et du 24 octobre 2012, a par ailleurs soutenu l'engagement de l'agence dans ces travaux.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

L'objectif de l'auto-saisine est de réaliser une évaluation des risques sanitaires des substances chimiques présentes dans les jouets et les articles de puériculture destinés à des nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 3 ans. Pour ce faire, seront effectués :

- Pour tous les types de jouets et articles de puériculture :
 - un recensement des travaux réalisés (campagnes de mesures, bibliographie, rapports d'expertise, réglementation, alertes et retraits du marché) dans ce domaine par d'autres agences et d'autres pays ;
 - une étude de filières sur les jouets et les articles de puériculture ;
- Pour les jouets en plastiques contenant des phtalates et leurs substituts (sont ici exclus les jouets en bois et en métal, les peluches, les jouets en textile ainsi que les maquillages et peintures) :
 - une étude de filières sur les substances d'intérêt ;
 - une caractérisation de la composition et de la migration de ces substances à partir des jouets ;
 - une analyse des dangers et des relations dose-réponse ;
 - une élaboration de scénarios d'exposition en lien avec l'utilisation des jouets et des articles de puériculture par les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 3 ans ;
 - une évaluation des risques sanitaires ;
- Enfin, sur la base de ces travaux, une priorisation des substances chimiques, auxquelles les enfants jusqu'à 3 ans sont les plus exposés, pourra être réalisée en tenant compte entre autre du comportement spécifique des enfants ainsi qu'une priorisation des voies d'exposition (ex : contact main-bouche, succion d'objets, inhalation).

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

Fin 2014.

Article 2- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le – 6 SEP. 2013



Marc MORTUREUX
Directeur général

2 / 2

Annexe 2 : Volatilité des substances

Pour rappel, plusieurs textes réglementaires et normatifs proposent différentes définitions des composés organiques volatils, très volatils et semi-volatils, basées sur le point d'ébullition et/ou la pression de vapeur saturante.

- a. Dans les travaux sur les COV de l'Anses : la définition retenue est celle de la norme relative au dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur des locaux ou enceinte d'essai (NF ISO 16000-6, 2012). Elle définit les composés organiques volatils suivant leur température d'ébullition et distingue trois catégories :
 - Composés organiques très volatils (COTV) : composés organiques dont le point d'ébullition se situe entre < 0 °C et (50 à 100 °C) ;
 - Composés organiques volatils (COV) : composés organiques dont le point d'ébullition se situe entre (50 à 100 °C) et (240 à 260 °C) et ;
 - Composés organiques semi-volatils (COSV) : composés organiques dont le point d'ébullition se situe entre (240 à 260 °C) et (380 à 400 °C).

Cette définition fait référence à la classification adoptée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1989 établie sur la base de considérations analytiques (comportement des composés organiques selon le support de prélèvement utilisé pour piéger par adsorption des polluants présents dans l'atmosphère : charbon actif ; Tenax ou carbone graphite ; mousse polyuréthane ou résine XAD2) (Mølhav *et al.*, 1997).

- b. Les COV sont également définis dans la directive 1999/13/CE comme tout composé ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 20°C.
- c. Enfin, dans les fiches toxicologiques de l'INRS, la définition de la volatilité s'appuie sur la pression de vapeur plus celle-ci est importante plus le liquide s'évapore facilement et peut se diffuser dans l'atmosphère Selon la FT de l'INRS (INRS, 2012) à 25 °C :
 - Très peu volatile : $P < 5$ Pa ;
 - Modérément volatile : $5 < P < 1000$ Pa ;
 - Volatile : $1000 < P < 5000$ Pa ;
 - Très volatile : $p > 5000$ Pa.

Tableau 60 : Rappel des propriétés physico-chimiques des substances et volatilité au regard des différentes sources (ISO NF 16000-6, Directive n° 2008/112/CE du 16/12/08, INRS, 2012)

| Substances (n° CAS) | Pression de vapeur saturante (Pa) | Point d'ébullition (°C) | Volatilité selon les définitions ci- dessus | Source |
|--|---|--|---|---|
| DINCH 166412-78-8 (hors USA) et 474919-59-0 (USA) | $2,2 \cdot 10^{-5}$ à 20°C | 394°C à 1013,25 hPa | COSV Non COV Très peu volatil | Site substitution CMR |
| DEHP (6422-86-2) | $2,85 \cdot 10^{-3}$ à 25°C | 383°C à 1015 hPa | COSV - Très peu volatil | ESIS, INERIS, HSDB |
| TXIB (6846-50-0) | $8,5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg à 25 °C soit environ 1.1 Pa | 380 (conditions non précisés) | COSV - Très peu volatil | CSST, HSDB, ChemSpider, Chemical Book |
| DOIP (137-89-3) | $3,23 \cdot 10^{-4}$ à 25°C | 391,7 (con- ditions non précisées) | COSV - Très peu volatil | |
| ATBC (77-90-7) | $6,13 \cdot 10^{-4}$ à 4,9 $\cdot 10^{-2}$ Pa à 25°C | 173 °C à 133 Pa 200 °C à 532 Pa 326 °C à 21280 Pa | - - Très peu volatil | |

Annexe 3 : Synthèse des auditions

Afin de recueillir l'avis des différentes parties prenantes, une série d'auditions a été réalisée entre mai 2013 et février 2014 auprès :

- d'associations de consommateurs : Institut national de la consommation (INC), Union fédérale des consommateurs (UFC), Women in Europe for a common future (WECF) ;
- d'industriels : la fédération des entreprises du jouet et de la puériculture (FJP), la fédération des entreprises du commerce et de la distribution (FCD) accompagnée de représentants de 3 enseignes : Carrefour, Cora et Oxyane ;
- de l'administration : la Commission de sécurité des consommateurs (CSC), la sous-direction de la qualité pour l'industrie et de la normalisation (SQUALPI) au sein du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique³⁹.

Ces auditions avaient pour objectifs de bien cerner les enjeux et recueillir les attentes des différentes parties prenantes. Les points suivants ont été abordés lors de chacune des auditions :

- la réglementation applicable aux jouets et articles de puériculture et les évolutions souhaitables,
- les essais conduits par les différentes parties prenantes (composition, migration, émission, tests de rue, etc.) et en particulier :
 - o le choix des jouets (stratégie d'échantillonnage, représentativité des jouets testés, réalisation d'enquête de marché pour identifier les articles « leader » au sein d'une gamme, origine de fabrication des articles et proportion de la fabrication en France-Europe-hors d'Europe),
 - o le choix des substances dosées,
 - o les méthodes d'analyses (limite de détection et de quantification, choix du laboratoire, performance des méthodes analytiques mises en œuvre),
- les travaux et publications scientifiques de référence sur le sujet,
- les usages et conditions d'exposition à ces articles, les filières de production et d'utilisation des jouets et articles de puériculture, les chiffres sur les tonnages / volumes de vente, indicateurs économiques (proportion en fonction du type de jouets, de substances), composition des jouets et articles de puériculture,
- leur avis sur les travaux prévus par l'Anses et le choix des substances recherchées par l'Anses, à savoir des phtalates et substituts.

³⁹ Ce service est rattaché à la sous-direction de la qualité, de la normalisation, de la métrologie et de la propriété industrielle au sein du service de la compétitivité et du développement des PME appartenant à la Direction générale des entreprises du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique.

L'ensemble des parties prenantes auditionnées a confirmé l'intérêt pour les travaux prévus sur les jouets et articles de puériculture de l'Anses.

La question de la **réglementation applicable aux jouets et articles de puériculture** a été abordée. Le WECF indique avoir fait part d'un certain nombre de commentaires sur l'évolution de la Directive « Jouets », notamment sur les dérogations possibles (substances CMR, métaux lourds, substances Persistantes, Bioaccumulables et Toxiques ou PBT, nitrosamines, substances parfumantes, perturbateurs endocriniens ou PE). Le WECF souligne que la nouvelle la Directive ne prévoit rien pour les PE. D'une manière générale, le WECF déplore que les mesures réglementaires prises dans le domaine environnemental et sanitaire soient systématiquement vidées de leur sens, notamment par l'octroi de dérogations au profit des considérations strictement économiques et financières. Cela va dans le sens de l'économie de marché actuelle, et guide aussi les actions du WECF cherchant à entrer le plus possible en contact avec les industriels ou les fédérations pour faire changer les pratiques du secteur.

UFC Que Choisir considère que la logique serait d'appliquer les seuils les plus bas possible pour les substances présentant des effets sans seuil dans les jouets, en particulier ceux pouvant être mis en bouche. Il considère que les seuils définis pour les nitrosamines et les substances nitrosables sont très élevés, ce que la commission européenne a d'ailleurs reconnu (Décision 2012/160/UE de la commission du 1^{er} mars 2012).

La FJP a souligné le respect de la directive « Jouets » par les industriels en anticipation de sa mise en application en juillet 2013. Selon la FJP, les industries du jouet sont une des plus responsables avec une très bonne traçabilité (depuis la matière première jusqu'au lieu de distribution) et de nombreux contrôles de qualité. Les jouets n'ont pas pour unique marché l'Europe communautaire mais sont dans la plupart des cas distribués dans le monde entier. Aussi en plus des exigences de sécurité données par les réglementations européennes, ces mêmes jouets doivent aussi satisfaire les réglementations des autres pays/continents sur lesquels ils seront distribués, ces exigences étant dans la plupart des cas différentes de celles de l'Europe. Enfin, pour les phtalates et notamment pour les phtalates réglementés, il est totalement impossible de prévenir toute contamination par les emballages, les bâches de protection ou les contaminations croisées entre deux lignes de production.

La FCD souligne que les industriels sont confrontés à des réglementations à portée nationale ce qui pose souci pour la circulation de leurs marchandises en Europe et pour l'élaboration de cahiers des charges transmis aux fabricants. Chaque enseigne adhérente à la FCD suit son propre plan de contrôle, calqué globalement sur la Directive Jouets et la réglementation de Sécurité générale des produits. Les essais sont réalisés sur des jouets et articles de puériculture directement en entrepôt, en magasins ou en sortie d'usine. La plupart des enseignes réalisent les essais sur des jouets et articles de puériculture « neufs », les essais ne prennent donc pas en compte le vieillissement de ces articles.

Les échanges avec l'INC et l'UFC ont principalement porté sur les différents **essais** (essais comparatifs, essais de composition et de migration) conduits sur les jouets (60 millions de consommateurs, 2001 et 2009 ; UFC Que choisir, 2011 et 2013) et les articles de puériculture

(UFC Que choisir, 2010 et 2015a). Le WECF a également décrit des essais (tests de rue). Il trouverait intéressant de considérer l'enfant dans son environnement (approche « milieu de vie »). L'Anses a demandé à l'ensemble des parties prenantes des précisions quant à la sélection des articles et des substances chimiques, aux méthodes d'analyse employées et aux résultats de leurs essais. L'ensemble des parties prenantes ne réalise pas d'essai d'émission.

Le **type de jouets** a été abordé. Le WECF recommande à l'Anses de s'intéresser en particulier aux jouets neufs de marque. Pour autant, des plastiques recyclés contenant des POP (Polluants Organiques Persistants)⁴⁰, comme des retardateurs de flammes bromés, peuvent entrer dans la fabrication de jouets. Bien que définis par la convention de Stockholm, ces POP ne sont jamais recherchés lors des screening chimiques réalisés par les industriels. Seules les associations et ONG le réclament. Selon la FJP, les jouets « discount » ne sont pas à considérer car ils relèvent de la contrefaçon.

Le WECF a confirmé son attente d'une expertise consolidée sur le sujet au vue de l'inquiétude vis-à-vis de l'exposition des enfants aux substances chimiques. Le WECF considère qu'il faudrait appliquer le principe de précaution pour les produits destinés aux enfants, c'est-à-dire que toute substance dangereuse ou susceptible de l'être ne devrait pas être utilisée dans ces produits, en particulier pour les substances non autorisées dans l'alimentaire. La mise en place d'un étiquetage des substances chimiques contenues dans les jouets n'est qu'une seconde option. De plus, le WECF a souligné l'opacité des informations transmises par les industriels.

L'Anses a interrogé l'ensemble des parties prenantes sur les **substances à prendre en compte dans l'auto-saisine et dans les essais de composition et de migration commandités par l'Anses** (cf. §4.2). UFC Que Choisir indique que les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) pourraient être pris en compte et souligne également que les nitrosamines peuvent être retrouvées dans certains jouets. Enfin, il ne recommande pas particulièrement la recherche de bisphénol A (BPA) dans les jouets. A contrario, la FCD considère qu'il aurait été intéressant d'ajouter le BPA, en raison du contexte d'alerte actuel. **Le choix des substances à rechercher dans les essais de composition conduits par l'Anses, à savoir des phtalates et substituts, semble complet à l'ensemble des organismes auditionnés.**

⁴⁰ <http://chm.pops.int/default.aspx>

Annexe 4 : Jouets en bois et jouets en plastiques

Jouets en bois

Les jouets en bois, concernent différentes catégories de jouets telles que les jouets 1^{er} âge, les jeux de construction, les puzzles et jeux de société, les loisirs créatifs, véhicules, figurines... Il est à noter, que les jouets en bois, souvent peints et/ou vernis sont donc susceptibles de contenir des métaux lourds, des colorants azoïques, du formaldéhyde ce qui laisse à penser que ce type de jouets n'est pas nécessairement sans conséquence sur la santé humaine.

Le BfR a détecté la présence de formaldéhyde dans les jouets en bois (BfR, 2007). De même, le Danish EPA, dans son rapport de 2005, étudie les métaux lourds et substances organiques présentes en surface dans les jouets en bois peints, huilés, laqués ou colorés (Danish EPA, 2005). Seul le baryum a été détecté dans des concentrations comprises en 29 et 90 mg/kg d'échantillon. Environ 125 substances organiques ont été testées dont des phtalates tels que le BBP, DEHP et DBP.

Substances testées par le Danish EPA dans les jouets en bois

Dans son étude de 2005, le Danish EPA a testé un certain nombre de substances organiques (Tableau 61) et de métaux lourds (arsenic, baryum, cadmium, chrome, mercure, plomb, antimoine et sélénium) dans 15 jouets en bois.

Tableau 61 : Substances organiques testées par le Danish EPA dans 15 jouets en bois

| Nom de la substance | N°CAS |
|---|-------------------|
| 3-Acetyldihydro-2(3H)-furanone =Acetobutyrolactone | 517-23-7 |
| Benzaldehyde 100-52-7 | |
| Benzoic acid 65-85-0 | |
| Benzoic acid, butylester =Butyl benzoate | 136-60-7 |
| Alcool benzylque | 100-51-6 |
| Benzyl butylphthalate (BBP) 85-68-7 | |
| Butanedioic acid dimethylester (dimethyl succinate) | 106-65-0 |
| 1-Butanol 71-36-3 | |
| Butanoic acid 107-92-6 | |
| Butanoic acid, hexyl ester = n-Hexyl butyrate | 2639-63-6 |
| Butoxy acetic acid | 2516-93-0 |
| 2-Butoxyethanol | 111-76-2 |
| 2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol(=butyldiglycol) | 112-34-5 |
| 2-[2-(2-Butoxyethoxy)-ethoxyethanol = Butoxytriglycol | 143-22-6 |
| Butoxyethoxyethylacetate | 124-17-4 |
| 2-Butoxyethylacetate | 112-07-2 |
| 1-Butoxy-2-propanol | 5131-66-8 |
| Butylacetate | 123-86-4 |
| Butylcarbamate | 592-35-8 |
| Butyrolactone | 96-48-0 |
| C8-alcohol | - |
| Cyclohexanol | 108-93-0 |
| Cyclohexanone | 108-94-1 |
| Cyclopentanol | 96-41-3 |
| Acide Decanoïque | 15469-77-9 |
| Phtalate de dibutyle | 84-74-2 |
| 1,2-diethoxyéthane | 629-14-1 |
| Phtalate de Di-éthylhexyle | 117-81-7 |
| Dihydro-5-methyl-5-vinyl-2(3h)-furanone | 107311-6 |
| Phtalate de diisobutyle | 84-69-5 |
| Diisopropylether | 108-20-3 |
| 2,6-Dimethoxybenzoquinone | 530-55-2 |
| 3,5-Dimethoxy-4-hydroxycinnamaldehyde | 87345-53-7 |
| 1,2-Dimethoxy-ethene | 1000194-22-7 |
| 2,6-Dimethoxyphenol | 91-10-1 |
| 1,3-Dimethoxy-2-propanol (glycerol-1,3-dimethyl ether) | 623-59-8 |
| 3,6-Dimethyl-1,4-dioxan-2,5- dione | 4511-42-6 |
| 3,6-Dimethyl-1,4-dioxan-2,5- dione | 4511-42-6/95-96-5 |
| 3,6-Dimethyl-2,5-dioxo-1,4- dioxane | 95-96-5 |
| N,N-Dimethylformamide | 68-12-2 |
| 3,6-Dimethyl-2-oktanone | 118452-32-7 |
| Phtalate de diméthyle | 131-11-3 |
| 2,2-Dimethyl-propanoic acid (=trimethyl acetic acid) | 75-98-9 |
| Dipropylenglycol | 25265-71-8 |
| 2-Ethoxyethanol | 110-80-5 |
| 2-(2-Ethoxyethoxy)-ethanol (= diethylene glycol ether) | 111-90-0 |
| 5-Ethyldihydro-2(3H)-furanone (= caprolactone) | 695-06-7 |
| 2-Ethyl-2-hydroxymethyl-1,3 propandiol | 77-99-6 |
| 2-Ethylhexanoic acid | 149-57-5 |
| Formamide | 75-12-7 |
| 4-Formyl-benzoic acidmethylester = 4-Carbomethoxybenzaldehyde | 1571-08-0 |
| Fumaric acid monomethylester | |
| Furfural | 98-01-1 |
| Glycol | |
| Glycol fx triéthylenglycol | 112-27-6 |
| Acide heptanoïque | 111-14-8 |
| Hexahydrophthalide | 6939-71-5 |
| Hexanal | 66-25-1 |
| Hexanedioic acid, dimethyl ester = Dimethyl adipate | 627-93-0 |
| Hexanedioic acid, monomethyl ester = Adipic acid, monomethyl ester | 627-91-8 |
| 2-Hexanol | 626-93-7 |

| | |
|---|----------------------|
| Acide hexanoïque | 142-62-1 |
| 7-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one = Coumarine, 7-hydroxy- | 93-35-6 |
| 4-(3-Hydroxybutyl)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-one | 36151-02-7 |
| 4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde | 134-96-3 |
| 1-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-ethanone | 2478-38-8 |
| 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde | 621-59-0 |
| 4-Hydroxy-3-methoxybenzeneacetic acid, | 306-08-1 |
| 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-ethanone | 498-02-2 |
| 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone (=diacetonealcohol) | 123-42-2 |
| 3-Hydroxy-7-phenol-carbofuran | 1000117-19-5 |
| 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanone | 5471-51-2 |
| 2-Hydroxy-propanoic acid, butyl ester = Butyl lactate | 138-22-7 |
| Ethyl L(-)-lactate | 687-47-8 |
| 2-Hydroxy-propanoic acid methylester = Methyl lactat | 547-64-8 |
| 4-Hydroxy-3,5,6-trimethyl-4-(3-oxo-1-butenyl)-2-cyclohexen-1-one | 77846-84-5 |
| Isobenzofuranone | 87-41-2 |
| Metharbital | 50-11-3 |
| 2-Methoxyethanol | 109-86-4 |
| 1-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-2-propanol =Dipropylenglycol monomethyl ether | 20324-32-7 |
| 4-Methoxymethyl phenol | 5355-17-9 |
| 2-Methoxyphenol | 90-05-1 |
| 1-Methoxy-pentane= Methyl amyl ether | 628-80-8 |
| 1-Methoxy-2-propanol | 107-98-2 |
| 1-Methoxy-2-propanone | 5878-19-3 |
| 1-Methoxy-2-propylacetate | 108-65-6 |
| Methoxypropylacetate | 41448-83-3 |
| 2-Methoxyvinylphenol | 7786-61-0 |
| 1-Methyl-2,5-pyrrolidindion | 1121-07-9 |
| 3-Methyl-2-butanol | 598-75-4 |
| 2-Methylcyclopentanol | 24070-77-7 |
| 1,1'-[(1-Methyl-1,2-ethanediyl)bis(oxy)]-bis-2-propanol = Tripropylene glycol | 1638-16-0 |
| Methylisobutylketone | 108-10-1 |
| 4-Methyl-3-hepten-1-one | 22319-25-1 |
| Methyl-methoxyacetate | 6290-49-9 |
| 2-Methyl-propanoic acid, 2,2-dimethyl-1-(2-hydroxy-1-methylethyl)propyl ester | 74367-33-2 |
| Methylpropylether | 557-17-5 |
| 1-Methyl-2-pyrrolidone | 872-50-4 |
| 1,4-(Methylthio)-phenyl)-ethanone (= 4-(Methylthio)-acetophenone) | 1778-09-2 |
| 1-Methyl-N-vanillylphenethanamine | 10000127-90-4 |
| 1,2-Oxatetracyclo-(5.2.1.1(2.6).1(4.10)-dodecan-11-one | |
| 9-Oxononanoic acid | 2553-17-5 |
| 2,2-Oxybis ethanol =Diethylene glycol | 111-46-6 |
| 2,3-Oktandiol | 20653-90-1 |
| 1-pentanol | 71-41-0 |
| Acide pentanoïque | 109-52-4 |
| Pentanoic acid dimethylester | 1119-40-0 |
| Phénol | 108-95-2 |
| 2-Phenoxyethanol | 122-99-6 |
| 2-(2-Phenoxyethoxy)-ethanol(= Phenoxydiglycol) | 104-68-7 |
| 3-Phenylbicyclo(3.2.2)nona-3,6-dien-2-one | 72830-83-8 |
| Phthalsyre anhydride | 85-44-9 |
| 1,2-Propandiol(=propylenglycol) | 4254-14-2 |
| 1,2-Propandiol =propylenglycol + 2-Hydroxypropanoicacid, methyl ester | 4254-14-2+ 2155-30-8 |
| 1,2-Propandiol diacetate | 623-84-7 |
| Propanoic acid, 2hydroxymethylester | 547-64-8 |
| 1-Propanol-3-methoxy acetate | 1000142-84-6 |
| Propionylbenzoic acid | 2360-45-4 |
| Propylenglycol | 57-55-6 |
| Tetraethylenglycol | 112-60-7 |
| 2,4,7,9-Tetramethyl-5-decyn-4,7-diol | |
| Toluène | 108-88-3 |
| 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyde | 2103-57-3 |
| 3,4,5-Trimethoxyphenol | 642-71-7 |
| 3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-one (=isophorone) | 78-59-1 |

| | |
|---|--------------------|
| 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol | 144-19-4 |
| Vanilline | 121-33-5 |
| Vanilline / Benzaldehyde, 3-hydroxy-4-methoxy = isovanillin | 121-33-5 /621-59-0 |
| Xylene | 95-47-6 |

Jouets en plastiques

Après analyse de la littérature, le KEMI a listé les matériaux les plus présents dans les jouets. En premier lieu, vient le polyéthylène, suivi du PVC, puis du polypropylène.

Tableau 62 : Substances retrouvées dans la littérature, avec une classification de dangers (KEMI, 2012b)

| N°CAS | Nom Chimique | Phrase Risque | de | Fonction | Type de plastique |
|------------|--|--|----|--|-------------------|
| 80-08-0 | Dapsone | H302 | | Accelerator in epoxy resins. Antibacterial properties | Epoxy |
| 1663-39-4 | tert-Butyl acrylate,oligomers | H225 H302 H312 H315 H317 H332 H335 H411 | | Adhésifs | Adhésifs polymère |
| 919-30-2 | Aminopropyltriethoxysilane | H302 H314 | | | |
| 7085-85-0 | Ethyl 2-cyanoacrylate (ECA) | H315 H319 H335 | | | |
| 3380-34-5 | Triclosan | H315 H319 H400 H410 | | Biocidal agents belonging to the use phase are used to prevent microbiotic growth during transportation or smell during use. | |
| 142-59-6 | Nabam | H302 H317 H335 H400 H410 | | | |
| 10605-21-7 | Carbendazim | H340 H360FD H400 H410 | | | |
| 91-53-2 | Ethoxyquin | H302 | | | |
| 107-41-5 | 2-Methylpentane-2,4-diol (Hexylene glycol) | H315 H319 | | | |
| 5392-40-5 | Citral | H315 H317 | | | |
| 111-14-8 | Heptanoïc acid | H314 | | | |
| 107-92-6 | Butyric acid | H314 | | | |
| 81-15-2 | Musk xylene | H201 H351 H400 H410 | | | |
| 79-31-2 | Isobutyric acid | H302 H312 | | | |
| 97-86-9 | Isobutyl methacrylate, | H226 H319 H335 H315 H317 H400 | | | |
| 79-20-9 | Methyl acetate | H225 | | | |

| | | | | |
|------------|---------------------------------|--|---|--|
| | | H319 H336 | | |
| 24197-34-0 | 4,4'-thiodi-o-cresol | H318 H400 H410 | | |
| 112-05-0 | Nonanoic acid | H314 | | |
| 141-78-6 | ethyl acetate | H225 H319 H336 | | |
| 109-52-4 | Valeric acid | H314 H412 | | |
| 89-83-8 | Thymol | H302 H314 H411 | Substances parfumantes, biocides | |
| 565-80-0 | 2,4-dimethylpentan-3-one | H225 H332 | | |
| 123-86-4 | n-butyl acetate | H226 H336 | France, adhesives | Polyolefin |
| 302-27-2 | Aconitine | H300 H330 | Dyes | Paints AcetateAcrylic Polyamid Polyester others |
| 2475-45-8 | 1,4,5,8-tetraaminoanthraquinone | H315 H317 H318 H350 | | |
| 569-61-9 | Basic red 9 | H350 | | |
| 1694-09-3 | Acid Purple 49 | H351 | | |
| 7440-48-4 | Cobalt | H317 H334 H413 | | |
| 2832-40-8 | Disperse Yellow 3 | H317 H351 | | |
| 1306-23-6 | Cadmium sulphide | H302 H341 H350 H361fd H372** H413 | Dye, stabilizer | |
| 7758-98-7 | Copper sulphate | H302 H315 H319 H400 H410 | Colourant, biocide | |
| 1309-64-4 | Antimony trioxide | H351 | Flame retardant, pigment | |
| 78-40-0 | Triethyl phosphate | R22 | Retardateur de flamme, plastifiants | Polyurethane (PUR) Polyester (PES) Acetylcellulose others |
| 78-30-8 | Tri-o-cresyl phosphate | R39/23/24/35, R51/53 | | |
| 115-96-8 | Tris(2-chloroethyl) (TCEP) | R22, R40,R60 | | |
| 117-81-7 | Bis[2-ethylhexyl] phthalate | R60, R61 | Plastifiants | Polyvinylchloride (PVC) Polyvinylfluoride (PVF) Polyurethane (PUR) others |
| 117-82-8 | Bis(2-methoxyethyl) phthalate | R60, R61 | | |
| 85-68-7 | Benzylbutyl phthalate | R61, R62, R50/53 | | |
| 84-74-2 | Dibutyl phthalate | R61, R62, R50 | | |
| 98-83-9 | Methylstyrene | R10, R36/37, R51/53 | | |
| 60-35-5 | Acetamide | R40 | | |
| 131-17-9 | Diallyl phthalate | R22, R50/53 | Palstifiant et supports pour polyesters, mélanges de caoutchouc, Formulation epoxy, et mousse polyurethanes .Agents de reticulation pour polyesters insaturés | Epoxy Polyurethane (PUR) Polyester (PES) Rubber |
| 520-45-6 | 3-acetyl-6-methyl-2Hpyran- | R22 | Plastifiants et fongicides | |

| | 2,4(3H)-dione | | | |
|-------------|---|--|---|---|
| 122-60-1 | Phenyl glycidyl ether | R20, R45, R37/38, R43,R68, R52/53 | Stabilisants | Polyéthylène(PE) Chlorure de polyvinyle (PVC), autres |
| 100-97-0 | Methenamine | R11, R43 | | |
| 7375427-5 | 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionyloxy]-1-[2-[3-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionyloxy]ethyl]-2,2,6,6-tetramethylpiperidine | R53 | | |
| 106990-43-6 | Chimassorb 119 | R43,R51/53 | | |
| 147315-50-2 | 2-(4,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2-yl)-5-((hexyl)oxy)-phenol | R53 | | |
| 103597-45-1 | Bisoctrizole | R53 | Stabilisants thermiques dans le PVC, catalyseurs pour les systems polyurethanes (mousses) et pour les resins polyesters insaturées. | Chlorure de polyvinyle (PVC), polyuréthane (PUR), polyester (PES) |
| 149-57-5 | 2-Ethylhexanoic acid,esters | R63 | | |
| 137-26-8 | Thiram | R20/22, R36/38, R43, R48/22, R50/53 | Régulateur de polymérisations Fongicide et désinfectants | |

Annexe 5 : Les différents plastiques

• Les polyoléfines

"Polyoléfine" est le nom générique de types de plastiques qui comprennent les polyéthylènes - polyéthylène basse densité (LDPE), polyéthylène basse densité linéaire (LLDPE) et polyéthylène haute densité (HDPE) - et le polypropylène (PP).

Ensemble, ils constituent plus de 47 % (11,2 millions de tonnes) des 24,1 millions de tonnes de plastiques consommées chaque année en Europe de l'Ouest.

Les avantages des polyoléfines : Grâce à leur adaptabilité, les polyoléfines constituent un des plastiques les plus couramment utilisés actuellement. Leurs multiples applications comprennent :

- LDPE : films alimentaires, sachets, films agricoles, revêtements de cartons de lait, revêtements de câbles électriques, sacs renforcés industriels.
- LLDPE : films étirables, films d'emballage industriels, récipients à parois minces et sacs renforcés, moyens ou petits.
- HDPE : caisses et boîtes, bouteilles (pour produits alimentaires, détergents, cosmétiques), récipients alimentaires, jouets, cuves à pétrole, emballages et films industriels, conduites et articles ménagers.
- PP : emballages alimentaires tels que pots de yaourts ou de margarine, emballages de friandises et de biscuits apéritifs, récipients pour fours à micro-ondes, fibres de moquettes, mobilier de jardin, emballages et appareils médicaux, bagages, équipements de cuisine et conduites.

• Les polyesters

PET est l'abréviation du nom d'un plastique particulier appartenant à la famille des polyesters. Le PET est formé d'un alcool, l'éthylène glycol (EG), et d'un acide, l'acide téréphtalique (TPA), dont le nom chimique est "téréphtalate de polyéthylène" ou PET.

Les matières premières du PET (bouteilles, films textiles et alimentaires) sont dérivées du pétrole brut. Après raffinage et séparation du "brut" en divers produits pétroliers, les monomères du PET sont obtenus, purifiés et mélangés et chauffés à 300°C en présence d'un catalyseur. Chaque intermédiaire possède deux points de réaction identiques, et peut donc former des chaînes en reliant plusieurs molécules entre elles et en formant un polymère dans lequel les monomères sont reliés par des liaisons ester.

Les avantages du PET : Etant facile à traiter par injection et moulage-soufflage ou par extrusion lorsqu'il est fondu, le PET peut répondre à quasiment tous les besoins d'emballage. Les applications types du PET comprennent :

- les bouteilles pour les boissons telles que les boissons non alcoolisées, les jus de fruits et les eaux minérales. Il convient particulièrement pour les boissons gazeuses, les huiles de friture et des salades, les sauces, les assaisonnements et les détergents.
- les pots à ouverture large (les confitures, les conserves, les fruits et les aliments séchés).
- Les barquettes pour les plats précuits qui peuvent être réchauffés au four à micro-ondes ou au four classique.
- Les films pour les plats précuits à bouillir en sachet, les biscuits apéritifs, les fruits secs, les friandises et les confiseries de longue conservation.
- D'autres produits en PET particulièrement étanches à l'oxygène sont parfaits pour conserver la bière, les produits laitiers emballés sous vide comme le fromage, les viandes conditionnées, les vins en 'Bag in Box', les condiments, le café, les gâteaux et les sirops.

- **Le polyuréthane**

Les polyuréthanes constituent une famille très vaste de produits : mousses rigides ou souples, thermoplastiques et thermodurcissables durs ou mous, élastomères, peintures, vernis, colles, solutions et dispersions pour enduction. Ils résultent généralement de la réaction d'addition de polyisocyanates sur des polyols (INRS, 2006).

- **Les polyépoxydes ou résines époxydiques**

Les résines époxydiques, communément appelées résines époxy, résultent généralement de la polycondensation de l'épichlorhydrine avec un polyalcool ou un phénol. Elles sont utilisées dans un grand nombre d'applications industrielles : pour les revêtements dans les peintures et vernis, dans les colles ou comme matériau dans la construction. On les retrouve ainsi par exemple dans certains appareils ménagers, dans les textiles industriels ou encore dans la protection intérieure des boîtes de conserve et des canettes.

Les avantages des résines époxydes : L'état physique de cette famille de résines synthétiques peut aller du liquide à faible viscosité au solide à point de fusion élevé. "Réticulées" avec divers agents durcissants, elles constituent une palette de matériaux offrant des combinaisons spécifiques de propriétés qui apportent une contribution considérable dans pratiquement toutes les grandes industries :

- Aéronautique et aérospatiale
- Automobile
- Construction et mécanique lourde
- Chimie
- Electricité
- Electronique
- Alimentation et boissons
- Marine
- Loisirs
- Petite mécanique

- **Polycarbonate (PC)**

Le PC sera utilisé plutôt pour des applications exigeant rigidité et forte résistance, ou une transparence, et la coque des articles volumineux semble en général réalisée dans d'autres matières plus souples et moins onéreuses comme le polypropylène (tricycles, porteurs et voitures à pédales, ...). Toutefois, les jouets sont souvent composés d'un grand nombre de pièces dont la composition n'est pas accessible facilement, et il est possible qu'ils comportent des pièces en PC, seul ou en mélange avec l'ABS. Lorsque la structure de tels articles est transparente, il est par contre envisageable que le PC soit le plastique employé (ex/ pare-brise d'une voiture à pédales). Les résines époxy sont utilisées pour des pièces souples, ou des revêtements, et leur usage semble nettement moins répandu que pour le PC (et concernerait surtout les loisirs créatifs : gommettes en relief, résines pour moulages, peintures « 3D », etc.). Toutefois, les résines époxy entrent dans la composition de colles, mastics, peintures et vernis. Certains usages spécifiques pour les jeux (maquettes) ont été identifiés spécifiquement (INERIS, 2013).

Les avantages du PVC : La combinaison des propriétés du PVC lui permet d'offrir des avantages en termes de performance qui sont difficiles à égaler. Ce matériau est durable et léger, solide, résistant au feu, avec d'excellentes propriétés d'isolation et une faible perméabilité. En faisant varier les additifs utilisés dans la fabrication des produits en PVC, les caractéristiques telles que la solidité, la rigidité, la couleur et la transparence peuvent être ajustées pour répondre à la plupart des applications telles que :

- les emballages d'articles de toilette, d'articles pharmaceutiques et de produits alimentaires et de confiseries, d'eau et de jus de fruits, les étiquettes et les présentoirs.
- les produits de loisirs tels que les tuyaux d'arrosage, les chaussures, les piscines gonflables et les tentes.
- les produits de construction tels que les châssis de fenêtres, les revêtements de sol et muraux, les couvertures de toit, les revêtements pour tunnels, les piscines et les réservoirs.
- les conduites, y compris les conduites et accessoires d'alimentation en eau et évacuation des eaux usées, et les canalisations pour l'électricité et les télécommunications.
- les produits médicaux tels que les poches de sang, les tubes de transfusion et les gants chirurgicaux.
- les couvertures telles que les bâches, les vêtements de pluie et les tôles ondulées.
- les isolations et les gaines des alimentations électriques basse tension, télécommunications, équipements et applications automobiles.
- les applications automobiles telles que les câbles, les revêtements de bas de caisse et les garnitures intérieures

Annexe 6 : Informations complémentaires sur les articles de puériculture et particulièrement la norme NF EN 14350-2

Dans la norme NF EN14350-2, la méthode analytique spécifiée dans l'EN 71-3 a été appliquée. Les éléments solubles sont extraits d'éléments individuels d'articles pour l'alimentation liquide se trouvant à la portée de l'enfant.

Des conditions simulant le contact avec l'acide gastrique doivent être reproduites. Les concentrations des éléments solubles sont exprimées quantitativement.

La norme indique qu'il doit être utilisé des méthodes ayant une limite de détection au moins égale à 0,1 fois la valeur des éléments à mesurer.

Normalisation

Norme NF EN 1400+A1

Les sucettes sont soumises à la norme européenne NF EN 1400 parties 1-2-3 :

- PrEN 1400-1 : articles de puériculture – sucettes pour nourrissons et jeunes enfants – Partie 1 : exigences générales et informations relatives au produit,
- prEn 1400-2 : articles de puériculture – sucettes pour nourrissons et jeunes enfants– Partie 2 : exigences mécaniques et essais,
- prEn 1400-3 : articles de puériculture – sucettes pour nourrissons et jeunes enfants – Partie 3 : exigences chimiques et essais.

La norme NF EN 1400 mentionne les composés à rechercher et pour lesquelles des limites ne doivent pas être dépassées. Les substances recherchées sont les suivantes :

- Des éléments : Antimoine, Arsenic, Baryum, Cadmium, Plomb, Chrome, Mercure, Sélénium

La migration des éléments à partir de tous les matériaux utilisés dans la fabrication de sucettes ne doit pas excéder les limites indiquées au Tableau 63. Les limites tiennent compte d'une succion prolongée de la tétérèlle dans la bouche.

Tableau 63 : Limites de migration des éléments sur les sucettes

| Élément | Limite (mg/kg) |
|---------------|----------------|
| Antimoine, Sb | 15 |
| Arsenic, As | 10 |
| Baryum, Ba | 100 |
| Cadmium, Cd | 20 |
| Plomb, Pb | 25 |
| Chrome, Cr | 10 |
| Mercure, Hg | 10 |
| Sélénium, Se | 100 |

- N-nitrosamines et substances N-nitrosables

La libération totale de N-nitrosamines et de substances N-nitrosables des éléments en élastomère ou en caoutchouc ne doit pas excéder les limites indiquées dans le Tableau 64.

Tableau 64 : Libération de N-nitrosamines et de substances N-nitrosables

| Substance | Limite (mg.kg ⁻¹) |
|----------------|-------------------------------|
| N-nitrosamines | 0,01 |
| N-nitrosables | 0,1 |

- 2-mercaptobenzothiazole

La migration de cette substance ne doit pas excéder 8 mg/kg sur les éléments de sucette en élastomère.

- 2,6-bis (1,1-diméthyléthyl)-4-méthylphénol (BHT) : antioxydant

La migration de cette substance ne doit pas excéder 30 µg/100mL sur les éléments de sucette en élastomère.

- 2,2'-méthylènebis(6-1,1-diméthyléthyl)-4-méthylphénol) : antioxydant

La migration de cette substance ne doit pas excéder 15 µg/100mL sur les éléments de sucette en élastomère.

Annexe 7 : Synthèse des travaux sur les jouets postérieurs à la Directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets

| Référence | Substances | Type de jouets | Synthèse |
|--|---|---------------------------------------|---|
| Limite de migration dans les jouets | | | |
| BfR, 2009a Opinion : Lead and cadmium do not belong in toys | Plomb (Pb) Cadmium (Cd) | | <u>Plomb</u> effet sur le système nerveux central (SNC) → Le BfR considère que l'exposition au Pb doit être réduite au maximum chez l'enfant et les jouets ne devraient pas relarguer de Pb. <u>Cadmium</u> : effets sur les reins, accumulation dans le corps, lésions osseuses, perturbation endocrinienne. Selon EFSA, l'exposition des enfants au Cd peut excéder la dose hebdomadaire tolérable. → Le BfR recommande que la limite de migration soit abaissée considérablement par la Commission Européenne. |
| BfR, 2009b Opinion : limit values for phenol in food-contact articles and toys are to be updated | Phénol | | La limite existante est basée sur des données anciennes, à savoir la TDI du Scientific Committee for Food (SCF) datant de 1968. Les nouvelles données toxicologiques montrent qu'il existe des effets à des doses comparables à la VTR → Le BfR recommande de réviser la limite existante. |
| BfR, 2009c Opinion : polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in toys | Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) | Jouets en caoutchouc ou plastique mou | <u>Essais de composition</u> : Le BfR a évalué les résultats d'essais de composition dans 104 jouets : 70% des échantillons avaient un taux de HAP < 1 mg/kg, 19% entre 1-10, 7% entre 10-100 et 3% entre 100 et 1000 mg/kg. Un rapport du BfR (2009) rapporte des concentrations en HAP < 0,2 mg/kg dans 39 échantillons. Ces données montrent qu'il est possible de fabriquer des jouets en caoutchouc ou en plastique mou contenant des concentrations très basses ou indétectables en HAP. Cependant, les données disponibles ne concernent que les 16 HAP listés par l'US EPA (1984). Il n'existe donc aucune donnée sur les HAP de haut poids moléculaire. <u>Evaluation de risques sanitaires (ERS)</u> : Le BfR a réalisé un scénario d'exposition cutanée pire cas, en prenant en compte un enfant de 10 kg en contact pendant 1h avec 200 g d'objet contenant des HAP (correspondant à 2 poignées de vélo). La migration des HAP dans la sueur est estimée temporairement et selon un scénario pire cas à 1%. Un facteur de 22% d'absorption cutanée a été pris en compte (discussion avec Plastic Committee). En considérant ces données, avec une concentration de BaP conforme à la nouvelle directive jouet (100 mg/kg), la dose de BaP serait de 4 400 ng/kg pour l'enfant (équivalent au BaP contenu dans 40 cigarettes). D'après ces données, l'exposition au BaP <i>via</i> les jouets peut être considérablement plus élevée que la quantité journalière apportée par l'alimentation ou la fumée de cigarette chez les adultes. Les HAP pénétrant facilement la peau, l'exposition cutanée ne devrait pas être sous-estimée. En |

| | | | |
|--|-------------------|---|---|
| | | | <p>faisant l'hypothèse d'une concentration maximum disponible de 100 mg/kg selon la Directive « Jouets », l'absorption cutanée potentielle en BaP <i>via</i> les jouets peut excéder l'absorption par voie orale <i>via</i> les aliments et serait > d'un facteur 300 du niveau d'absence de risque pour la santé dérivé par la méthode Threshold of Toxicological Concern (TTC). L'absence de risque pour la santé ne peut pas être exclue. Ainsi, l'exemple des HAP montre que l'application de la Directive « Jouets » pour les substances CMR ne satisfait pas l'exigence de diminuer l'exposition des enfants, ni de protéger leur santé. De manière générale, le BfR recommande que les limites réglementaires concernant les substances CMR dans les jouets ne s'appliquent pas sur la composition du jouet, mais sur la migration comme c'est déjà le cas avec les matériaux en contact avec l'alimentation (MCDA). La réglementation sur les MCDA demande que les substances CMR ne soient pas détectables (< 0,01 mg/kg). Selon le BfR, cette exigence est technologiquement possible. De plus, la réglementation MCDA devrait être appliquée à tous les types de matériau de jouets et sans limite d'âge pour minimiser l'exposition des enfants aux substances CMR.</p> |
| <p>BfR, 2010 Opinion : contact allergens in toys : health assessment of nickel and fragrances</p> | Nickel Parfums | | <p><u>Nickel</u> : Il n'existe pas de limite de migration dans les jouets → Le BfR recommande que les jouets faits d'alliages métalliques qui impliquent une augmentation du contact avec la peau pendant de longues périodes doivent avoir la même limite que dans les bijoux.</p> <p><u>Parfums</u> : 55 substances parfumantes allergisantes et ingrédients parfumants sont interdits selon la Directive « Jouets » et 11 substances parfumantes supplémentaires ont un étiquetage obligatoire à cause de leur potentiel allergisant. Des traces sont autorisées pour les substances parfumantes interdites jusqu'à 100 mg/kg matériau → Le BfR considère que les substances interdites ne devraient pas être détectables et que la limite pour l'étiquetage obligatoire soit diminuée à 10 mg/kg. Les jouets liquides ou sous forme de pâte (peinture à doigts, pâte à modeler) contiennent de nombreux conservateurs qui devraient être soumis aux mêmes exigences que ceux utilisés dans les cosmétiques.</p> |
| <p>BfR, 2011a Opinion : Toys made of natural and synthetic rubber for children under three years of age: Release of N-nitrosamines should be as low as possible</p> | N-nitrosamines | Jouets en caoutchouc naturel ou synthétique | <p>Lors de la fabrication de produits à base de caoutchouc naturel ou synthétique, les dithiocarbamates et thiurams peuvent être transformés en N-nitrosamines et amines nitrosables. Certaines nitrosamines sont des cancérogènes génotoxiques.</p> <p>Les voies d'expositions sont la voie orale <i>via</i> l'alimentation (poisson ou viande fumée) et la voie inhalée (fumée de cigarette). En tant que population particulièrement sensibles, l'exposition des enfants aux N-nitrosamines par les tétines et les sucettes et les jouets doit également être considérée.</p> <p>Pour cette raison, le BfR considère que le principe ALARA ("as low as reasonably achievable") devrait être appliqué aux limites de migration des jouets fabriqués à partir de caoutchouc destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de 36 mois. Alors que le règlement allemand relatif aux produits d'utilisation courante autorise une migration d'au plus 0,01 mg/kg de matériau à partir des jouets, la Directive « Jouets » permet la libération de 0,05 mg/kg de matériau. Cette valeur est cohérente avec la valeur limite pour les ballons alors que la limite allemande a été retenue pour les jouets destinés à être mis en bouche pour les enfants de moins de 36 mois.</p> <p>Selon le BfR, les valeurs les plus basses doivent être maintenues. Il est aujourd'hui possible d'éviter la formation de N-nitrosamines cancérogènes lors de la fabrication de produits à base de caoutchouc</p> |

| | | | |
|--|--|------------|---|
| | | | naturel ou synthétique. |
| BfR, 2011b Opinion : DPHP detected in toys : BfR assessing the risk of the softener | DPHP (phtalate de di-2-propylheptyle) | | Le DPHP n'a pas été interdit dans la réglementation REACH, c'est pourquoi il est de plus en plus utilisé par les industriels du plastique. Le BfR a mesuré les concentrations de DPHP dans 4 jouets (entre 10,1 et 48,2 % massique). Les enfants peuvent être exposés au DPHP par la peau et par voie orale. L'exposition a été estimée à 135 µg/kg/j. Si la seule source d'exposition au DPHP vient des jouets, aucun risque n'est à considérer. Mais les enfants ne sont pas en contact avec les plastiques qu'à travers les jouets. Pour prendre en compte ces autres expositions, un facteur supplémentaire de 10 a été appliqué, amenant ainsi la VTR à 40 µg/kg/j. Or, cette VTR est dépassée par les niveaux d'exposition calculés pour certains jouets examinés. Cette substance présentant des effets sur la thyroïde et l'hypophyse, le BfR considère qu'il est nécessaire de réduire les taux de DPHP dans les articles utilisés par les enfants tels que les jouets. |
| BfR, 2012 Opinion : health risks through heavy metals from toys | Métaux lourds dont arsenic (As), plomb (Pb), baryum (Ba), antimoine (Sb) et mercure (Hg) | | Les limites pour les métaux indiquées dans la Directive « Jouets » de 2009 sont supérieures à celles indiquées dans l'ancienne Directive « Jouets ». - <u>Plomb et arsenic</u> : Le principe ALARA doit être appliqué. L'apport par l'alimentation uniquement permet d'atteindre la limite. De forts niveaux en Pb peuvent avoir un impact sur le développement intellectuel des enfants. L'As peut entraîner des cancers et des troubles cutanés. Ainsi, le BfR recommande de retenir la limite la plus faible. - <u>Baryum</u> : En considérant la VTR de l'OMS, l'exposition au Ba via les jouets respectant la limite autorisée serait supérieure à la VTR d'un facteur 3. Ainsi, un risque sur la santé serait possible. Un apport excessif de baryum soluble peut entraîner une forte tension artérielle et des effets rénaux. - <u>Antimoine inorganique et mercure</u> sont classés comme cancérogènes. Leurs limites ne doivent pas être augmentées même si des effets supplémentaires ne sont pas attendus. L'expérience a montré que les industriels peuvent facilement appliquer les limites les plus basses. |
| Federal ministry of labour, social affairs and consumer protection (Autriche), 2013 Chemical requirements for toys | SvHC, HAP, BPA, phtalates et autres plastifiants, formaldéhyde et phénol, Métaux, substances parfumantes, isothiazolinones, Ni, sensibilisants, Retardateurs de flamme, colorants et amines aromatiques primaires, | Tous types | Le cadre réglementaire actuel dans l'Union européenne pour protéger les consommateurs de substances chimiques contenus dans les produits de consommation a été jugé insuffisant par l'Institut autrichien de normalisation. Les jouets sont un exemple de produits de consommation où des exigences chimiques existent mais sont jugées encore trop insuffisantes par diverses organisations. Ce rapport fait une revue des exigences chimiques concernant les jouets et tente de donner des exemples de limites qui pourraient être introduites dans la réglementation dans le but d'assurer la sécurité des enfants lors de l'utilisation de jouets. Une revue et une analyse de la littérature scientifique disponible sur les limites des substances chimiques dans les jouets ont été réalisées. Les limites dans les jouets sont fondées sur les ERS existantes sur chaque substance chimique. Pour chaque substance, la législation en vigueur a été décrite ainsi que les exigences normatives (EN 71) et la littérature existante. Les substances chimiques et groupes de substances examinés dans ce rapport sont : - Les SVHC, y compris substances CMR, PBT, vPvB et autres : SVHC en général, HAP, BPA, phtalates et autres plastifiants, nickel, formaldéhyde et phénol, |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | <p>Monomères, Solvants, Agents de conservation et biocides, N-nitrosamines et substances N-nitrosables, substances classées très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritative, etc., PFOS et PFOA, nanomatériaux Substances MCDA</p> | | <ul style="list-style-type: none"> - Métaux : Plomb, cadmium, antimoine, arsenic, mercure, baryum, - Sensibilisants et parfums : substances parfumantes, isothiazolinones, nickel et sensibilisants en général, - Retardateurs de flamme : PTCE, TCPP et TDCP, trioxyde de di antimoine, retardateurs de flamme en général, - Colorants et amines aromatiques primaires, - Monomères, - Solvants, - Agents de conservation et biocides, - N-nitrosamines et substances N-nitrosables, - Autres substances : substances classées comme très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritative, etc., PFOS et PFOA, - nanomatériaux - Utilisation de matériaux en contact avec les aliments règlementés dans les jouets <p>Les exigences chimiques (types de limite, valeur limite, essais et méthodes) proposées sont répertoriées dans un tableau (tableau 25, chapitre 5) et complètent les exigences chimiques déjà présentes dans la Directive « Jouets ».</p> <p>Dans ce rapport, les valeurs limites ont été proposées pour tout type de matériau ou de jouets.</p> |
| <p>KEMI, 2012a Bisfenol A i leksaker och barnartiklar – behov av exponeringsminskning? (BPA dans les jouets et articles de puériculture. Nécessité d'une réduction de l'exposition ?) – résumé en anglais</p> | <p>BPA</p> | | <p>Le KEMI a conduit une étude afin de savoir si les jouets et articles de puériculture peuvent contenir du BPA, si celui-ci peut migrer et s'il est nécessaire, proposer des mesures pour réduire l'exposition. Sur la base des résultats des essais de composition et de migration sur les jouets et les articles de puériculture, le KEMI a réalisé une ERS selon la méthode indiquée dans le règlement REACH. Aucun risque n'a pu être mis en évidence. Le KEMI n'a donc pas proposé de restrictions pour réduire l'exposition des enfants au BPA dans ces articles.</p> <p>Le KEMI estime qu'il est important de surveiller activement les risques pour la santé des enfants suite à une exposition au BPA en raison de ses propriétés perturbatrices endocriniennes. Les jeunes enfants étant un groupe sensible à l'exposition chimique, il est essentiel d'identifier toutes les sources de BPA auxquels les enfants peuvent être exposés. Par ailleurs, le niveau de protection appliqué en 2012 (0,1 mg de BPA/kg de jouet) sera réduit lors de l'application de Directive 2009/48/CE : la concentration maximale autorisée de BPA dans les jouets sera alors de 5%.</p> |
| <p>SCHER, 2010a Evaluation of the migration limits for chemical elements in toys</p> | <p>Cadmium Plomb Arsenic</p> | | <p>Cadmium : L'actuelle DJT utilisée dans la Directive « Jouets » (0,5 mg/kg pc) a été établie par le RIVM (2001). En 2009, une nouvelle TWI (Tolerable Weekly Intake) de 2,5 mg/kg pc a été établie par l'EFSA en tant que contaminant dans les aliments (DJT = 0,36 µg/kg/j). Cette valeur est basée sur une association entre le niveau urinaire de cadmium et la β-2-microglobuline, un biomarqueur sensible de la fonction rénale. Le SCHER estime que la nouvelle DJT de l'EFSA doit être utilisée.</p> <p>Plomb : Une PTWI (Provisional TWI) de 25 µg/kg a été établie par le JECFA et approuvée par le SCF (Scientific Committee on Food). Elle n'est plus considérée comme appropriée car il n'existe aucune preuve de l'existence d'un seuil. Une BMDL₀₁ de 0,50 mg/kg pc/j pour les effets sur le développement neurologique a été établi par l'EFSA en 2010. Cette concentration est associée à un niveau de risque</p> |

| | | |
|--|--------------------------------|---|
| | | <p>de 1% de la baisse d'un point de quotient intellectuel. La VTR ne peut pas être dérivée sur la base d'un effet sans seuil. Par conséquent, le SCHER recommande une approche fondée sur le risque.</p> <p><u>Arsenic</u> : La DJT (1 mg/kg pc/j) utilisé dans la Directive « Jouets » a été établie par le RIVM sur la base de la PTWI du JECFA. Depuis, une série d'effets a été rapporté à des expositions inférieures à la PTWI. En 2009, l'EFSA a conclu que l'utilisation de la PTWI n'était plus appropriée et a établi des BMDL₀₁ (0,3-0,8 mg/kg pc/j, avec le cancer du poumon comme effet le plus sensible) mais pas de DJT. En utilisant la limite légale dans l'eau (10 µg/L) et l'exposition alimentaire définie par l'EFSA pour un consommateur moyen, le SCHER a conclu que les expositions quotidiennes en As sont d'environ 1 mg/kg pc/j et n'augmentent pas l'incidence de tumeurs. En utilisant cette valeur de 1 mg/kg pc/j comme un DJT pragmatique, l'exposition des enfants <i>via</i> des jouets ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg pc/j (10% de la DJT pragmatique).</p> |
| <p>SCHER, 2010c Opinion on the risk from the use of diantimony trioxide in toys</p> | <p>Trioxyde de diantimoine</p> | <p><u>Questions</u> : Les données sont-elles suffisantes pour évaluer les risques pour les enfants de présence de trioxyde de di antimoine ? La présence de trioxyde de di antimoine dans les jouets présente-t-elle un risque sanitaire ?</p> <p><u>Calcul de risque</u> :</p> <p>- Toxicologie :</p> <p><i>Irritation cutanée</i> : l'effet pertinent chez l'Homme est la dermatose à l'antimoine (vésicules ou pustules avec hyperpigmentation résiduelle). Comme ces éruptions cutanées transitoires observées chez les travailleurs apparaissent seulement pendant et après une exposition dans des zones chargées en poussières et au niveau de la peau la plus exposée à la chaleur, l'ECHA (2009) n'a pas proposé la classification comme irritant cutané. Comme les enfants ne sont pas exposés aux poussières de trioxyde de di antimoine → irritation cutanée pas un effet pertinent.</p> <p><i>Toxicité pulmonaire locale</i> : NOAEC = 0,51 mg.m⁻³ (rat exposés 1 an). SCHER considère la toxicité pulmonaire comme un effet non spécifique du aux particules.</p> <p><i>Cancer</i> : Tumeurs pulmonaires. Mécanisme pas clair. Serait un cancérogène à seuil avec NOAEC = 0,51 mg.m⁻³. Cancérogène catégorie 2</p> <p><i>Pas effet reprotoxique</i></p> <p>- VTR : OMS (2006) : VTR = 6 µg/kg/j basée sur Poon <i>et al.</i> (1998). Valeur limite dans l'eau de boisson : OMS (2006) = 20 µg/L (adulte de 60 kg buvant 2L/j, 10% de la VTR) ; US EPA = 6 µg/L ; EU = 5 µg/L ; Limite antimoine dans alimentation = 40 µg/kg pc EFSA (2004)</p> <p>- Exposition</p> <p><i>Inhalation</i> : non pertinent pour l'évaluation des effets suite à l'utilisation de trioxyde de di antimoine dans des jouets (effet pulmonaire non spécifique et donc non pertinent dans ce contexte ; aucun effet systémique observé suite à une exposition par voie orale ou respiratoire chez l'animal ; la biodisponibilité serait très faible et donc aucun effet attendu par inhalation).</p> <p><i>Cutanée</i> : exposition négligeable</p> <p><i>Orale</i> : principal contributeur alimentation.</p> <p><i>Bouteille en PET</i> : La nourriture pour bébé n'étant pas stockée sur une longue durée dans des bouteilles en PET, la quantité d'antimoine ne contribue pas significativement au bruit de fond.</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>Cependant, le lait maternisé peut être dissout dans de l'eau contenu dans des bouteilles en PET, entraînant une exposition entre 0,07 et 0,18 µg/kg/j (enfant de 5 kg buvant 1 L d'eau).</p> <p><i>Textiles</i> (en fibres de polyester, traités par des retardateurs de flamme) : 1,8 µg/kg/j pour une personne de 60 kg assise sur un tissu rembourré.</p> <p><i>Peluches</i> : ion antimoine retrouvé dans 2 peluches sur 5 testées (260 mg/kg) (Danish EPA, 2003)</p> <p>Scenarios d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - succion ou mastication de la peluche. Exposition vient de l'ingestion de particules de jouets⁴¹ → 0,21 µg/kg/j pour un enfant de 10 kg - contact cutané – nuit : faible volatilité → scénario non pertinent - Ingestion poussières : 0,156-0,6 µg/kg/j pour un enfant de 10 kg ingérant 100 mg de poussière/jour contenant 16 ou 60 µg/g d'antimoine - Risque : Le RAR (2008) décrit une exposition pire-cas raisonnable de 0,096 µg/kg/j via l'alimentation (adulte), de 0,087 µg/kg/j via le lait (enfant 0-3 mois), de 0,029 µg/kg/j via l'eau de boisson (adulte) et la concentration dans l'air extérieur de 3,12 ng/m³. <p>VTR OMS de 6 µg/kg/j → 10% de la VTR = 0,6 µg/kg/j → pour un enfant de 10 kg, 6 µg Sb dans 8 mg pour les jouets grattés → limite de 750 mg/kg. La somme de l'exposition via l'eau de boisson, le lait maternel et le contact avec les textiles en plus de l'exposition aux jouets est inférieure à la VTR de 6 µg/kg.</p> <p>→ divisé par 5 car pas de donnée de migration → limite 150 mg/kg dans les jouets → l'exposition via les matériaux liquides ou gluants dépasse la VTR de 0,6 µg/kg pour les jouets d'un facteur 10 et pour les matériaux friables d'un facteur 2,5 → limite de 10 à 15 mg/kg dans les jouets</p> <p><u>Conclusion</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Les données sont considérées insuffisantes pour évaluer le risque du à la présence de trioxyde de di antimoine dans des jouets et pour les différents scenarios d'exposition. L'hypothèse de 100% d'absorption et 100% de migration surestimerait l'exposition. Le SCHER recommande donc d'obtenir des données de migration. Le trioxyde de di antimoine présent dans les pigments colorés ne serait pas bioaccessible. 2) Le SCHER conclut que la présence de trioxyde de di antimoine dans les jouets n'entraîne pas de risque pour la santé des enfants s'il est utilisé dans des pigments et à des concentrations pouvant atteindre 15 mg/kg. Le SCHER note que les effets cancérogènes observés au niveau des poumons sont considérés comme un effet particulière et ne |
|--|--|--|---|

⁴¹ Selon la Directive 88/378/EEC, la quantité de jouet ingéré est de 8 mg/j.

| | | | |
|---|--------|--|--|
| | | | s'applique pas aux voies cutanée et orale. Les obligations appliquées aux CMR ne s'appliquent pas ici, car les enfants ne sont pas exposés <i>via</i> les jouets à ces particules. |
| SCHER, 2012a Assessment of the tolerable daily intake of barium | Baryum | | <p>Afin de faire son évaluation, le SCHER s'est basé sur des rapports existants réalisés par l'IPCS (2001), le RVM (2001), l'US EPA (2005) et l'ATSDR (2005 et 2007).</p> <p>La principale voie d'exposition est la voie orale. L'exposition <i>via</i> les jouets se fait principalement par léchage ou ingestion des crayons, peintures à l'eau ou jouets colorés avec des pigments contenant du Ba. Bien que des contacts cutanés avec les jouets peuvent survenir, la voie cutanée n'est pas considérée (Ba ne semble pas traverser la barrière cutanée du fait de sa forte polarité).</p> <p>L'absorption par le tractus gastro-intestinal du Ba²⁺ est variable chez l'Homme et l'animal. Elle est 10 fois plus importante chez les jeunes rats par rapport aux adultes, ce qui, selon l'ATSDR, et le SCHER, serait aussi applicable aux enfants. Chez l'Homme, 90% du Ba absorbé est déposé au niveau osseux. L'élimination se fait principalement par les fèces.</p> <p>Chez l'Homme et l'animal, les composés solubles du Ba à forte dose entraînent des anomalies de l'électrocardiogramme, des tachycardies ventriculaires, hyper et/ou hypotension, faiblesse musculaire et paralysie. A faibles doses, les résultats sont contrastés chez l'Homme. Les données chez l'animal montrent que le rein est l'organe le plus sensible chez le rat et la souris exposés <i>via</i> l'eau de boisson. Le SCHER a suivi les choix de l'ATSDR pour la construction de la VTR (étude NTP 1994, BMDL₀₅ = 31 mg/kg pc/j, UF_A =10, UF_H = 10, UF_D=3). Ces choix aboutissent à une VTR de 0,2 mg/kg pc/j.</p> <p>La part de la VTR allouée aux jouets (10% de la VTR), recommandée par le SCHER, est de 0,02 mg/kg pc/j. Cette valeur est basée sur une absorption de 100%. Du fait des différences d'absorption gastro-intestinale entre les animaux juvéniles et adultes, différences également attendues entre les enfants et les adultes, une absorption intestinale de 30% pour les enfants de 1 à 15 ans et de 60% pour les bébés est proposée.</p> |
| SCHER, 2012b Assessment of the health risks from the use of metallic nickel (CAS 7440-02-0) in toys | Nickel | | <p>Le Ni est classé CMR de catégorie 2 et est donc soumis à l'interdiction des CMR dans les jouets. Cependant, des dérogations peuvent être acceptées après évaluation des risques sur la santé par le SCHER. Le SCHER a été mandaté pour réaliser une ERS suite à la présence de Ni métallique dans les matériaux permettant de corriger les fonctions électriques des jouets.</p> <p>L'exposition par le Ni se fait par une grande variété de sources (eau de boisson, alimentation, produits de consommation). La principale voie d'exposition est la voie orale. Le Ni est contenu dans des alliages de métaux présents dans une grande variété de jouets.</p> <p>Le Ni entraîne des tumeurs du tractus respiratoire après inhalation de poussières et fumées contenant du Ni mais pas après exposition par voie orale. Il n'est pas attendu d'exposition à des fumées de Ni suite à un mauvais fonctionnement de moteurs électriques de jouets. La classification du Ni en tant que CMR étant basée sur les effets par inhalation, elle n'est pas pertinente pour évaluer les risques d'une exposition au Ni <i>via</i> des jouets par voie orale ou contact cutané. La sensibilisation cutanée induite par le Ni est prise en considération dans REACH en limitant le relargage à partir de matériau avec un fréquent contact cutané (0,5 µg/cm²/semaine).</p> <p>Le SCHER a conclu que l'utilisation du Ni dans les parties de jouet permettant de corriger les fonctions électriques entraînerait une exposition très faible au Ni par voie oral ou contact cutané.</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>SCHER, 2014 Opinion chromium VI in toys</p> | <p>Chrome VI (Cr VI)</p> | <p>Le SCHER a été mandaté afin de savoir si une révision des limites de migration du Cr VI dans les jouets ou parties de jouets est nécessaire au vue des nouvelles données disponibles.</p> <p>Les composés du Cr entraînent des cancers chez l'animal exposés par voie orale, inhalation ou injections intratrachéales, intraveineuses, intra pleurales, intramusculaires, intrapéritonéales ou subcutanées. Le SCHER a évalué les données de cancérogénicité du Cr VI par voie orale. Une étude du NTP exposant des rats 2 ans <i>via</i> l'eau de boisson a mis en évidence des cancers gastro-intestinaux et de la cavité buccale. Du fait du mode d'action génotoxique, les effets cancérogènes observés chez l'animal pourraient être pertinents chez l'Homme.</p> <p>Les limites de migration étaient basées sur une dose de 0,0053 mg/kg pc/j associée à un risque de cancer de 10^{-6} suggéré par l'OEHHA en 1999 en l'absence de donnée par voie orale. Sur la base d'une étude du NTP (2008), l'OEHHA a dérivé une dose de 0,0002 µg/kg pc/j associée à un risque cancérogène de 10^{-6} en tenant compte de la sensibilité des enfants (ajout facteur 10). Le SCHER a conclu que les limites actuelles de migration pour le Cr VI dans les jouets devraient être révisées à la baisse sur la base de la nouvelle valeur proposée par l'OEHHA.</p> <p>Le SCHER propose les limites suivantes : 0,0094 mg/kg de matière de jouets gratté, 0,0008 mg/kg de matière de jouet sèche, friable ou poudreuse et 0,0002 mg/kg de matière de jouet liquide ou collante. Le SCHER reconnaît que les limites de migration proposées sont conservatrices et ne peuvent pas être atteintes pour certains matériaux de jouets. Le comité souligne également que les méthodes de détection pour la migration de Cr VI présentent des limites et peuvent ne pas être assez sensibles. L'avis souligne que les enfants sont un sous-groupe vulnérable au Cr VI. Considérant que les limites d'exposition des enfants au Cr VI peuvent déjà être atteintes suite à une exposition <i>via</i> l'eau potable, l'air et d'autres sources, toute exposition supplémentaire au Cr VI <i>via</i> des jouets doit être réduite aux plus bas niveaux possibles.</p> |
| <p>US CPSC, 2012 Review of metals in the toy safety standard</p> | <p>Métaux (arsenic, antimoine, baryum, cadmium, chrome, mercure et sélénium)</p> | <p>En 2008, l'US CPSC a été mandaté pour évaluer la norme ASTM F 963-07⁴², en particulier la partie relative aux limites de migration de 8 métaux lourds dans les jouets. Les limites de migration sont les mêmes dans les normes EN 71-3 et ASTM 963-07. Une revue et une analyse de la littérature entre 2000 et 2010 a été réalisée par un prestataire pour tous les métaux sauf le Pb. Il a également construit des VTR <small>voie orale</small>. Sur cette base et sur la base des travaux existants ayant dérivé déjà des limites pour les métaux, l'US CPSC a calculé des limites pour chaque métal :</p> |

⁴² Standard Consumer Safety Specification for Toy Safety

| Metal | Current ASTM F 963 Intake Limit (µg/day) | ADI (µg/kg/day) | Intake Limit [#] (µg/day) |
|---------------|--|-----------------|------------------------------------|
| Antimony (Sb) | 0.2 | 6 | 72 |
| Arsenic (As) | 0.1 | 0.03 | 0.36 |
| Barium (Ba) | 25 | 200 | 2400 |
| Cadmium (Cd) | 0.6 | 0.1 | 1.2 |
| Chromium (Cr) | 0.3 | 0.4 | 4.8 |
| Mercury (Hg) | 0.5 | 0.001 | 0.012 |
| Selenium (Se) | 5 | 1 | 12 |

#Derived using standard CPSC staff approach.

A l'exception du mercure, les valeurs existantes dans la norme ASTM 963-7 sont beaucoup plus faibles que celles calculées par l'US CPSC. L'US CPSC estime que les limites existantes dans les normes ASTM F 963-07 et EN 71-3 sont suffisamment protectrices.

| Essais (composition, migration, émission) | | | |
|--|--|---|---|
| <p>60 millions de consommateurs, 2009 Essai comparatif. Trop de toxiques sous le sapin</p> | <p>Phtalates (DEHP, BBP, DBP, DNOP, DINP, DIDP), Formaldéhyde, Colorants azoïques, Métaux lourds (Sn, As, Ba, Cd, Cr, Pb, Hg, Se), Conservateurs (kathon, benzisothiazolone (BIT), butylcarbamate de 3-iodo-2-propynyle)</p> | <p>Jouets en plastique, poupées, déguisements, jouets en bois, maquillages, tatouages et peinture, peluches</p> | <p>Essai de composition sur 66 jouets en recherchant des phtalates dans les jouets en plastique et les poupées, du formaldéhyde dans les poupées, les peluches et les jouets en bois, des colorants azoïques dans les poupées et les déguisements, des métaux lourds dans le maquillage, la peinture et les jouets en bois et des conservateurs dans les maquillages et les peintures. Sur 25 jouets en plastique, 9 contenaient un ou plusieurs phtalates à des concentrations supérieures à 0,1%. Quatre d'entre eux renfermaient du DEHP. Dans les autres cas, trois autres phtalates ont été détectés : le DNOP, le DINP et le DIDP. Les analyses ont porté à la fois sur le plastique des poupées et sur les colorants utilisés pour le textile de leurs robes et des costumes de déguisement. Deux poupées contenaient des phtalates (DBP et DEHP) à des teneurs inférieures au seuil de 0,1% fixé par la réglementation. D'autres phtalates non encore encadrés par la réglementation ont également été détectés dans 2 produits. Une poupée contenait aussi des colorants azoïques. En revanche, aucun colorant azoïque n'a été retrouvé dans les déguisements. Treize des 15 jouets en bois analysés contenaient soit du formaldéhyde, soit des métaux lourds, soit les deux à la fois. Neuf articles contenaient du formaldéhyde, dont sept à des concentrations supérieures à 80 mg/kg⁴³. Huit articles contiennent des métaux lourds, en particulier du Ba. Sur les cinq coffrets de maquillage testés, un seul ne contient pas de métaux lourds. Du Ba a été retrouvé dans tous les autres. Tous les matériaux de tatouage testés sont exempts de métaux lourds. Enfin, en matière de peinture, seule une peinture pose problème avec la détection de conservateurs allergisants : un composé du Kathon CG apparaît en trop forte quantité, tout comme le BIT dont la présence n'est pas autorisée dans les peintures « au doigt ». Le formaldéhyde n'a pas été détecté dans les peluches. Au final, sur 66 jouets testés, 30 contenaient des substances chimiques recherchées.</p> |
| <p>Center for health environment and justice (CHEJ), 2010 Toxic Toysrus. PVC toxic chemicals in</p> | <p>Chlorine Etain (Sn) Plomb Cadmium</p> | <p>Jouets et packaging</p> | <p>En 2008, suite à des vagues de rappel de jouets Toys R'Us et à la demande croissante des consommateurs, Toys R'us s'est engagé à supprimer de la vente les jouets contenant du plomb et des phtalates et à réduire la vente de produits contenant du PVC. Afin de vérifier ces engagements, le CHEJ a conduit des essais de composition sur 9 échantillons de jouets « Toy story 3 » (1^{er} essai) et sur 60 autres jouets Toys R'Us ou Baby R'Us (2^{ème} essai). 60 jouets ont été sélectionnés de façon aléatoire afin d'être représentatif des produits vendus par Toy</p> |

⁴³ La norme EN-71-9 indique que les parties en bois accessibles des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans ne doivent pas contenir de formaldéhyde à une concentration dépassant 80 mg.kg-1.

| | | | |
|---|-------------------|--|--|
| toys and packaging | | | <p>R'Us. 44 emballages de jouets ont également été analysés. La chlorure (marqueur du PVC), l'étain (marqueur organoétain), le plomb et le cadmium ont été recherchés. Aucune mesure de migration du plomb, de l'étain et du cadmium n'a été réalisée.</p> <p>Dans le 1^{er} essai, 72,5% des jouets/produits testés contenaient des niveaux importants de chlorure, 20,3% de Sn, 5,8% de faibles niveaux de Pb et 1,4% de faibles niveaux de Cd.</p> <p>Pour le 2^{ème} essai, 98% jouets étaient fabriqués en Chine. Les jouets destinés aux enfants de 3 à 12 mois, 18 à 36 mois et 4 à 6 ans contenaient de la chlorure (respectivement, 67%, 81% et 62%) et de Sn (respectivement, 17%, 19% et 46%).</p> <p>52,9% des emballages contenaient des niveaux élevés en chlorure, 52,9% de l'étain, 5,9% du plomb et pas de cadmium.</p> <p>Le CHEJ constate que Toys R'Us n'a pas tenu ses engagements en terme d'utilisation du PVC et des organoétains dans les jouets. Le CHEJ note une réduction de l'utilisation du plomb et du cadmium dans les jouets et leurs emballages et suspecte une substitution du plomb par les organoétains. Les organoétains sont toxiques pour le SNC, la peau, le foie, le système immunitaire et reproducteur. Comme les organoétains et les autres additifs ne sont pas chimiquement liés au PVC dans les jouets, ils peuvent migrer à la surface des jouets et entraîner une exposition des enfants.</p> <p>Le CHEJ note également un manque de transparence sur la composition en PVC des jouets (1 jouet sur 60 indiquait la présence de PVC).</p> <p>Le CHEJ n'a pas testé les jouets pour la présence de phtalates et recommande à l'US CPSC de conduire des essais en ce sens.</p> <p>Enfin, le CHEJ recommande de réformer la loi fédérale de protection des consommateurs (Toxic Substances Control Act ou TSCA) datant de plus de 30 ans.</p> |
| <p>Danish EPA, 2011a PAHs in toys and childcare article products</p> | HAP ⁴⁴ | | <p>Les HAP ont été détectés dans de nombreux produits de consommation dans différentes enquêtes allemandes, principalement fabriqués à partir de caoutchouc naturel et synthétique ainsi que de plastique. Les sources connues dans les produits de consommation sont les huiles de dilution et le noir de carbone, principalement connus pour être utilisés dans la production de pneus. Aucune information sur l'utilisation, la quantité et le type d'huiles de dilution et de noir de carbone dans les jouets et articles de puériculture n'est disponible. Ainsi, le Danish EPA n'a pas pu estimer la teneur en HAP dans les jouets et articles de puériculture à partir de l'utilisation de différents types et quantités d'huiles de dilution dans la production des jouets et articles de puériculture.</p> |

⁴⁴ naphtalène, acenaphtylène, acenaphtène, fluorène, phénanthrène, anthracène, fluoranthène, pyrène, benzo(a)anthracène, chrysène, benzo(b+j+k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, benzo(e)pyrène, indeno(1.2.3.cd)pyrène, benzo(ghi)pérylène, dibenzo(ah)anthracène

| | | <p>Il n'existe pas de réglementation spécifique aux HAP dans les jouets et articles de puériculture. Dans le règlement REACH, la présence de HAP dans les pneus est réglementée pour les huiles de dilution utilisées dans le caoutchouc des pneus. Les huiles ne doivent pas contenir plus de 1 mg/kg de BaP et la somme des 8 HAP couverts par REACH⁴⁵ ne doivent pas excéder 10 mg/kg.</p> <p>20 jouets et produits de puériculture différents ont été analysés. Selon la méthode analytique recommandée par le BfR (HAP dans les produits de consommation). Les HAP ont été détectés dans tous les jouets et articles de puériculture. Cependant, les LOD étaient beaucoup plus basses que dans l'étude du BfR. Les HAP de faible poids moléculaire ont été plus fréquemment trouvés. En général, la toxicité des HAP augmente avec le poids moléculaire.</p> <table border="1" data-bbox="882 523 1883 687"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total 16 HAP EPA</th> <th>Total 8 HAP Reach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 1mg/kg</td> <td>55 %</td> <td>90 %</td> </tr> <tr> <td>1 – 10 mg/kg</td> <td>40 %</td> <td>5 %</td> </tr> <tr> <td>10 – 100 mg/kg</td> <td>-</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>100 – 1000 mg/kg</td> <td>5 %</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Le BaP était sous la limite de détection dans 75 % des échantillons. 1 des 2 articles produits dans l'UE contenait des HAP entre 10 et 100 mg/kg. Les 2 articles de puériculture avaient des concentrations < 1 mg/kg. Parmi les 6 articles entrant en contact avec la peau, 4 avaient des niveaux entre 1-10 mg/kg et 2 inférieurs à 1 mg/kg. Le seul produit qui avait des concentrations supérieures à la limite réglementaire était un vélo, qui, compte tenu de sa taille, n'était pas un jouet. Cependant, les roues de bicyclettes n'entrent pas dans la réglementation REACH des pneus. Les autorités allemandes ont proposé une limite de 0,2 mg/kg dans les produits de consommation pour les 8 HAP réglementé dans REACH. En comparant les résultats à la proposition de limite allemande, seuls 2 produits dépassent. La limite serait dépassée pour les 8 HAP dans les pneus de vélo pour enfants. Le Danish EPA conclut que les HAP sont retrouvés communément dans les jouets et articles de puériculture au Danemark mais à des concentrations faibles.</p> | | Total 16 HAP EPA | Total 8 HAP Reach | < 1mg/kg | 55 % | 90 % | 1 – 10 mg/kg | 40 % | 5 % | 10 – 100 mg/kg | - | 5% | 100 – 1000 mg/kg | 5 % | |
|------------------|------------------|--|--|------------------|-------------------|----------|------|------|--------------|------|-----|----------------|---|----|------------------|-----|--|
| | Total 16 HAP EPA | Total 8 HAP Reach | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 1mg/kg | 55 % | 90 % | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 – 10 mg/kg | 40 % | 5 % | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 – 100 mg/kg | - | 5% | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100 – 1000 mg/kg | 5 % | | | | | | | | | | | | | | | | |

⁴⁵ Benzo(a) anthracène ; benzo(b)fluoranthène ; benzo(k)fluoranthène ; benzo(j)fluoranthène ; benzo(a)pyrène ; benzo(e)pyrène ; chrysène ; dibenzo(a,h)-anthracène

| | | | |
|---|--|-----------------------|--|
| <p>Danish EPA, 2014b Survey of 1,6-hexanediol diglycidyl ether in Building Materials for Consumers and in Toys</p> | <p>1,6-hexanediol diglycidyl ether</p> | <p>Pâte à modeler</p> | <p>Le 1,6-hexanediol diglycidyl éther fait partie de la liste des substances indésirables de 2009 établies par le Danish EPA en raison d'alertes QSAR indiquant un potentiel effet cancérigène. Cette substance est utilisée comme diluant réactif dans les adhésifs et revêtements époxy. Selon les industriels interrogés, il serait présent uniquement dans les produits professionnels. Il peut être retrouvé dans des matériaux de construction faits main (ex. adhésifs, peintures) et de la pâte à modeler.</p> <p>7 membres de deux associations de jouets et matériel de bricolage ont répondu à l'enquête et ont déclaré que leurs produits ne contiennent pas de 1,6-hexanediol diglycidyl éther. L'Association danoise de jouets a indiqué que le 1,6-hexanediol diglycidyl éther ne devrait pas être retrouvé dans des jouets. Cette substance n'est pas déclarée dans un certain nombre de FDS de pâte à modeler ou de jouets similaires extraites sur internet.</p> <p>Les scénarios d'exposition sur l'exposition des enfants ont été regardés dans 7 Chemical Safety Report (CSR) sur le 1,6-hexanediol diglycidyl éther et aucune information n'a été trouvée.</p> <p>Il ressort des résultats de cette enquête que le 1,6-hexanediol diglycidyl éther n'est pas utilisé dans la pâte à modeler conçue comme un jouet pour les enfants.</p> |
| <p>Environmental Health strategy center, 2011 Poison in paint, toxic in toys. An exclusive report on household products that contain 2 chemicals that wreak havoc : nonylphenol ethoxylates, bisphenol A</p> | <p>BPA</p> | | <p>Selon la loi sur la sécurité des produits destinés aux enfants (2008) appliqué dans le Maine, les fabricants doivent indiquer l'utilisation de substances chimiques de grande préoccupation dans les produits de consommation. En 2010, le Maine a choisi les 2 premières substances prioritaires en vertu de la loi sur la sécurité des produits destinés aux enfants : le BPA et le nonylphénol (France) et ses éthoxylates (NPE). Les fabricants étaient tenus de déclarer avant le 3 octobre 2011 leur utilisation du BPA dans les préparations pour nourrissons, les aliments pour bébé, les jouets, les articles de puériculture et les arts de la table, et des NPE dans les produits cosmétiques, les produits de soins personnels, produits de nettoyage et des produits d'entretien de la maison. 25 fabricants ont déclaré des utilisations au Département de la protection de l'environnement du Maine : 650 produits de consommation ont été signalés.</p> <p>Sept entreprises ont déclaré du BPA dans des jouets fabriqués à partir de polycarbonate. La plupart des jouets contenant du BPA sont des Playmobil (n = 248) suivis par des hochets et d'autres produits pour bébés de la marque Chicco (n = 16).</p> <p>Chaque jouet (sauf 2 fabriqués par Jakks Pacific Inc.) comprend des pièces en plastique contenant du BPA qui peuvent entrer en contact direct avec la peau ou la bouche d'un enfant. Les enfants peuvent être exposés au BPA lorsque les jouets sont mis à la bouche ou manipulés, ou si les jouets relarguent du BPA dans la poussière domestique qui est ingérée ou respirée. Une étude a révélé que des quantités significatives de BPA ont été relarguées par des livres de bébé dans de la salive artificielle ou de l'eau utilisée pour simuler la succion du nourrisson et le mâchonnement (Sajiki <i>et al.</i>, 2010).</p> <p>Certains fabricants ont commencé à substituer le BPA. En effet, l'utilisation de polycarbonate contenant du BPA n'est pas nécessaire. Par exemple, Hasbro substituait son plastique contenant du BPA par des matériaux sans BPA dans ses jouets.</p> <p>Ce rapport révèle que le système fédéral de sécurité permet toujours l'utilisation massive de substances chimiques toxiques dans les produits de consommation. Pour protéger la santé publique</p> |

| | | | <p>et d'assurer la sécurité des produits, le Congrès devrait adopter la « Safe Chemicals Act » de 2011 pour réviser la « Substances Control Act » qui n'a pas été mise à jour de façon majeure en 35 ans.</p> <table border="1" data-bbox="1021 248 1939 1118"> <thead> <tr> <th colspan="5">Priority Chemical of High Concern: BPA (bisphenol A)</th> </tr> <tr> <th>Category</th> <th>Manufacturer</th> <th>Brand</th> <th>#</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">TOYS</td> <td>geobra Brandstätter GmbH & Co. KG</td> <td>PLAYMOBIL</td> <td>248</td> <td>Play figures and sets</td> </tr> <tr> <td>Artsana USA, Inc.</td> <td>Chicco</td> <td>17</td> <td>Baby rattles & toys</td> </tr> <tr> <td>Jakks Pacific Inc.</td> <td>SpyNet, MXS, Pokemon</td> <td>9</td> <td>Spy toys, toy motorcycle & two other toys</td> </tr> <tr> <td>Leapfrog Enterprises, Inc.</td> <td>Leapfrog</td> <td>3</td> <td>Tag School House, Clickstart (Green & Pink)</td> </tr> <tr> <td>CDI (Creative Designs International Ltd.)</td> <td>Disney</td> <td>1</td> <td>Princess Musical Rose</td> </tr> <tr> <td>Spin Master Ltd.</td> <td>Air Hogs</td> <td>1</td> <td>Wind Flyer (propeller)</td> </tr> <tr> <td>Klutz (Scholastic Inc.)</td> <td>Klutz</td> <td>1</td> <td>Yoyo</td> </tr> <tr> <td>Hasbro, Inc.</td> <td colspan="2">Claimed confidential</td> <td>1</td> <td>Claimed confidential Hasbro withdrew its submitted report, claiming they were exempt from reporting because BPA was a "contaminant." They said they substituted an alternate BPA-free material in this product, which now contains no BPA.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">INFANT FORMULA</td> <td>Abbot Laboratories</td> <td>Similac</td> <td colspan="2" rowspan="3">Reported that BPA is no longer used in the linings of metal cans or lids as of October 2011</td> </tr> <tr> <td>MeadJohnson & Co. LLC</td> <td>Enfamil</td> </tr> <tr> <td>Nestlé Infant Nutrition / Gerber Products Co.</td> <td>Good Start</td> </tr> <tr> <td>BABY FOOD</td> <td>Nestlé Infant Nutrition / Gerber Products Co.</td> <td colspan="3">Reported that BPA is no longer used as of October 2011. However, Gerber still says it uses BPA on its web site¹⁶ and in response to consumer inquiries.</td> </tr> <tr> <td>CHILD CARE ARTICLES</td> <td colspan="4" rowspan="2">No reported use of BPA</td> </tr> <tr> <td>TABLEWARE</td> </tr> </tbody> </table> | Priority Chemical of High Concern: BPA (bisphenol A) | | | | | Category | Manufacturer | Brand | # | Description | TOYS | geobra Brandstätter GmbH & Co. KG | PLAYMOBIL | 248 | Play figures and sets | Artsana USA, Inc. | Chicco | 17 | Baby rattles & toys | Jakks Pacific Inc. | SpyNet, MXS, Pokemon | 9 | Spy toys, toy motorcycle & two other toys | Leapfrog Enterprises, Inc. | Leapfrog | 3 | Tag School House, Clickstart (Green & Pink) | CDI (Creative Designs International Ltd.) | Disney | 1 | Princess Musical Rose | Spin Master Ltd. | Air Hogs | 1 | Wind Flyer (propeller) | Klutz (Scholastic Inc.) | Klutz | 1 | Yoyo | Hasbro, Inc. | Claimed confidential | | 1 | Claimed confidential Hasbro withdrew its submitted report, claiming they were exempt from reporting because BPA was a "contaminant." They said they substituted an alternate BPA-free material in this product, which now contains no BPA. | INFANT FORMULA | Abbot Laboratories | Similac | Reported that BPA is no longer used in the linings of metal cans or lids as of October 2011 | | MeadJohnson & Co. LLC | Enfamil | Nestlé Infant Nutrition / Gerber Products Co. | Good Start | BABY FOOD | Nestlé Infant Nutrition / Gerber Products Co. | Reported that BPA is no longer used as of October 2011. However, Gerber still says it uses BPA on its web site ¹⁶ and in response to consumer inquiries. | | | CHILD CARE ARTICLES | No reported use of BPA | | | | TABLEWARE |
|--|---|---|--|--|---|--|--|--|----------|--------------|-------|---|-------------|------|-----------------------------------|-----------|-----|-----------------------|-------------------|--------|----|---------------------|--------------------|----------------------|---|---|----------------------------|----------|---|---|---|--------|---|-----------------------|------------------|----------|---|------------------------|-------------------------|-------|---|------|--------------|----------------------|--|---|---|----------------|--------------------|---------|---|--|-----------------------|---------|---|------------|-----------|---|---|--|--|---------------------|------------------------|--|--|--|-----------|
| Priority Chemical of High Concern: BPA (bisphenol A) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Category | Manufacturer | Brand | # | Description | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TOYS | geobra Brandstätter GmbH & Co. KG | PLAYMOBIL | 248 | Play figures and sets | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Artsana USA, Inc. | Chicco | 17 | Baby rattles & toys | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Jakks Pacific Inc. | SpyNet, MXS, Pokemon | 9 | Spy toys, toy motorcycle & two other toys | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Leapfrog Enterprises, Inc. | Leapfrog | 3 | Tag School House, Clickstart (Green & Pink) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CDI (Creative Designs International Ltd.) | Disney | 1 | Princess Musical Rose | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Spin Master Ltd. | Air Hogs | 1 | Wind Flyer (propeller) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Klutz (Scholastic Inc.) | Klutz | 1 | Yoyo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Hasbro, Inc. | Claimed confidential | | 1 | Claimed confidential Hasbro withdrew its submitted report, claiming they were exempt from reporting because BPA was a "contaminant." They said they substituted an alternate BPA-free material in this product, which now contains no BPA. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| INFANT FORMULA | Abbot Laboratories | Similac | Reported that BPA is no longer used in the linings of metal cans or lids as of October 2011 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MeadJohnson & Co. LLC | Enfamil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Nestlé Infant Nutrition / Gerber Products Co. | Good Start | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BABY FOOD | Nestlé Infant Nutrition / Gerber Products Co. | Reported that BPA is no longer used as of October 2011. However, Gerber still says it uses BPA on its web site ¹⁶ and in response to consumer inquiries. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CHILD CARE ARTICLES | No reported use of BPA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TABLEWARE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>FRC (Fédération romande des consommateurs), 2011 Phtalates & Compagnie</p> | <p>Phtalates et substituts HAP Formaldéhyde Nitrosamines BPA Colorants azoïques</p> | | <p>En collaboration avec UFC-Que Choisir, 16 jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans ont été analysés en recherchant les phtalates et leurs substituts, les HAP, le formaldéhyde, les nitrosamines, le BPA et les colorants azoïques.</p> <p>Les analyses n'ont révélé la présence d'aucun phtalate dans les 8 jouets en PVC testés. En revanche, les HAP ont été retrouvés dans 12 échantillons sur 16. Des substituts de phtalates ont été retrouvés dans 2 échantillons. Les nitrosamines ont été détectées en quantité assez importante dans la fameuse Sophie la Girafe tout en respectant les normes. Cependant, la FRC fait remarquer que les nitrosamines sont interdites dans les sucettes. Le FRC se demande ce qu'elles font dans un jouet dont l'une des fonctions premières est d'être mis à la bouche de bébé.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| <p>FRC, 2014 Faut-il avoir peur des Rainbow Loom ?</p> | <p>Phtalates</p> | <p>Rainbow loom⁴⁶</p> | <p>La FRC rapporte un test réalisé par un laboratoire anglais indépendant qui a recherché les phtalates dans seize gammes d'élastiques et d'accessoires vendus en France. Près de 20% d'irrégularités ont été constatées et deux échantillons contenaient jusqu'à 50% de phtalates, alors que la limite tolérée est de 0,1%. Le laboratoire précise dans son communiqué que ce ne sont pas les élastiques qui posent problème, mais les accessoires décoratifs à accrocher aux bracelets, appelés "charms". Ces taux plus qu'élevés de phtalates sont d'autant plus inquiétants qu'ils se retrouvent dans des pendentifs que les enfants mettent facilement à la bouche et portent sur eux constamment.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|---|---|--|---------------|------------------|------------------------|-----------|-------------------------|------------|----|----------------------------------|--------------------------|------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------|----|---|--|-------|---|-----------|---------------------------|--|--|--|--|
| <p>KEMI, 2014 Analysis by the Swedish Chemicals Agency in connection with enforcement 2008-2013</p> | | <p>Jouets et autres articles pour enfants, en plastique mou, électriques, chimiques, textile, plastique rigide, bois, déguisement</p> | <p>Ce rapport détaille les analyses chimiques conduites entre 2008-2013 sur des produits de consommation dont des jouets. Des substances chimiques ont été retrouvées dans les différents types de jouets testés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des phtalates et des paraffines chlorées à chaînes courtes (SCCP) dans des jouets en plastique mou ; - du plomb, du cadmium et des retardateurs de flammes bromés dans des jouets électriques, - des phtalates, des SCCP et des colorants azoïques dans maquillages pour enfants, - du benzène, du toluène et du xylène dans des jouets chimiques, - des colorants azoïques et du plomb (partie métallique) dans des jouets en textiles, plastiques rigides ou bois. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de jouets</th> <th>Etude et date</th> <th>Nombre de jouets</th> <th>Substances recherchées</th> <th>Résultats</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Jouets en plastique mou</td> <td>KEMI, 2009</td> <td>19</td> <td>DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP</td> <td>DEHP dans 1 jouet à 0,1%</td> </tr> <tr> <td>KEMI, 2011</td> <td>22 (jouets de bain)</td> <td>DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP</td> <td>DINP et DIDP dans 3 jouets > 0,1%</td> </tr> <tr> <td>KEMI, 2011</td> <td>28</td> <td>DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP et 2 phtalates de la liste candidate</td> <td>DEHP, DINP et DBP dans 3 jouets > 0,1%</td> </tr> <tr> <td>KEMI,</td> <td>7</td> <td>Phtalates</td> <td>DEHP dans 2 jouets > 0,1%</td> </tr> </tbody> </table> | Type de jouets | Etude et date | Nombre de jouets | Substances recherchées | Résultats | Jouets en plastique mou | KEMI, 2009 | 19 | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP | DEHP dans 1 jouet à 0,1% | KEMI, 2011 | 22 (jouets de bain) | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP | DINP et DIDP dans 3 jouets > 0,1% | KEMI, 2011 | 28 | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP et 2 phtalates de la liste candidate | DEHP, DINP et DBP dans 3 jouets > 0,1% | KEMI, | 7 | Phtalates | DEHP dans 2 jouets > 0,1% | | | | |
| Type de jouets | Etude et date | Nombre de jouets | Substances recherchées | Résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jouets en plastique mou | KEMI, 2009 | 19 | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP | DEHP dans 1 jouet à 0,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | KEMI, 2011 | 22 (jouets de bain) | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP | DINP et DIDP dans 3 jouets > 0,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | KEMI, 2011 | 28 | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP et 2 phtalates de la liste candidate | DEHP, DINP et DBP dans 3 jouets > 0,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | KEMI, | 7 | Phtalates | DEHP dans 2 jouets > 0,1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

⁴⁶ Elastiques colorés à partir desquels on confectionne des bracelets.

| | | | | | | | |
|--|--|--|--------------------|--|--|---|--|
| | | | | 2012 | | | |
| | | | | Swedish consumer agency et Swedish national Electrical Safety Board 2012 et 2013 | 102 | DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP, DIBP, SCCPs | Phtalates (principalement DEHP, DINP, DIDP, DBP et DIBP) et SCCPs dans 29 jouets |
| | | | Jouets électriques | KEMI, 2009 | 29 | RoHS directive | Plomb dans 11 jouets |
| | | | | KEMI, 2010 | 79 | | Plomb dans 17 jouets |
| | | | | KEMI, 2011 | 76 | | Plomb dans 22 jouets |
| | | | | KEMI, 2012 | 34 | | Plomb, cadmium et BPDE dans 15 jouets |
| | | | | KEMI, 2013 | 38 | | Plomb, cadmium et BPDE dans 14 jouets |
| | | | Maquillages | KEMI, 2011 | 22 (masques, dents de vampire, autres accessoires) | Métaux | aucun |
| | | | | Swedish consumer agency et Swedish national Electrical Safety Board 2012 et 2013 | 7 | Colorants azoïques (textiles), phtalates et SCCPs (plastique) | Phtalates (DEHP, DINP, DIDP) et SCCPs dans 2 jouets |
| | | | | KEMI, | 85 | Phtalates (DEHP, | 7 vêtements contiennent de forts |

| | | | | | | | |
|---|---|--|--|---|---|---|---|
| | | | | 2013 | | DBP, BBP, DIDP, DNOP, DIBP), colorants azoïques, cadmium, plomb | niveaux de phtalates (DEHP, DINP, DIDP), 2 des forts niveaux de colorants azoïques, 1 avec des concentrations en Cd > limite réglementaire, |
| | | | Chemical toys | KEMI, 2009 | 20 stylos feutres | benzène, toluène, xylène | Benzène dans 3 jouets > limite ; toluène et xylène dans toluène et xylène dans 5 feutres (faibles concentrations) |
| | | | | KEMI, 2011 | 7 toy slime | Phtalates, phénol, formaldéhyde, bore | Bore |
| | | | | Swedish consumer agency et Swedish national Electrical Safety Board | 15 crayons, feutres de couleur, peinture à doigt, aquarelles, argiles | métaux | aucun |
| | | | Jouets en textiles | 2012 et | 21 (vêtements de poupée, peluches, balle en textile) | Colorants azoïques, métaux | Colorants azoïques dans un jouet et plomb dans un jouet |
| | | | Jouets en plastique rigide | 2013 | 8 | Retardateurs de flamme bromés et métaux | aucun |
| | | | Jouets en bois | KEMI, 2013 | 5 | métaux | aucun |
| Tests-achats, 2015 (France) Test-achats exige des jouets sains pour nos tout petits | Formamide | Tapis puzzle Cubes en mousse | 14 tapis puzzle et 3 jouets cubes en mousse ont été analysés. Les concentrations en formamide dépassaient la réglementation française pour 5 tapis (1 espagnol, 1 portugais, 1 italien, et 2 tchèques), mais aussi pour 2 sets de cubes de la marque Toys R'Us vendus en France et en France (via internet). | | | | |
| UFC-Que choisir, 2011 La sécurité en question | Phtalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP) et substituts (ATBC, DEHA, DHEH, | Peluches, jouets en plastique, jouets en bois, jouets en | Essais de composition sur des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. Les analyses ont été effectuées sur les différentes matières qui composent un même jouet. Pour chaque substance ou famille de substances analysée, les dosages ont été réalisés sur un petit échantillon de la partie du jouet concernée. Plusieurs substances ont été retrouvées : | | | | |

| | | | |
|---|--|---------------------------------|--|
| | DOIP) HAP Formaldéhyde Colorants azoïques BPA | caoutchouc, poupées | <ul style="list-style-type: none"> - les phtalates et leurs substituts dans 22 jouets en plastique ou avec une partie en plastique, soit 35 analyses ; - les HAP (9 substances classées cancérogènes dans la liste des 16 HAP signalés comme polluants prioritaires par l'US EPA) dans les 30 jouets sélectionnés sur différents matériaux et coloris, soit 61 prélèvements analysés ; - le formaldéhyde dans les textiles et le bois, soit 20 analyses sur 16 jouets ; - les colorants azoïques contenant des composés cancérogènes sur les textiles de couleurs vives de 10 jouets, soit 15 prélèvements ; - le BPA dans les 5 jouets possédant des éléments en plastique dur et transparent. <p>Aucune des 8 peluches testées de renfermait de formaldéhyde et de colorants azoïques.</p> |
| UFC-Que choisir, 2011 La sécurité en question | Nitrosamines | Jouets en caoutchouc | <p>Essais de migration sur des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans.</p> <p>Les nitrosamines ont été recherchées dans les jouets en caoutchouc. Les échantillons restent en contact avec une solution de salive artificielle pendant 24 h. La quantité de nitrosamines qui a migré est ensuite dosée par chromatographie. Des nitrosamines ont été retrouvées dans une girafe en caoutchouc naturel à des niveaux proches de 1 mg/kg.</p> |
| UFC- Que choisir, 2013 Substances chimiques dangereuses. Le droit de savoir | Phtalates Retardateurs de flamme | Petit poney à coiffer ballon | <p>Essais de composition sur des produits de consommation de la vie courante dont des jouets et des articles de puériculture. En parallèle, des courriers ont été envoyés aux distributeurs (et parfois aux fabricants) pour voir si les produits à tester contenaient des substances dangereuses classées extrêmement préoccupantes par la Commission européenne à plus de 0,1%⁴⁷. L'objectif de cette étude était de vérifier que les industriels, conformément à la réglementation REACH, fournissaient à UFC Que choisir l'information sur la présence ou non des substances classées par l'UE à plus de 0,1% et accompagnaient sa réponse de conseils d'utilisation afin que l'objet ne fasse courir aucun risque à l'utilisateur.</p> <p>Les 40 articles ont été achetés dans une multiplicité de lieux d'achat (grande distribution, discounters, magasins de jouets/bricolage/sport/information/high-tech) ou par correspondance. La composition de tout ou une partie des articles achetés a été analysée. Les 10 phtalates présents dans la liste des</p> |

⁴⁷ 138 substances étaient classées comme extrêmement préoccupantes (SVHC) dans le cadre de la procédure d'autorisation de REACH au moment de l'étude. À la demande de la Commission européenne, un État membre ou l'ECHA peuvent proposer d'identifier une substance comme SVHC. Si la substance est identifiée comme telle, elle est ajoutée à la liste des substances candidates, qui comprend les substances susceptibles d'être incluses dans la liste d'autorisation (annexe XIV).

En cas de présence à plus de 0,1%, le professionnel est tenu de le signaler au client et s'assortir sa réponse de conseils afin que l'objet ne fasse courir aucun risque à l'utilisateur.

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | substances SVHC de REACH ainsi que 4 retardateurs de flamme ont été recherchés. Dans les 2 jouets sélectionnés, les phtalates (>0,1%) et les retardateurs de flamme (> 0,1%) n'étaient pas détectés. |
| UFC-Que choisir, 2015a Exposition chimique. Les tout-petits en première ligne | Bisphénols Phtalates Formamide Métaux (nickel, organoétains, cadmium, chrome VI, arsenic, mercure, plomb, etc.) Teintures textiles Alkylphénols et leurs éthoxylates Formaldéhyde Retardateurs de flamme chlorés HAP COV | Tapis puzzles Tapis d'éveil Matelas à langer Sucettes Couches Body's | Essais de composition sur 68 produits appartenant à 6 catégories et achetés en Europe. Les produits ont été sélectionnés car ils peuvent être en contact direct et prolongé avec les enfants en bas âge par l'intermédiaire de la peau et /ou des muqueuses. L'éventualité que l'enfant mette l'article à la bouche ou les conditions d'usage fréquentes ont également été prises en compte pour le choix des produits. Les substances recherchées étaient variables selon le type de produit. <u>Tapis puzzles</u> : Les phtalates, les métaux, les alkylphénols et leurs éthoxylates, les HAP, les retardateurs de flammes chlorés, le formamide, les COV et le pH ont été mesurés dans les tapis puzzle. Deux tapis contenaient du formamide (270 et 580 mg/kg de formamide alors que la limite réglementaire est de 200 mg/kg). 6 des 14 tapis testés contenaient des phtalates (très petite quantité) et 10 présentaient un pH élevé. Pas de trace de COV 24h après ouverture. <u>Tapis d'éveil</u> : 7 tapis de jeu en tissu ont été testés avec des mesures du pH, des phtalates, des métaux, des alkylphénols et de leurs éthoxylates, des HAP, du formaldéhyde, des colorants azoïques et des colorants allergènes ou cancérigènes. Une quantité très minime en formaldéhyde a été retrouvée dans un tapis et des phtalates dans un autre. |
| UFC-Que choisir, 2015b Les calculs cyniques de Toys R Us | Formamide | Tapis puzzles Jeux de construction | Suite aux tests réalisés sur des tapis puzzles, Toys R'Us a affirmé qu'aucun des tapis vendus en France ne pouvait contenir de formamide. De nouveaux essais ont été réalisés sur 9 tapis puzzles achetés en France et 1 sur Amazon pour livraison en France. Aucun des tapis achetés en magasin ne contenaient de formamide alors qu'un tapis acheté sur Amazon contenait 1200 mg/kg (limite réglementaire 200 mg/kg). Du formamide a également été retrouvé dans 2 jeux de construction constitués de blocs en mousse de la même matière que les tapis puzzle (600 et 1 400 mg/kg) achetés en magasins. La réglementation ne concerne que les tapis et non les autres jouets en mousse. |
| UFC-Que choisir, 2015c Peluches. La sécurité n'est pas au poil | Phtalates HAP Formaldéhyde Alkylphénols alkylphénoléthoxylates Retardateurs de flamme | Peluches | Essais de composition sur 19 peluches |

| | | | |
|---|--|---------------------|---|
| <p>UFC-Que choisir, 2015c Peluches. La sécurité n'est pas au poil</p> | <p>Plastifiants dont des phtalates et substituts HAP Formaldéhyde Nonylphénols et octylphénols et leurs éthoxylates Retardateurs de flamme chlorés, phosphatés et bromés</p> | <p>Peluches</p> | <p>Essais de composition sur 19 peluches : Des plastifiants dont des phtalates et substituts ont été mesurés dans les matières plastiques (yeux, nœuds, étiquettes), 18 HAP et des retardateurs de flammes dans les matières plastiques et les tissus, le formaldéhyde et les alkylphénols et leurs éthoxylates dans les tissus. Des mesures du pH sur les textiles ont été réalisées, ainsi que des tests de résistance à la salive afin de vérifier que les teintures sont bien fixées aux textiles. Seuls des HAP ont été retrouvés dans certaines peluches à des concentrations variables : un HAP, classé cancérigène probable, dans 5 peluches à très faibles teneurs, un HAP, non classé cancérigène, dans une peluche en quantité plus significative, du benzoanthracène, classé cancérigène probable, dans une peluche en concentration équivalente à la future limite réglementaire, du benzofluoranthène, classé cancérigène probable, dans une peluche en concentration équivalente à la future limite réglementaire et des HAP, classés cancérigène probable, en concentrations significatives dans 3 peluches.</p> |
| Essais et évaluation de risque sanitaire | | | |
| <p>Anses, 2011 Formamide. Usages dans les produits de consommation et évaluation des risques sanitaires liés aux jouets en mousse « tapis puzzle »</p> | <p>Formamide</p> | <p>Tapis puzzle</p> | <p><u>Dangers du formamide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chronique : l'effet critique retenu pour l'ERS est une atteinte du système hématopoïétique (NOAEL/LOAEL = 20/40 mg/kg pc/j pour ♂ dose dépendante des valeurs d'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre d'hématies). - court terme (< 90 j) : aucune étude identifiée jugée de bonne qualité en vue de sélectionner une dose critique pour l'ERS. <p><u>Essais de composition, migration et émission :</u> Les essais de migration (60 min, dans l'eau, 37°C, J1 à J7) et d'émission ont été réalisés sur les 3 tapis puzzle présentant les concentrations massiques les plus importantes dans les essais de composition réalisés sur 32 tapis. Les concentrations dans l'air de formamide émis par les 3 tapis puzzle (1,2 m² de tapis) ont été déterminées à partir de mesures dans des chambres expérimentales d'émission (pièce de 30 m³, renouvellement d'air de 0,5/h). Les tapis puzzle testés présentaient des niveaux et une cinétique d'émission en formamide comparables, soit une décroissance rapide les premiers jours ; des concentrations de l'ordre de 50 à 200 µg.m⁻³ pendant la première semaine d'utilisation d'un tapis puzzle ; des concentrations de l'ordre de 20 à 30 µg.m⁻³ à partir d'un mois d'utilisation. En ce qui concerne la migration du formamide des tapis puzzles vers la salive, il n'a pas été observé de différence entre les résultats obtenus après 30 min et après 1h. Une décroissance du formamide au cours de 7 jours avec une décroissance nette les 3ers jours et l'atteinte d'un palier à partir du 4^{ème} jour.</p> <p><u>EQRS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition chronique : les résultats fondés sur un scénario d'exposition très conservateur indiquent un risque pour les enfants. Une seconde approche plus fine, tenant compte de la variabilité des paramètres d'exposition, montre des risques possibles selon une probabilité d'occurrence inférieure à 5% chez des enfants de 0 à 2 ans. Les effets critiques associés à ces risques correspondent à une atteinte hématopoïétique. Néanmoins, aucun risque sanitaire n'est attendu pour les adultes et en particulier chez la femme enceinte. - Exposition à court terme : les résultats de l'évaluation qualitative n'indiquent pas de risques chez |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>les enfants et les adultes.</p> <p>Malgré les limites et incertitudes de l'ERS, les investigations menées tendent à montrer que si des risques sanitaires liés à l'exposition au formamide présent dans les tapis puzzle mis récemment sur le marché français (vers fin 2010) ne peuvent être écartés, en particulier pour les enfants en bas âge, leur probabilité d'occurrence est faible. Les tapis puzzle achetés depuis plusieurs années par les consommateurs et qui contenaient éventuellement du formamide n'émettent vraisemblablement plus ou très peu compte tenu de l'épuisement dans le temps des tapis puzzle en formamide qui a été observé sur 28 jours en chambre d'émission.</p> <p>Enfin, l'Anses souligne que les concentrations de formamide mesurées dans la masse des tapis puzzle testés restent inférieures aux valeurs limites fixées actuellement par la Directive « Jouets » pour les substances reprotoxiques de catégorie 1B (0,5 % en masse). Néanmoins, ces concentrations ne semblent pas protéger de l'apparition d'atteintes hématopoïétiques pour des enfants en bas âge exposés au formamide présent dans des tapis puzzle.</p> <p>Recommandations : L'Anses recommande, entre autre, de limiter tant que possible l'exposition des enfants en bas âge (jusqu'à 3 ans) au formamide présent dans des jouets en mousse dits « tapis puzzle », de supprimer la présence de formamide dans les jouets en mousse tels que les tapis puzzle et d'investiguer la présence de formamide dans d'autres produits de consommation en mousse, notamment ceux destinés à des enfants en bas âge. Afin d'éviter des risques pour la santé en particulier chez les enfants, les jouets ne devraient pas contenir de substances ou préparations dangereuses, notamment des substances CMR tels que le formamide.</p> |
| <p>Danish EPA, 2009 Survey and health assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in consumer products</p> | <p>Anti-androgènes: DEHP, DINP, DBP, DIBP, BBP, Prochloraz, Tebuconazole, Linuron, Vinclozoline, Procymidone, PCB, Dioxines, dichloro-diphényl-trichlorethane/dichloro-diphényldichloroethane)</p> <p>Œstrogène-like: Propylparabène, butylparabène, isobutylparabène, BPA</p> | <p>Jouets (emballages de savon en forme de figure/animaux et contenants en PVC de savon pour enfant, ainsi que peluches destinées à être chauffées au micro-onde)</p> <p>Mais aussi textiles, chaussures, sucettes, tapis antidérapant pour le bain,</p> | <p>L'objectif de ce rapport a été d'étudier l'exposition totale d'un enfant de 2 ans à des substances chimiques sur une journée. Plusieurs substances ont été sélectionnées pour l'ERS du fait de leurs propriétés perturbatrices endocriniennes chez l'animal et une suspicion d'exposition des enfants de 2 ans <i>via</i> les aliments, l'air intérieur et les poussières. 12 types de produits de consommation ont été ciblés dont des jouets. Les emballages de savon en forme de figure/animaux et contenants en PVC de savon pour enfants et les peluches destinées à être chauffées au four micro-ondes ont été considérés comme des jouets. Les contenants de savons ne sont pas réellement des jouets, mais sont utilisés par les enfants comme des jouets de bain. Même si les savons sont couverts par la Directive Cosmétique, leur contenant n'est pas réglementé.</p> <p><u>Essais de migration (salive ou sueur artificielle) et des tests d'émission</u></p> <p><i>Les peluches (n=5) :</i> Un test de screening de substances organiques a été réalisé à partir des surfaces des jouets (LOD 100 µg/g). Quelques substances organiques ont été détectées en composition : l'acide 1,2-benzenedicarboxylique, 2 méthylpropylbutylester (2 échantillons, max 1 600 µg/g) et le DBP (1 échantillon, 130 µg/g).</p> <p>Un test d'émission avec et sans chauffage préalable au four micro-ondes (45 sec à 650 watt) a également été réalisé pour évaluer la présence de COV (LOD 1µg/g, 16 h dans un caisson hermétique). Des COV ont été retrouvés dans 2 peluches avant et après chauffage (70 et 100 µg avant chauffage et 4 800 et 11 000 µg après chauffage). Avant chauffage, les substances quantifiées émises par ces 2 peluches étaient du linalol et son acétate, de l'eucalyptol et de camphre. De l'oxyde</p> |

| | | | |
|---|---|-----------------------------|--|
| | | couche, crème solaire, etc. | <p>de linalyle, de l'α-cumylalcool et du camphol ont été détectés. Après chauffage, les substances quantifiées et détectées sans chauffage ont été quantifiées ainsi que le β-pinène et l'isobornylacétate. Le camphène, le m-cynol, le limonène, le terpinéol, le 4-terpineol, l'oxyde de limonène et l'α-pinène ont également été détectés.</p> <p>Le formaldéhyde a été recherché mais n'a pas été détecté au-dessus de la LOD (2 μg/g).</p> <p>Les emballages de savon en forme de figure/animaux ($n=5$) étaient en PVC et des quantités importantes de phtalates (DEHP, DINP, DNOP, DEP) ont été retrouvées dans tous les échantillons. Les essais de migration ont montré que le DEP et le DEHP migraient dans la salive et la sueur artificielle.</p> <p>Des <u>ERS</u> par substance et agrégée ont été réalisées. Le risque agrégé a été calculé pour des scénarios été et hiver, en considérant l'ingestion d'aliments et de poussières, le contact cutané avec des jouets, le contact avec différents articles (vêtements, chaussures, crème solaire, etc.). Le Danish EPA a supposé que toute la substance migre instantanément et est absorbée dans le corps (que ce soit par succion ou à travers un contact cutané). Cette hypothèse est donc très maximalisante. Résultats : $QD_{agrégé} \gg 1$ en combinant les substances œstrogéniques et anti-androgéniques. Le DBP, les dioxines et les PCB dioxin-like contribue le plus au risque pour les effets anti-androgéniques et les propyl et butylparabènes pour les effets œstrogéniques.</p> <p>Le Danish EPA conclut qu'il est nécessaire de réduire l'exposition aux substances œstrogéniques et anti-androgéniques <i>via</i> l'alimentation, l'air intérieur et les poussières mais également <i>via</i> les produits de consommation étudiés dans ce rapport.</p> |
| <p>Danish EPA, 2010 Identification and assessment of alternatives to selected phthalates</p> | <p>DEHP, DBP, BBP ASE (alkylsulphonic phenylester), ATBC, COMGHA, DEGD (diéthylène glycol dibenzoate), DGD (dipropylène glycol dibenzoate), DEHTP, DINA (diiononyl adipate), DINCH, GTA (glycerol triacétate), TXIB</p> | | <p>Sur la base des informations sur les plastifiants retrouvés dans les jouets et articles de puériculture et des informations provenant des fabricants, 25 alternatives non-phtalates potentielles au DEHP, DBP et BBP ont été recensées. A partir de cette liste, 10 plastifiants ont été sélectionnés pour une évaluation plus poussée : pour chaque substitut, une synthèse des données disponibles a été réalisée comprenant les propriétés physico-chimiques, un profil toxicologique et une évaluation environnementale et écotoxicologie, ainsi qu'une évaluation technique et économique.</p> <p>Les 10 substances évaluées semblent présenter une faible toxicité aiguë sur la base d'études chez l'animal.</p> <p>Les 10 substances ne sont pas des irritants cutanés ou oculaire ou entraînent seulement une légère irritation qui ne conduirait pas à leur classification. Aucune des substances n'est un sensibilisant.</p> <p>Les effets issus des études de toxicité à doses répétées montrent principalement une diminution du gain de poids, une augmentation du poids des organes (foie et/ou reins) et des modifications de chimie clinique ou paramètres de pathologie clinique. Aucun effet pathologique plus grave n'a été observé. Seul le GTA ne présente pas de toxicité subchronique.</p> <p>Toutes les substances, sauf l'ASE, le COMGHA et le DINA, ont été testées pour les effets sur la reproduction et le développement et entraînent principalement des effets toxiques chez les petits et leurs parents. Des effets significatifs sur la reproduction et le développement ont été mis en évidence pour le TXIB. Le DEGD et le DGD (alternatives possibles du DBP et BBP dans polymères) pourraient entraîner des effets sur la reproduction (non significatif) ; des données supplémentaires sont</p> |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | <p>nécessaires pour aboutir à une conclusion claire. Le DEGD, le DGD et le DEHTP ne présentent pas d'activité œstrogénique (test utérotrophique).</p> <p>La cancérogénicité n'a été évaluée que pour 3 substances (ATBC, DEHTP, DINCH) qui ne seraient pas cancérogènes. Cependant, les études combinées de toxicité chronique et cancérogénicité disponibles ne permettent pas d'exclure les effets cancérogènes.</p> <p>Trois des 10 alternatives (ATBC, DINCH, DEHTP) ne peuvent pas être considérées comme des substances CMR. Pour les 7 autres, il manque des données pour moins un paramètre.</p> <p>L'évaluation de la toxicité de l'ATCB, du COMGHA, du DINCH et du DEHTP est cohérente avec la récente évaluation du SCENIHR.</p> <p>En ce qui concerne les propriétés de l'environnement, aucune des 10 alternatives étudiées répond aux critères pour être considérée comme une substance PBT (persistantes, bioaccumulables et les substances toxiques dans le milieu aquatique) ou vPvB (très persistantes et très bioaccumulables), bien que toutes les substances sauf le GTA présentent une ou deux de ces propriétés.</p> |
| <p>Danish EPA, 2014d Survey and health assessment of preservatives in toys</p> | <p>Parabènes (méthylparabène, éthylparabène, propylparabène, butylparabène, isobutylparabène) 2-phénoxyéthanol Sodium benzoate Diméthylol diméthyl hydantoïne Potassium sorbate Iodipropynyl butylcarbamate Formaldehyde Bronopol 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one (BIT) Kathon Dichlorobenzyl alcool Benzyl alcool Benzyl benzoate 2-amino-2méthylpropanol</p> | <p>Loisirs créatifs : articles de peinture au doigt, pâte à modeler, peinture sur fenêtre, colle, etc., slime, peinture sur visage et maquillage, bulles de savon</p> | <p>Certains jouets, tels que la peinture au doigt, la pâte à modeler, les cosmétiques, le maquillage, la colle, le « slime », les bulles de savon et la peinture, contiennent généralement des conservateurs afin d'éviter la croissance de micro-organismes dans le produit. La Directive « Jouets » encadre l'utilisation des conservateurs uniquement pour la peinture au doigt, la peinture, la colle et les produits cosmétiques en précisant quels conservateurs peuvent être utilisés et à quelle concentration.</p> <p>Certains conservateurs entraînent des allergies et d'autres conservateurs sont soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens. Par conséquent, le Danish EPA a souhaité cartographier l'utilisation de conservateurs dans des jouets et examiner leur risque pour la santé dans les jouets sélectionnés.</p> <p>Sur la base des informations transmises par les professionnels danois du secteur et de la littérature, 23 conservateurs utilisés dans les 4 types de jouets mentionnés ci-dessus ont été identifiés. 16 conservateurs ont été recherchés dans 11 morceaux de jouets suspectés de contenir des conservateurs. L'enquête et les analyses ont montré que ces jouets contiennent généralement un ou plusieurs conservateurs. Aucun jouet n'avait des concentrations supérieures à celles préconisées dans la Directive « Cosmétique » ou contenaient des conservateurs non autorisés dans cette même Directive.</p> <p>Basé sur les résultats de l'enquête, plusieurs conservateurs ont été sélectionnés (parabènes, 2-phénoxyéthanol, formaldéhyde et bronopol) et évaluées si la quantité de conservateur utilisée pourrait constituer un risque pour la santé chez les enfants jouant avec les jouets sélectionnés selon un scénario pire-cas.</p> <p>Le risque de réactions allergiques suite à l'utilisation de jouets contenant des parabènes, du 2-phénoxyéthanol et du bronopol est considéré comme faible car l'apparition d'allergie à ces conservateurs est relativement faible. En revanche, le formaldéhyde est considéré comme fortement allergène. Les jouets avec une teneur en formaldéhyde > à 60 ppm (2 jouets/11) ont été évalués car ceux-ci pouvaient présenter un risque allergique pour les personnes déjà sensibilisé au formaldéhyde.</p> <p>En ce qui concerne les autres conservateurs, le Kathon est considéré comme étant extrêmement</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>Denatonium benzoate Diazolidinylurea m Polyaminopropyl biguanide Sodium hydroxyméthyl glycinate</p> | | <p>allergène. Celui-ci est utilisé dans la peinture, la peinture au doigt, la peinture sur fenêtrage/verre, la colle et les bulles de savon. Le SCHER recommande que le Kathon, la 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et la 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (constituants du Kathon) ne soient pas utilisés dans les jouets en raison de leurs propriétés allergisantes. Les enfants peuvent également être exposés au Kathon et aux autres conservateurs <i>via</i> les cosmétiques, ces substances étant autorisés dans ces produits.</p> <p>L'ERS montre que pour tous les conservateurs examinés (sauf le méthyle et éthylparabène) et pour quelques types de produits (pâte à modeler, peinture de doigt et slime), les quotients de dangers sont supérieur à 1 pour les scénarios pire-cas ce qui signifie qu'il existe un risque sur la santé. Cependant, plusieurs hypothèses surestiment le risque dans les calculs pire-cas. Il est probable que les conservateurs étudiés n'entraînent pas de risque dans les jouets identifiés sur la base d'un scénario réaliste.</p> <p>Les conservateurs évalués sont également autorisés dans les produits cosmétiques, notamment les parabènes, le 2-phénoxyéthanol et le formaldéhyde. Par conséquent, l'exposition aux cosmétiques peut contribuer à l'exposition des enfants et à l'augmentation du risque mais cela n'a pas été évalué dans ce rapport.</p> |
| <p>ECHA, 2012 Background document to the opinion on the annex XV dossier proposing restriction on four phthalates</p> | <p>DEHP BBP DBP DIBP Substituts : DINP, ASE, ATBC, COMGHA, DEGD, DGD, DEHTP, DINACH, GTA, TXIB, DIDP</p> | | <p>L'ECHA a réalisé une ERS pour les <u>phtalates</u> suivants : DEHP, BBP, DBP, DIBP ainsi qu'une ERS cumulée.</p> <p>Ces 4 phtalates ont un usage très répandu : ils peuvent être présents dans une grande variété d'articles. Les individus sont exposés par inhalation (émis par le papier peint, revêtement de sol et d'autres sources), ingestion (<i>via</i> par exemple la nourriture, le mâchonnement des matières plastiques), <i>via</i> les muqueuses et par contact cutané. Ces 4 phtalates affectent les fonctions testiculaires et entraînent des effets néfastes sur la différenciation sexuelle au cours du développement. Ils exercent des effets anti-androgéniques. Les effets toxicologiques soulèvent des préoccupations du fait de leurs propriétés perturbatrices endocriniennes sur les troubles de la reproduction et du développement chez l'homme.</p> <p>Les DNEL sélectionnées pour ces phtalates (DEHP 35 µg/kg pc/j ; DBP 6,7 µg/kg pc/j ; BBP 500 µg/kg pc/j ; DIBP 420 µg/kg pc/j) pour les effets sur la reproduction liés à un mode d'action anti-androgénique dans les études de développement sont considérées comme pertinentes pour l'ERS. L'exposition et le risque ont été calculés pour 3 groupes de population (enfants de 2 ans, enfants de 6/7 ans et adultes) pour une exposition <i>via</i> des articles, l'environnement intérieur et la nourriture (95^{ème} percentile = scénario pire-cas réaliste, médiane = cas réaliste). L'ERS a également été conduite sur la base des données de biomonitoring. Le risque n'est pas contrôlé quel que soit les classes d'âges en considérant le scénario pire-cas réaliste. Le risque calculé à partir des données de biomonitoring est similaire. L'exposition à ces 4 phtalates doit être réduite. Les principales sources d'exposition à ces phtalates sont l'alimentation et l'environnement intérieur dont les principaux contributeurs sont les articles (ex. meubles, jouets, sols en PVC, papiers-peints).</p> <p>Pour chaque <u>substitut potentiel</u>, une synthèse de données disponibles et une ERS ont été réalisées, ainsi qu'une analyse de la faisabilité technique et économique.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p><u>DINP</u> est utilisé dans de nombreuses applications. Son utilisation a augmenté après la classification du DEHP. Les effets sur la santé du DINP sont discutés, en particulier les effets anti-androgéniques. Plusieurs études montrent que le DINP entraîne des effets anti-androgéniques mais à des doses beaucoup plus élevées que pour le DEHP, BBP, DBP et DIBP. Le potentiel anti-androgénique du DINP devrait être réévalué. Les effets hépatiques sont considérés comme l'effet critique. Le calcul de risque chez les 6/7 ans indique un risque selon un scénario pire-cas réaliste (hypothèse que seul le DINP est utilisé en remplacement des 4 phtalates). Ainsi, même si le DINP serait une alternative facile et relativement pas cher, il n'est pas la meilleure solution de substitution aux 4 phtalates.</p> <p><u>ASE</u> présente une faible toxicité aiguë, des résultats négatifs au test d'Ames et aucun effet sur la fertilité. Il semble raisonnable de conclure uniquement sur la base des observations techniques, que l'ASE peut être considéré comme une réelle alternative au DEHP. D'après des fabricants de jouets danois, l'ASE est utilisé dans les jouets (contrats de production en Chine) mais n'a pas été trouvé dans les enquêtes sur les plastifiants dans les jouets réalisés aux Pays-Bas et en Suisse. Le prix élevé (75% plus cher que le DEHP) peut probablement être un obstacle à la substitution.</p> <p><u>ATBC</u> présente une faible toxicité aiguë, une faible sensibilisation, aucune activité mutagène et aucun effet sur la reproduction. Certains signes de neurotoxicité ont été observés. L'ATBC semble avoir des propriétés similaires au DEHP faisant de l'ATBC un substitut possible. ATBC a été retrouvé dans 9% et 10% des produits analysés dans 2 études européennes sur un grand nombre d'échantillons de jouets et d'articles de puériculture. D'après des fabricants de jouets danois, l'ATBC est utilisé dans les jouets (contrats de production en Chine). Utilisé seul, il n'est pas utilisé dans la production de jouets en raison de sa migration vers les matériaux, sa résistance d'impression, etc. Utilisé avec le DINCH et le DEHTP, il pourrait être utilisé sans aucun changement majeur de procédé. Son extractibilité supérieure dans les solutions aqueuses et sa volatilité accrue peuvent réduire ses performances comme plastifiant dans le PVC et pourraient peut-être limiter son utilisation dans certaines applications. Le prix élevé (200% plus cher que le DEHP) peut représenter un obstacle majeur à son utilisation plus large comme alternative au DEHP, DBP et BBP.</p> <p><u>COMGHA</u> présente une faible toxicité aiguë, aucune activité mutagène et aucun potentiel cancérigène. En outre, ce n'est pas un irritant cutané ou oculaire, ni un sensibilisant cutané. Il ne présente pas de toxicité systémique après exposition répétée et chronique par voie orale. Il n'entraîne pas d'effets néfastes sur la reproduction ou sur le développement, ni d'effets perturbateurs endocriniens. Le COMGHA est considéré comme sans danger pour l'environnement et pour les organismes environnementaux. Basé sur les résultats d'une étude de biodégradation, le COMGHA est facilement biodégradable et ne devrait pas persister dans l'environnement. En 2011, Danisco a réalisé une analyse détaillée du cycle de vie sur les impacts environnementaux du COMGHA et conclut que le COMGHA présente les caractéristiques d'un produit réellement</p> |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>durable (faible impact sur les ressources en eau, non-épuiement des ressources renouvelables et les émissions de gaz à effet de serre). D'après l'expérience pratique de Danisco, le COMHGA est maintenant devenu une réalité commerciale et le substitut de choix pour beaucoup des phtalates. Le prix plus élevé du COMGHA a d'abord été un obstacle mais le prix devrait baisser suite à de nouvelles recherches sur la production de cette substance.</p> <p><u>DEGD</u> présente une faible toxicité aiguë, une faible sensibilité, aucune activité mutagène et pas d'effet sur la reproduction. Un NOAEL pour le développement de 165 mg/kg pc/j a été retenu. Le producteur, Genovique, utilise le DEGD comme plastifiant dans plusieurs applications utilisant traditionnellement le DBP et le BBP et dans certaines utilisant du DEHP. Selon le producteur, Benzoflex, le DEGD est devenue la principale alternative non phtalate au DBP/BBP dans la production de revêtements vinyles en Europe. Les prix sont légèrement supérieurs à ceux du DEHP et du DBP et équivalent au BBP.</p> <p><u>DGD</u> présente une faible toxicité aiguë, une faible sensibilité et aucune activité mutagène. Un NOAEL de 500 mg/kg pc/j a été retenu dans une étude sur 2 générations (survie et croissance de la progéniture). Le producteur, Genovique, utilise le DGD dans les mastics, adhésifs, revêtements et encres ainsi que dans les revêtements en PVC, etc. D'un point de vue technique, le DGD est un bon substitut du BBP. Pendant de nombreuses années, il a été un de ses concurrents bien connu et beaucoup utilisé aux USA, en particulier dans l'industrie du revêtement de sol et des adhésifs en polyacétate de vinyle. Il peut également se substituer à certains usages traditionnels de DEHP et du DBP. Le prix du DGD est du même ordre de grandeur, voire plus faible, que celui des phtalates de faible poids moléculaire comme le BBP.</p> <p><u>DEHTP</u> présente une faible toxicité aiguë, une faible irritation cutanée et oculaire, aucun effet sensibilisant et aucune activité mutagène et cancérigène. Le NOAEL est de 458 mg/kg/j pour une toxicité maternelle. Toutes les informations disponibles indiquent que, techniquement, le DEHTP peut être un bon substitut pour la plupart des utilisations traditionnelles du DEHP. Dans la pratique, les téréphtalates sont plus couramment utilisés aux USA. Il a été trouvé dans 7% des jouets et 10% des articles de puériculture analysés dans 2 enquêtes européennes sur de grands échantillons. D'après des fabricants de jouets danois, il est utilisé dans les jouets (contrats de production en Chine).</p> <p><u>DINA</u> ne présente aucun effets irritant ou sensibilisant. Une baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, une augmentation du poids du foie et des niveaux d'enzymes, une décoloration du foie et des reins et des modifications histopathologiques au niveau hépatique et rénal ont été observés à la plus forte dose permettant d'identifier un NOAEL de 274 mg/kg pc/j. On ne dispose pas d'information sur les effets sur la reproduction et la cancérigénicité. Il n'a pas été possible d'obtenir des données d'application détaillées sur le DINA par rapport au</p> |
|--|--|--|

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>DEHP, DBP et BBP. L'adipates le plus utilisé est le DEHA qui entraîne des effets sur la reproduction. Le DINA semble plus adapté que le DEHA, d'un point de vue technique, comme une alternative au DEHP. Le DINA semble peu présent sur le marché. Deux producteurs ont cessé sa commercialisation sur le marché européen. Cependant, le DINA a été trouvé dans 6% des jouets et 4% des articles de puériculture analysés dans deux études européennes sur un grand échantillon. D'après des fabricants de jouets danois, il est utilisé dans les jouets (contrats de production en Chine). Les données disponibles ne permettent pas de conclure clairement en ce qui concerne l'aptitude du DINA a remplacé le DEHP, mais devrait être étudié d'un point de vue technique. Son prix est actuellement de 50 à 100% plus élevé que pour le DEHP.</p> <p><u>DINCH</u> présente une faible toxicité aigüe, une faible irritation cutanée, pas d'irritation oculaire ou de sensibilisation et aucun effet mutagène, cancérigène ou sur la reproduction. Le plus faible NOAEL identifié sur la base de modifications de poids des reins et de l'apparence de cellules épithéliales dégénérées dans les urines chez les 2 sexes à la plus forte dose était de 107 mg/kg pc/j. Selon le producteur, les ventes indiquent une large utilisation du DINCH comme plastifiant et un marché en croissance. Le DINCH est le plastifiant le plus souvent retrouvés dans 2 études européennes sur un grand nombre de jouets et articles de puériculture : il a été retrouvé dans 25% des jouets et 48% des articles de puériculture. D'après des fabricants de jouets danois, il est utilisé dans les jouets (contrats de production en Chine). Les données disponibles ne permettent pas une évaluation technique du DINCH comme alternative au DEHP, DBP et BBP.</p> <p><u>GTA</u> présente une faible toxicité aigüe. Aucun effet n'a été observé dans une étude combinée doses répétées et toxicité sur la reproduction et le développement chez des rats exposés à 40, 200 ou 1 000 mg/kg pc/j. Selon un producteur, le GTA peut se substituer au DBP et eu BBP dans les adhésifs, les encres et les revêtements. Son prix est environ 50% plus élevé que celui du DEHP. Les données disponibles ne permettent pas une évaluation technique du GTA comme alternative au DEHP, DBP et BBP.</p> <p><u>TXIB</u> présente une faible toxicité et une faible irritation cutanée. Le plus faible NOAEL identifié sur la base d'une diminution du nombre de sites d'implantation et du nombre de fœtus en vie à PND0 était de 276 mg/kg pc/j. Le TXIB semble avoir des caractéristiques techniques pertinentes comme plastifiant. Il a été retrouvé dans de nombreux produits analysés, 25% des jouets et 11% des articles de puériculture dans 2 études européennes. Compte tenu du fait que le producteur ne considère pas le TXIB comme une alternative au DEHP, DBP ou BBP, et que l'utilisation du TXIB dans les sols en vinyle a diminué dans les années 1990 en raison de fortes émissions à partir des produits finis, le TXIB ne devrait peut-être pas être considéré comme une alternative appropriée.</p> <p><u>DIDP</u> présente une faible toxicité aigüe, une irritation cutanée modérée, une faible irritation oculaire, aucun effet génotoxique ou cancérigène. Un NOAEL de 15-60 mg/kg pc/j a été identifié pour la</p> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|---|---------------------------------|--|---|
| | | | <p>toxicité chronique et un NOAEL de 253-761 mg/kg pc/j à partir d'une étude 2 générations (malformations squelettiques).</p> <p>Le DIDP est déjà utilisé dans une très large variété d'articles : son utilisation était d'environ 22% de la consommation européenne totale de phtalate en 1997. Il est donc considéré comme l'une des principales alternatives au DEHP, BBP, DBP et DIBP.</p> |
| <p>ECHA, 2013 Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP</p> | <p>DINP DIDP</p> | | <p>L'ECHA a réalisé une ERS multi-voies pour le DINP et le DIDP en considérant différents types d'articles dont les jouets et les articles de puériculture. Leur utilisation dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis en bouche est restreinte.</p> <p>Chez les enfants, des scénarios pire-cas raisonnables ont été réalisés. Les QD allant de 1,3 à 2,0 indiquent un risque de toxicité pour le foie pour les enfants de 0 à 18 mois lors de la mise en bouche de jouets et articles de puériculture contenant du DINP ou DIDP. Ainsi, le risque de mise en bouche de jouets et articles de puériculture avec le DINP et le DIDP ne peut être exclu si la restriction existante est levée (c.à.d. dans le scénario où le DINP ou DIDP seraient présents dans les jouets et articles de puériculture).</p> <p>DINP : des désaccords entre les conclusions de l'ERS européenne (2003) et les celles tirées par le CSTEE en 2001 concernant la nécessité de restreindre le DINP dans les jouets et articles de puériculture ont été notés. Cette différence était dû au choix différent de point de départ pour l'ERS : 15 mg/kg pc/j pour le CSTEE vs 88 mg/kg pc/j pour l'UE. L'ECHA a réévalué les informations disponibles et a retenu un NOAEL de 15 mg/kg pc/j, comme d'autres organismes scientifiques européens (CSTEE, 2001 ; EFSA, 2005 ; SCCP, 2007 ; CSRSE, 2008 ; SCENIHR, 2008) et américains (CHAP, 2001 ; US CPSC, 2010).</p> <p>DIDP : l'ERS européenne (EC, 2003) avait conclu qu'il y avait un besoin pour restreindre le DIDP dans les jouets et articles de puériculture. Le CSTEE (2001) n'était pas entièrement d'accord avec cette conclusion.</p> <p>On suppose que les nouveau-nés et nourrissons sont exposés à un faible niveau de DINP et DIDP à partir d'articles de consommation non couverts par la restriction existante pour les jouets et articles de puériculture pouvant être mis en bouche. Il n'est pas attendu de risque important du fait de la mise en bouche de gommages contenant du DINP et du DIDP. En outre, aucun risque n'est attendu suite à une exposition combinée au DINP et au DIDP pour les enfants exposés par voie alimentaire et <i>via</i> l'environnement intérieur.</p> <p>Aucun nouveau risque n'a été identifié dans l'ERS réalisée. Ainsi, le rapport conclut qu'aucune preuve n'existe pour justifier un réexamen de la restriction actuelle du DINP et du DIDP dans les jouets et articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants et qu'aucune autre mesure de gestion de risques n'est nécessaire pour réduire l'exposition des enfants au DINP et au DIDP.</p> |
| <p>RIVM, 2009 Risk assessment non-phtalate plasticizers in toys</p> | <p>DINCH DEHTP TXIB</p> | | <p>Le RIVM a conduit une ERS pour des plastifiants non-phtalates dans les jouets.</p> <p>Sur la base d'une synthèse des effets, des NOAEL ont été identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour le DINCH, de 100 mg/kg pc/j (étude 2 générations chez le rat), - pour le DEHTP, de 79 mg/kg pc/j (étude de toxicité chronique et cancérogénicité), - pour le TXIB, de 30 mg/kg pc/j (augmentation bilirubine comme indicateur d'une |

| | | | <p>hépatotoxicité chez les parents dans une étude 28 j sur la toxicité développementale et une étude de screening sur la reproduction).</p> <p>Le RIVM s'est basé sur des essais de migration dans un simulant de salive réalisés en 2008 par le VWA⁴⁸ sur 12 jouets. Cet essai simule la mise en bouche des jouets. Le TXIB, le DINCH et le DEHTP ont migré dans le simulant de salive :</p> <table border="1" data-bbox="884 336 2056 464"> <thead> <tr> <th>Migration</th> <th>Moyenne en µg/(min x 10cm²)</th> <th>Maximum en µg/(min x 10cm²) (utilisée pour ERS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TXIB</td> <td>0,87</td> <td>2,25</td> </tr> <tr> <td>DINCH</td> <td>0,27</td> <td>0,48</td> </tr> <tr> <td>DEHTP</td> <td>0,41</td> <td>0,86</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le RIVM a considéré plusieurs scénarios d'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la mise en bouche : un enfant de 8 kg (#10 mois) mettant un jouet à la bouche 3h/j (scenario pire-cas) - le contact cutané : un enfant de 15 kg (# 3 ans) étant en contact cutané avec 100 cm² de jouet pendant 3h/j. Du fait des contacts mains-bouche, il est considéré que 10% de la quantité totale sur la peau peut être ingérée. Ne disposant que de données de migration dans un simulant de salive, il est fait l'hypothèse que les résultats seraient du même ordre de grandeur dans la sueur artificielle - l'inhalation est considéré comme négligeable du fait de la petite taille des jouets et de la faible pression de vapeur des plastifiants - autres sources d'exposition : Le TXIB, le DINCH et le DEHTP sont autorisés dans les matériaux en contact avec les aliments. Cependant, les niveaux d'exposition sont inconnus. Si des quantités importantes de plastiques contenant ces substances sont présentes dans l'environnement intérieur, l'exposition par inhalation peut être pertinente. Il existe des données pour le TXIB mais celles-ci ne sont pas exploitables pour l'ERS. <p>L'exposition est calculée en dose interne en considérant une absorption orale de 80, 60 et 50% et une absorption cutanée de 50, 1 et 5% pour le TXIB, le DEHTP et le DINCH respectivement.</p> <p>Le RIVM a calculé des marges de sécurité (MOS) pour les différents scénarios :</p> <table border="1" data-bbox="884 1050 2056 1144"> <thead> <tr> <th></th> <th>Exposition interne (mg/kg pc/j)</th> <th>NOAEL (mg/kg pc/j)</th> <th>NOAEL interne (mg/kg pc/j)</th> <th>MOS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mise en bouche</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Migration | Moyenne en µg/(min x 10cm ²) | Maximum en µg/(min x 10cm ²) (utilisée pour ERS) | TXIB | 0,87 | 2,25 | DINCH | 0,27 | 0,48 | DEHTP | 0,41 | 0,86 | | Exposition interne (mg/kg pc/j) | NOAEL (mg/kg pc/j) | NOAEL interne (mg/kg pc/j) | MOS | Mise en bouche | | | | |
|----------------|--|--|--|-----------|--|--|------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|--|---------------------------------|--------------------|----------------------------|-----|----------------|--|--|--|--|
| Migration | Moyenne en µg/(min x 10cm ²) | Maximum en µg/(min x 10cm ²) (utilisée pour ERS) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TXIB | 0,87 | 2,25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DINCH | 0,27 | 0,48 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DEHTP | 0,41 | 0,86 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Exposition interne (mg/kg pc/j) | NOAEL (mg/kg pc/j) | NOAEL interne (mg/kg pc/j) | MOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mise en bouche | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

⁴⁸ Office néerlandais en charge de la sécurité des aliments et des produits de consommation (Voedsel-en WarenAutoriteit)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------------------|---|--------|-------|----|----|-----|-------|--------|----|----|-------|-------|--------|-----|----|-------|----------------|--|--|--|--|------|------|----|----|-----|-------|--------|----|----|--------|-------|--------|-----|----|-------|
| | | | <table border="1"> <tr> <td>TXIB</td> <td>0,041</td> <td>30</td> <td>24</td> <td>580</td> </tr> <tr> <td>DEHTP</td> <td>0,0066</td> <td>79</td> <td>48</td> <td>7 300</td> </tr> <tr> <td>DINCH</td> <td>0,0095</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>5 300</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Contact cutané</td> </tr> <tr> <td>TXIB</td> <td>0,14</td> <td>30</td> <td>24</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td>DEHTP</td> <td>0,0040</td> <td>79</td> <td>48</td> <td>12 000</td> </tr> <tr> <td>DINCH</td> <td>0,0098</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>5 100</td> </tr> </table> <p>→ Pas de risque pour le DINCH et le DEHTP → TXIB : absence de risque mais des preuves expérimentales pertinentes supplémentaires renforceraient l'évaluation de risque pour son utilisation dans les jouets.</p> | TXIB | 0,041 | 30 | 24 | 580 | DEHTP | 0,0066 | 79 | 48 | 7 300 | DINCH | 0,0095 | 100 | 50 | 5 300 | Contact cutané | | | | | TXIB | 0,14 | 30 | 24 | 170 | DEHTP | 0,0040 | 79 | 48 | 12 000 | DINCH | 0,0098 | 100 | 50 | 5 100 |
| TXIB | 0,041 | 30 | 24 | 580 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DEHTP | 0,0066 | 79 | 48 | 7 300 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DINCH | 0,0095 | 100 | 50 | 5 300 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Contact cutané | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TXIB | 0,14 | 30 | 24 | 170 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DEHTP | 0,0040 | 79 | 48 | 12 000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DINCH | 0,0098 | 100 | 50 | 5 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>US CPSC, 2010 Review of exposure and toxicity data for phthalate substitutes</p> | <p>ATBC, DEHA, DINCH, TOTM, DEHTP</p> | - | <p>En 2008, le congrès américain a restreint l'utilisation de 6 phtalates dans les jouets et articles de puériculture. L'US CPSC a été mandaté pour identifier et évaluer les substituts existants et potentiels (ATBC, DEHA, DINCH, TOTM et DEHTP). Toutes ces substances ont été retrouvées dans des jouets et articles de puériculture sauf le TOTM mais celui-ci est compatible avec le PVC.</p> <p>Pour chaque substitut, une synthèse a été réalisée comprenant les propriétés physico-chimiques, les usages, les expositions, la toxicologie et la relation dose-réponse.</p> <p>Les paramètres physico-chimiques prédicteurs de l'exposition comprennent la solubilité dans l'eau et le facteur de bioconcentration (BCF). La solubilité dans l'eau est faible pour l'ensemble de ces substances chimiques, à l'exception du TOTM. Le BCF est particulièrement élevé pour le DEHTP, mais est plus faible par rapport aux valeurs observées pour le DEHP et le DINP, pour les autres substituts indiquant qu'ils peuvent être métabolisés par les organismes.</p> <p>Des taux de migration mesurés sont disponibles pour certaines alternatives et sont alors utilisés pour évaluer l'exposition. L'ATBC et le DEHA migrent à partir des emballages et films alimentaires dans différentes études. Malgré le manque de données de toxicologie, le DINCH a été autorisé comme MCDA par plusieurs pays du fait de sa faible migration dans les substances aqueuses et de sa faible solubilité dans l'eau. Le TOTM, de poids moléculaire relativement élevé et ayant une structure chimique volumineuse, migrerait peu. Aucune donnée de mobilité n'était disponible pour DEHTP.</p> <p>Dans l'ensemble, une quantité importante de données de toxicité est actuellement disponible sur ces cinq substances, bien que la qualité de certaines études soit discutable. Pour le DINCH, aucune étude publiée n'était disponible. La toxicité aiguë par voie orale pour l'ATBC semble être le plus faible des cinq substances. Il a été approuvé par la Food and Drug Administration américaine (FDA) comme additif alimentaire et substance au contact des aliments. Dans les études chroniques réalisées chez le rat, les NOAEL identifiés étaient les plus élevés pour le DEHA et l'ATBC et significativement plus faible pour le DINCH et le DEHTP. Aucune étude n'était disponible pour le TOTM.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>US CPSC, 2014 Chronic hazard advisory panel on</p> | <p>- Phtalates : DEHP, BBP, DBP, DINP,</p> | <p>Jouets en PVC</p> | <p>ERS (cf. description sous le tableau)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|---|-------------------|--|
| phthalates and phthalates alternatives | DNOP, DIDP, DEP, DMP, DIBP, DPHP, DPENP, DHEXP, DCHP, DIOP - substituts : TXIB, ATBC, DEHA, DINCH, DEHTP, TOTM | | |
| Autres | | | |
| <p>KEMI, 2012b Literature survey of chemicals in toys</p> | <p>Substances réglementées et soumises à restriction dans les réglementations européennes (REACH, RoHS, Directive jouets, Directive de sécurité générale des produits, cosmétiques et sécurité alimentaire, etc.) et classé selon CLP</p> | <p>Tous types</p> | <p>Afin faire une cartographie des substances chimiques auxquelles les enfants sont exposés, le KEMI a réalisé une revue de la littérature scientifique sur la présence de substances chimiques dans les jouets incluant les substances réglementées en Europe et les substances chimiques classés selon le règlement CLP.</p> <p>Cette recherche approfondie a permis de compiler une longue liste de substances chimiques identifiées dans les jouets. Des milliers de substances ont été identifiées avec des connexions possibles aux jouets : les substances sont utilisées dans les processus de production, la production de matières premières ou sont ajoutées aux jouets afin de donner certaines propriétés.</p> <p>Environ 400 de ces substances sont classées selon le règlement CLP. La majorité des substances classées sont issues de processus de fabrication ou de la production de la matière première. Elles ne sont pas censées être présentes dans le produit fini et présentent un risque pour les utilisateurs. Une petite partie des substances chimiques identifiées (149 des 388 substances) est utilisée pour donner des propriétés à la matière dans le produit et peut donc être trouvée dans les jouets. Ces substances sont liées aux fonctions suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conservateurs et les biocides, - colorants (pigments et colorants), - plastifiants, - UV et des stabilisants thermiques, - agents de contrôle de viscosité, - Les retardateurs de flamme, - Parfums, - Anti corrosifs, - Solvants. <p>Le risque avec la présence de substances potentiellement dangereuses connues n'est seulement pas dépendants des propriétés intrinsèques des substances mais dépend également de sa possibilité à migration à partir du jouet ou d'entraîner une exposition des enfants via un contact cutané.</p> <p>La recommandation des auteurs à l'industrie est de demander des informations tout le long de la chaîne de distribution des jouets sur les substances chimiques qui ont été utilisées et les potentiellement plus toxiques (ex. biocides / conservateurs, colorants, stabilisants, solvants, parfums,</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>plastifiants et anti corrosifs).</p> <p>Le rapport conclut qu'il existe des lacunes dans les données de l'enquête pour la majorité des substances identifiées qui doivent encore être compilées et évaluées afin de minimiser les risques potentiels des substances chimiques dans les jouets.</p> |
|--|--|--|---|

En 2014, l'US CPSC (US CPSC, 2014) a publié un rapport relatif à l'évaluation de risques sanitaires des phtalates (DEHP, BBP, DBP, DINP, DNOP, DIDP, DEP, DMP, DIBP, DPHP, DPENP, DHEXP, DCHP, DIOP) et de substituts (TXIB, ATBC, DEHA, DINCH, DEHTP, TOTM).

Les phtalates entraînent une multitude d'effets, le plus sensible et le plus étudié étant la toxicité développementale sur l'appareil reproducteur mâle chez rat. En effet, l'exposition de femelles gestantes à certains phtalates entraînent un syndrome correspondant à une carence d'androgènes, communément appelé « syndrome des phtalates » chez le rat. Ce « syndrome des phtalates » chez le rat ressemble au « syndrome de dysgénésie testiculaire » chez l'Homme qui inclut des cancers des testicules, une mauvaise qualité du sperme, des cryptorchidies et des hypospadias et qui prend son origine pendant la vie fœtale.

Deux approches ont été utilisées pour évaluer l'exposition aux phtalates :

1. En mesurant les métabolites urinaires *via* des études de biomonitoring afin d'avoir une mesure intégrée de l'exposition à partir de différentes sources et voies d'exposition. Pour les femmes enceintes et en âge de procréer, les données de l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2006) ont été utilisées. Les données de l'étude SFF (Study for Future Families) ont été utilisées pour évaluer l'exposition des enfants de 2 à 36 mois.
2. En réalisant des scénarios d'exposition pour des sources identifiées (jouets, produits de beauté, produits domestiques, etc.). L'exposition est estimée à partir d'informations sur les concentrations en phtalate dans les produits et les différents médias, la fréquence et la durée de contact et les données physiologiques.

Une ERS cumulée a été réalisée en faisant l'hypothèse d'une additivité des doses pour les mélanges de phtalates présentant un potentiel anti-androgénique (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIBP). Un indice de danger (HI) a été calculé pour chaque population en faisant la somme des quotients de danger ($QD = DJE/VTR$). Seuls les effets en lien avec une activité anti-androgénique ont été retenus pour fixer un point de départ et ont permis de calculer une VTR appelée ici potentiel estimé d'androgénicité (PEAA). L'exposition journalière a été évaluée à partir des données de biomonitoring. Environ 10% des femmes enceintes dans l'étude NHANES présentent un HI supérieur à 1. Dans l'étude SFF, environ 5% des mères et leurs enfants aux États-Unis présentent un HI supérieur à 1. Ainsi, les individus les plus exposés dans les sous-populations dépassent le niveau d'exposition acceptable. Le HI est dominé par le DEHP qui présente une forte exposition et un faible PEAA. Le DBP, le BBP et le DINP ont des QD du même ordre de grandeur tandis que le DIBP a le QD le plus faible (à cause d'une exposition faible).

Pour l'ensemble des phtalates et substituts, une ERS substance par substance a également été effectuée en utilisant une approche de marge d'exposition (MOE) : un NOAEL issu d'une étude expérimentale chez l'animal a été comparé à une dose d'exposition journalière (DJE) estimée. Une MOE supérieure à 100 à 1 000 est considérée comme protégeant la santé publique. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 65 : Résultats de l'ERS chez les nourrissons et les enfants conduite par l'US CPSC en 2014 (US CPSC, 2014)

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|---|---|--|---|---|
| Phtalates interdits aux USA⁴⁹ | | | | |
| DBP CAS n°84-74-2 | - Pas d'exposition quantifiable pour les jouets et les produits de beauté pour enfants - Métabolite détecté dans urines <u>Nourrissons (SFF) :</u> DJE _{moy} = 3 µg/kg/j, DJE _{P95} = 10 µg/kg/j | - Effets sur la reproduction et le développement - Modifications du poids corporel et du poids du foie → POD = 5-50 mg/kg/j (Mylchreets <i>et al.</i> , 2000 et Zhang <i>et al.</i> , 2004) | Données animales et chez l'Homme supportent le maintien de l'interdiction du DBP dans les jouets et articles de puériculture <u>Nourrissons :</u> MOE _{moyen} = 1 600-17 000 MOE _{P95} = 500-5 000 → MOE > 100-1 000 sont considérés comme protégeant la santé publique. Cependant, le risque cumulé avec d'autres composés anti-androgéniques doit être considéré. | - Pas d'action supplémentaire pour les jouets et les articles de puériculture - Recommande aux différentes agences américaines d'évaluer le risque lié à l'exposition <i>via</i> l'alimentation, les produits pharmaceutiques et les autres produits en vue d'appuyer les mesures de gestion des risques |
| BBP CAS n°85-68-7 | - Pas/faible exposition dans les jouets et les produits de beauté pour enfants - Métabolite détecté dans urines <u>Nourrissons (SFF) :</u> DJE _{moy} = 2 µg/kg/j, DJE _{P95} = 9 µg/kg/j | - Effets sur la reproduction et le développement - Modifications du poids corporel et du poids du foie → NOAEL = 50 mg/kg/j (Tyl <i>et al.</i> , 2004) (approche conservative) → POD = 5-66 mg/kg/j | Données animales et chez l'Homme supportent le maintien de l'interdiction du DBP dans les jouets et articles de puériculture <u>Nourrissons :</u> MOE _{moyen} = 2 500-33 000 MOE _{P95} = 600-7 000 → MOE > 100-1 000 sont considérés comme protégeant la santé publique. Cependant, le risque cumulé avec d'autres composés anti-androgéniques doit être considéré. | |
| DEHP CAS n°117-81-7 | - actuellement interdit dans les jouets et les articles de puériculture | - Effets le développement au niveau de l'appareil | <u>Nourrissons :</u> MOE _{moyen} = 400 - 700 | |

⁴⁹ Ces phtalates sont interdit à la vente dans les jouets pour enfant et les articles de puériculture contenant des concentrations supérieures à 0,1%.

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|---|---|---|---|--|
| | pour des concentrations > à 0,1% - Métabolites détectés dans urines <u>Nourrissons (SFF) :</u> DJE _{moy} = 8 µg/kg/j, DJE _{P95} = 29 µg/kg/j | reproducteur mâle suite à une exposition <i>in utero</i> - Effets sur la thyroïde et le foie → POD = 3-5 mg/kg/j (Grande <i>et al.</i> , 2006 ; Andrade <i>et al.</i> , 2006a ; Gray <i>et al.</i> , 2009 et Christian <i>et al.</i> , 2010) | MOE _{P95} = 116 – 191 → La MOE pour l'exposition totale au DEHP est insuffisante au vue de la sévérité des effets. | |
| Phtalates interdits provisoirement aux USA⁵⁰ | | | | |
| DNOP (phtalate de di-n-octyle) CAS n°117-84-0 | - Métabolites détectées dans urine <u>Femmes en âge de procréer et enfants :</u> Exposition provient majoritairement de l'alimentation DJE : non calculée <u>Nourrissons et jeunes enfants (exposition modélisée):</u> Plus importante source d'exposition = articles de puériculture DJE _{moy} = 4,5 µg/kg/j (nourrissons), DJE _{upper bound} = 16 µg/kg/j (jeunes enfants) | - Pas de preuve d'anti-androgénicité - Potentielle toxicité développementale (côtes surnuméraires, nombreuses limites dans les études) - Potentielle toxicité systémique (effets sur reins, foie, thyroïde, système immunitaire) → VTR _{subchronique} = 0,37 mg/kg/j (Carlson <i>et al.</i> , 2010) basée sur NOAEL = 37 mg/kg/j (Poon <i>et al.</i> , 1997, effets hépatiques) → POD = 37 mg/kg/j | <u>Nourrissons et jeunes enfants :</u> MOE = 2 300-8 200 → MOE > 100-1 000 sont considérés comme protégeant la santé publique. | - Pas de données incontestables pour maintenir l'interdiction temporaire du DNOP dans les jouets et articles de puériculture (effets toxiques potentiels, MOE chez Homme probablement élevée) - Recommande la levée de l'interdiction mais que les agences conduisent ERS pour alimentation et jouets et articles de puériculture en vue d'appuyer les mesures de gestion des risques |
| DIDP (phtalate de diisodecyle) CAS n°26761-40-0 et 68515-49-1 | - Utilisé dans le PVC pour la fabrication des revêtements de sol, des films et produits d'enrobage. - Consommateurs exposés également <i>via</i> l'alimentation, les emballages alimentaires, les | - Organe cible : foie → VTR = 0,15 mg/kg/j (Hazleton, 1968b) - Effets rénaux → VTR = 0,13-0,17 mg/kg/j (Cho <i>et al.</i> , 2008) - Effets développementaux → VTR = 0,4 mg/kg/j (Waterman <i>et</i> | MOE _{médiane} = 2 500 – 10 000 MOE _{P95} = 586- 3 300 → MOE > 100-1 000 sont considérés comme protégeant la santé publique. | |

⁵⁰ Ces phtalates sont interdits de manière provisoire dans les jouets pour enfants pouvant être mis à la bouche ou les articles de puériculture contenant des concentrations supérieures à 0,1%.

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|---|--|--|---|--|
| | vêtements et les jouets en vinyle. <u>Nourrissons (modélisée) :</u> SFF : DJE _{moy} = 6 µg/kg/j, DJE _{P95} = 16,5 µg/kg/j <u>Exposition agrégée (modélisée) :</u> DJE _{moy} = 10 µg/kg/j, DJE _{P95} = 26,4 µg/kg/j | <i>al.</i> , 1999 ; Hellwig <i>et al.</i> , 1997) - Pas de preuve d'anti-androgénicité POD = 15 mg/kg/j | | |
| DINP (phtalate de diisononyle) CAS n°28553-12-0 et 68515-48-0 | Utilisé dans jouets et articles de puériculture dans le passé <u>Nourrissons (SFF) :</u> DJE _{moy} = 4 µg/kg/j, DJE _{P95} = 18 µg/kg/j | - Effets sur la reproduction et le développement → VTR = 0,12 mg/kg/j (Babich et Osterhout, 2010 ; effets hépatiques) → POD _{développement} = 12 à 50 mg/kg/j (Clewell <i>et al.</i> , 2013a,b ; gonocytes multi nucléés) → POD _{effets systémiques} = 15 mg/kg/j | <i>Effets sur le développement Nourrissons :</i> MOE _{moyen} = 2 900-190 000 MOE _{P95} = 640-42 000 → MOE > 100-1 000 sont considérés comme protégeant la santé publique. Cependant, le risque cumulé avec d'autres composés anti-androgéniques doit être considéré. <i>Effets hépatiques Nourrissons :</i> MOE = 830-4 200 → MOE > 100-1 000 sont considérés comme protégeant la santé publique. | - Recommande l'interdiction permanente du DINP dans les jouets et articles de puériculture (seuil 0,1%) car induit des effets androgéniques chez animal et peut contribuer au risque cumulé - Recommande la conduite d'EQRS pour alimentation et jouets et articles de puériculture en vue d'appuyer les mesures de gestion des risques |
| Phtalates non interdits aux USA | | | | |
| DMP (phtalate de diméthyle) CAS n°131-11-3 | - Exposition <i>via</i> les jouets et les articles de beauté non quantifiée - Métabolite détecté dans urines <u>Nourrissons :</u> DJE : ND | - Base de données incomplète - N'induirait pas d'effets reprotoxiques et sur le développement chez l'animal - Pourrait induire effet systémiques (modification poids corporel, poids foie et composition sanguine) - Pas de preuve d'anti-androgénicité → POD = 750 mg/kg/j (effet | - | Pas d'action recommandée |

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|---|---|--|---|---|
| | | reproducteur mâle) | | |
| DEP (phtalate de diéthyle) CAS n°84-66-2 | - Exposition par contact avec des produits de beauté destinés aux nourrissons et enfants en bas âge mais surtout destinés aux enfants plus âgés. - Métabolite détecté dans urines <u>Nourrissons (SFF) : DJE : ND</u> | - Effets reprotoxiques et sur le développement chez l'Homme - Modification du poids corporel et du poids du foie chez l'Homme - Effets confirmés chez animal - Pas de preuve d'anti-androgénicité → $POD \geq 750 \text{ mg/kg/j}$ | - | - Pas d'action car les produits concernés n'entrent pas dans champ de compétence du US CPSC. - Recommande la conduite d'ERS pour alimentation, médicaments et produits de beauté en vue d'appuyer les mesures de gestion des risques |
| DIBP (phtalate de diisobutyle) CAS n°84-69-5 | - Trouvé dans quelques jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC en 2002 (Chen, 2002) et (2010) - Utilisé comme substitut du DBP - Trop volatile pour être utilisé dans le PVC - Métabolites détectés dans les urines <u>Nourrissons (SFF) :</u> $DJE_{\text{moy}} = 0,4 \mu\text{g/kg/j}$, $DJE_{\text{P95}} = 2 \mu\text{g/kg/j}$ | - Effets sur la reproduction et le développement - Propriétés anti- androgéniques - NOAEL = 125 mg/kg/j (Saillenfait <i>et al.</i> , 2008) → $POD = 5-125 \text{ mg/kg/j}$ | <u>Nourrissons :</u> $MOE_{\text{moyen}} = 12\ 500-300\ 000$ $MOE_{\text{P95}} = 2\ 500-60\ 000$ → $MOE > 100-1\ 000$ sont considérés comme protégeant la santé publique. Cependant, le risque cumulé avec d'autres composés anti-androgéniques doit être considéré. | - Recommande l'interdiction permanente du DIBP dans les jouets et articles de puériculture (seuil 0,1%) car induit des effets androgéniques chez animal et peut contribuer au risque cumulé |
| DPENP (phtalate de di-n-pentyle) CAS n°131-18-0 | - Non retrouvé dans les jouets et articles de puériculture - Métabolite détecté dans les urines <u>Nourrissons : DJE : ND</u> | - Fait partie des phtalates les plus puissants au regard des effets sur le développement - LOAEL = 33 mg/kg/j (↘ production testostérone ; Hannas <i>et al.</i> , 2011a) → $POD \text{ (NOAEL)} = 11 \text{ mg/kg/j}$ | - | - Recommande l'interdiction permanente dans les jouets et articles de puériculture (seuil 0,1%) car profil toxicologique similaire à celui des autres phtalates anti-androgénique et peut contribuer au risque cumulé |
| DHEXP (phtalate de di-n-hexyle) CAS n°84-75-3 | - Non retrouvé dans les jouets et articles de puériculture <u>Nourrissons : DJE : ND</u> | - Toxique pour la reproduction avec un profil similaire à celui du DEHP - Base de données incomplète suggérant des effets sur la reproduction et le | - | - |

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|---|--|---|---|--|
| | | développement → POD ≤ 250 mg/kg/j | | |
| DCHP (phtalate de dicyclohexyle) CAS n°84-61-7 | - Non retrouvé dans les jouets et articles de puériculture - Métabolite retrouvé peu fréquemment dans les urines <u>Nourrissons</u> : DJE : ND | - Base de données incomplète suggérant des effets sur la reproduction et le développement - LOAEL = 80-107 mg/kg/j (effets sur le développement de l'appareil reproducteur mâle), NOAEL = 16-21 mg/kg/j (Hoshino <i>et al.</i> , 2005) → POD (NOAEL) = 16 mg/kg/j | - | - Recommande l'interdiction provisoire du DCHP dans les jouets et articles de puériculture (seuil 0,1%) en attendant d'obtenir des données de toxicité et d'exposition pour évaluer les potentiels risques |
| DIOP (phtalate de diisooctyle) CAS n°27554-26-3 | - Non détecté dans les jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC (2010) <u>Nourrissons</u> : DJE : ND | - Toxicité inconnue - Possible activité anti-androgénique (QSAR) → POD = ND | - | - Recommande l'interdiction permanente du DIOP dans les jouets et articles de puériculture (seuil 0,1%) |
| DPHP (phtalate de di(2-propylheptyle)) CAS n°53306-54-0 | - Non détecté dans les jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC (2010) - Méthodes analytiques ne peuvent pas distinguer le DPHP et les métabolites du DIDP - Production augmentée ces dernières années. <u>Nourrissons</u> : DJE : ND | - Toxicité inconnue - Pas de preuve d'anti-androgénicité → POD = ND | - | - Devant le manque d'information, pas de recommandation d'actions concernant l'utilisation du DPHP dans les jouets et articles de puériculture. - Encourage l'obtention de données (tox + expo) |
| Substituts de phtalates | | | | |
| TXIB (Diisobutyrate de 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol) CAS n°6846-50-0 | - Trouvé dans ¼ des jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC (2010) - Exposition totale : ND - Exposition des enfants de moins de 36 mois - mise en bouche d'objets en plastique souple sauf les sucettes : DJE moy = 0,92 µg/kg/j ; DJE _{P95} = 5,8 µg/kg/j | Chez rat : effets rénaux et hépatiques (Eastman, 2007) → NOAEL systémique = 30 mg/kg/j chez mâle et 150 mg/kg/j chez femelle → POD = 30 mg/kg/j | Mise en bouche tous les objets en plastiques souples sauf les sucettes MOE = 5 200–33 000 → Pas de risque malgré des données limitées | - Pas d'action recommandée - Encourage l'obtention de données (exposition totale +/- toxicologie) |
| DEHA (di(2-éthylhexyl) adipate) | - HPV - retrouvé dans quelques jouets et | - Etude 2 ans chez souris et rats (NTP, 1982) : carcinomes et | Alimentation MOE = 770-290 000 | |

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|--|--|--|--|-----------------|
| CAS n°103-23-1 | articles de puériculture testés par l'US CPSC en 2002 (Chen, 2002) mais pas en 2010 → pas estimation DJE - exposition alimentaire : 0,7 µg/kg/j (UE) ; 12,5 µg/kg/j (Japon) ; 137-259 µg/kg/j (Canada) | adénomes hépatiques (plus forte dose chez mâle, toutes les doses chez femelle ; due à prolifération peroxysomale). NOAEL _{non cancer souris} = 4 250 mg/kg/j - Etude subchronique chez rat SD : augmentation atrésie folliculaire et cycle œstral prolongé à plus forte dose chez femelle → NOAEL = 220 mg/kg/j - Etude développementale chez rat Wistar : augmentation durée gestation à 800 mg/kg/j → NOAEL = 220 mg/kg/j (mort post-natales) → POD = 220 mg/kg/j | | |
| DEHTP (téréphtalate de bis(2-éthylhexyle)) CAS n°6422-86-2 | - HPV - Retrouvé dans 1/3 jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC en 2010 - Exposition totale : ND - Exposition des enfants de moins de 36 mois - mise en bouche d'objets en plastique souple sauf les sucettes : DJE moy = 0,69 µg/kg/j ; DJE _{upper bound} = 2,8 µg/kg/j | - Etude 2 générations chez rat SD → NOAEL repro = 158 mg/kg/j (effets parentaux) et développement = 458 mg/kg/j (↑ incidence 14 ^{ème} côte rudimentaire) (Faber <i>et al.</i> , 2007a) - Pas effet anti androgénique chez rat à 750 mg/kg/j - Pas effet sur développement chez souris → POD = 158 mg/kg/j | Mise en bouche tous les objets en plastiques souples sauf les sucettes MOE = 56 000-230 000 | |
| ATBC (acétylcitrate de tributyle) CAS n°77-90-7 | - HPV - Retrouvé dans ½ jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC en 2010 - Exposition totale : ND - Exposition des enfants de moins de 36 mois - mise en bouche d'objets en plastique souple sauf les sucettes : DJE moy = 2,3 µg/kg/j ; | - Etude 13 semaines chez rat SD : NOAEL = 1 000 mg/kg/j (effets systémiques) (Jonker et Hollander, 1990) - Pas effet à 1 000 mg/kg/j (+haute dose testée) dans étude 2 générations (Robins, 1994) et 1 génération (Chase et Willoughby, 2002) | Mise en bouche tous les objets en plastiques souples sauf les sucettes MOE = 14 000-43 000 | |

| Substances | Exposition (DJE) | Toxicité | Risque | Recommandations |
|---|--|---|---|---|
| DINCH (Cyclohexane-1,2-dicarboxylate de diisononyle) CAS n°166412-78-8 | DJE _{P95} = 7,2 µg/kg/j - HPV - ↗ rapide production ces dernières années - Présent dans 1/3 jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC en 2010 - Exposition totale : ND - Exposition des enfants de moins de 36 mois - mise en bouche d'objets en plastique souple sauf les sucettes : DJE moy = 1,4 µg/kg/j ; DJE _{upper bound} = 5,4 µg/kg/j | → POD = 1 000 mg/kg/j - Etudes propriétés BASF : accès qu'au résumé - Etude 2 ans chez rats Wistar : hypertrophie thyroïde, hyperplasie cellule folliculaire, adénomes folliculaires aux 2 plus fortes doses (BASF, 2005) → NOAEL non cancer = 40 mg/kg/j et LOAEL = 200 mg/kg/j - Etude 2 générations → NOAEL _{systemique} = 100 mg/kg/j ; NOAEL _{repro/developpement} = 1 000 mg/kg/j → POD = 40 mg/kg/j | Mise en bouche tous les objets en plastiques souples sauf les sucettes MOE = 7 400 -29 000 | |
| TOTM (triméllitate de trioctyle) CAS n°3319-31-1 | - HPV - Non retrouvé dans jouets et articles de puériculture testés par l'US CPSC - Migration à partir du PVC supposée relativement faible | - Etude chez rats F344, anémie, ↘ hémoglobine, ↗ albumine sérique (CMA, 1986 ; Hodgson, 1987) → NOAEL = 182 mg/kg/j - Etude 1 génération chez rats (JMHW, 1998) → NOAEL repro = 100 mg/kg/j - Etude chez rats Sprague-Dawley exposés GD6-19 ou GD6-PND21 → NOAEL _{developpement} = 1 050 mg/kg/j | MOE non calculée | - Pas d'action - Encourage l'obtention de données (expo) avant son utilisation dans des jouets et articles de puériculture |

NHANES : National Health and Nutrition Examination Surveys ; SFF : Study for Future Families ; HPV : High Production Volume, ND : non determine; MOE: marge of exposure; DJE: dose journalière d'exposition

Annexe 8 : Synthèse des travaux sur les articles de puériculture

| Référence | Substances | Type d'articles | Résumé |
|--|---|---|--|
| Essais | | | |
| <p>KEMI, 2014 Analysis by the Swedish Chemicals Agency in connection with enforcement 2008-2013</p> | | <p>Landau et accessoires, couches, sièges auto, anneaux de dentition, biberon, matelas à langer</p> | <p>Ce rapport détaille les analyses chimiques conduites entre 2008-2013 sur des produits de consommation dont des articles de puériculture. Des substances chimiques ont été retrouvées dans les différents types d'articles de puériculture :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des essais de migration ont été réalisés sur 10 poussettes et 8 accessoires de landau. 8 métaux (norme EN 71-3), des colorants azoïques, un certain nombre de retardateurs de flamme bromés, le PFOS et le PFOA, 6 phtalates, le formaldéhyde, le diméthylfumarate et des HAP ont été recherchés. Seuls de faibles niveaux de baryum et de formaldéhyde ont été trouvés dans certains échantillons mais les niveaux ne dépassaient pas les valeurs limites réglementaires (KEMI, 2010). - Des essais de composition ont été réalisés sur 11 couches pour enfants. Aucune des substances recherchées (les composés du tributyl- ou TBT, du dibutyl- ou DBT et du dioctyl-étain ou DOT) ont été détectées (KEMI, 2012). - Des essais de composition ont été réalisés sur 12 sièges auto et 2 revêtements textiles pour ces sièges auto. Des retardateurs de flamme bromés (PBB, PBDE, HBCDD), des colorants azoïques, du formaldéhyde, le PFOS, le PFOA, les phtalates (DBP, BBP, DEHP, DNOP, DIDP, DINP), le plomb (migration selon la norme EN 71: 3) et des substances organostanniques (TCD, DOT, OTC, TPhT) ont été recherchées. Du DEHP a été trouvé dans l'un des sièges auto au même niveau que la valeur limite légale. De faibles niveaux de formaldéhyde étaient présents dans le revêtement de certains sièges. Certains échantillons contenaient également de faibles niveaux de colorants azoïques, de décaBDE, de DEHP, du DBT et du plomb (KEMI, 2012). - Dans un projet conjoint entre le l'Agence suédoise de la consommation et de la Commission de la sécurité électrique national suédois en 2012-2013, 9 articles de puériculture ont été analysés, principalement des anneaux de dentition, des bavoirs et des tables à langer gonflables. Les phtalates et les paraffines chlorées à chaîne courte ont été recherchées. Du DINP a été trouvé à un niveau supérieur à la valeur limite dans une table à langer. |
| <p>60 millions de consommateurs, 2001</p> | <p>Nitrosamines et substances nitrosables</p> | <p>Anneau de dentition, tétine, sucette</p> | <p>Essais de migration sur des articles en caoutchouc pour enfants (n = 15). Une vingtaine de nitrosamines et substances nitrosables ont été recherchées dans 2 tétines, des anneaux de dentition, 2 sucettes et des jouets premier âge. Ces substances ont été extraites avec de la salive artificielle. Sur 15 produits testés, 11 présentaient des taux de nitrosamines très satisfaisants par rapport à la réglementation des tétines et sucettes. Deux jouets présentaient</p> |

| | | | |
|------------------------------|---|---|---|
| | | | des teneurs en nitrosamines et substances nitrosables élevées qui dépassaient les seuils fixés pour les tétines dans la Directive européenne du 15 mars 1993 et de l'arrêté du 9 novembre 1994 ⁵¹ |
| UFC que choisir, 2010 | - Formaldéhyde - Organoétains - Phtalates - Nonylphénols - HAP - Chloroalcanes | Poussettes | Essais de compositions dans le cadre de test comparatif : 6 types de substances chimiques ont été recherchées dans les parties en contact prolongé avec la peau (assise, harnais, poignée des parents) de 15 poussettes, ainsi que dans les protections de pluie associées quand elles étaient présentes. Seule une poussette ne contient aucune des substances recherchées. Pour les autres modèles, les analyses n'ont révélé aucune présence de formaldéhyde, d'organoétains et de chloroalcanes et seulement des traces de phtalates. Du nonylphénol a été retrouvé dans la plupart des protections de pluie des poussettes à des concentrations faibles sauf une poussette où les concentrations étaient plus élevées. Plusieurs HAP ont été retrouvés, tels que le pyrène, le phénanthrène, le fluoranthène, etc. 6 poussettes ne contenaient aucun HAP, 2 des concentrations inférieures à 0,1% et 5 des concentrations significatives (>0,1%). |
| UFC que choisir, 2013 | Phtalates Retardateurs de flamme | Bavoir en PVC souple imprimé Tapis de bain antidérapant pour enfants | Essais de composition sur des produits de consommation de la vie courante dont des jouets et des articles de puériculture. En parallèle, des courriers ont été envoyés aux distributeurs (et parfois aux fabricants) pour voir si les produits à tester contenaient des substances dangereuses classées extrêmement préoccupantes par la Commission européenne à plus de 0,1% ⁵² . L'objectif de cette étude était de vérifier que les industriels, conformément à la réglementation (REACH), fournissaient à UFC Que choisir l'information sur la présence ou non des substances classées par l'UE à plus de 0,1% et accompagnaient sa réponse de conseils d'utilisation afin que l'objet ne fasse courir aucun risque à l'utilisateur. Les 40 articles ont été achetés dans une multiplicité de lieux d'achat (grande distribution, |

⁵¹ Les taux maximaux des nitrosamines et substances nitrosables dans les tétines et sucettes en caoutchouc ou élastomère étaient de 0,01 mg de N-nitrosamines totales par kilo de caoutchouc et 0,1 mg de substances N-nitrosables par kilo de caoutchouc. Les anneaux de dentition ainsi que les jouets en caoutchouc n'étaient pas concernés.

⁵² 138 substances étaient classées comme extrêmement préoccupantes (SVHC) dans le cadre de la procédure d'autorisation de REACH au moment de l'étude. À la demande de la Commission européenne, un État membre ou l'ECHA peuvent proposer d'identifier une substance comme SVHC. Si la substance est identifiée comme telle, elle est ajoutée à la liste des substances candidates, qui comprend les substances susceptibles d'être incluses dans la liste d'autorisation (annexe XIV).

En cas de présence à plus de 0,1%, le professionnel est tenu de le signaler au client et s'assortir sa réponse de conseils afin que l'objet ne fasse courir aucun risque à l'utilisateur.

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | discounters, magasins de jouets/bricolage/sport/information/high-tech) ou par correspondance. La composition de tout ou une partie des articles achetés a été analysé. Les 10 phtalates présents dans la liste des substances SVHC de REACH ainsi que 4 retardateurs de flamme ont été recherchés. Dans les articles de puériculture sélectionnés, <ul style="list-style-type: none"> - Phtalates >0,1% : ND - RDF > 0,1% : SCCP 0,42 |
| UFC que choisir, 2015a Exposition chimique. Les tout-petits en première ligne | Bisphénols Phtalates Formamide Métaux (nickel, organo-étains, cadmium, chrome VI, arsenic, mercure, plomb, etc.) Teintures textiles Alkylphénols et leurs éthoxylates Formaldéhyde Retardateurs de flamme chlorés HAP COV | Matelas à langer Sucettes Tapis puzzle Tapis d'éveil Couches Body | Essais de composition sur 68 produits appartenant à 6 catégories. Les produits ont été sélectionnés car ils peuvent être en contact direct et prolongé avec les enfants en bas âge par l'intermédiaire de la peau et /ou des muqueuses. L'éventualité que l'enfant mette l'article à la bouche ou les conditions d'usage fréquentes ont également été prises en compte pour le choix des produits. Les substances recherchées étaient variables selon le type de produit. <u>Sucettes</u> : 10 sucettes ont été analysées (phtalates, métaux, HAP, BPA et BPS). Une seule tétine contenait une des substances recherchées : du BPA (0,429 mg/kg) malgré la mention 0% de BPA. <u>Matelas à langer</u> : 7 matelas à langer ont été analysée (pH, phtalates, métaux, alkylphénols et éthoxylates, HAP si matelas plastifié, retardateurs de flammes chlorés, formaldéhyde si matelas en textiles). Seul un matelas contenait un retardateur de flamme chloré (163 mg/kg) et le pH était un peu trop élevé. |
| Essais et évaluation de risque sanitaire | | | |
| Danish EPA, 2009 Survey and health assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in consumer products | | Sucettes | L'objectif de ce rapport a été d'étudier l'exposition totale d'un enfant de 2 ans à des substances chimiques sur une journée. Plusieurs substances ont été sélectionnées pour l'évaluation de risque car ce sont des perturbateurs endocriniens chez l'animal et car une exposition des enfants de 2 ans à ces substances est suspectée <i>via</i> les aliments, l'air intérieur et les poussières. 12 types de produits de consommation ont été ciblés dont des articles de puériculture tels que les sucettes. L'étude s'est focalisée sur les sucettes destinés aux enfants de 2 ans, quel que soit le matériau de la tétérrelle (latex ou silicone) ou de la collerette (polycarbonate, polypropylène, etc.). Des tests de composition (LOD = 100 µg/g) ont été réalisés sur les tétérrelles et collerettes de 5 sucettes. Dans les tétérrelles, ont été recherchées le 2,4-bis (1-phényléthyl)phénol, des siloxanes et du 2-mercaptobenzothiazole. Du 2,4-bis (1-phényléthyl)phénol a été trouvé dans la tétérrelle d'une sucette et des siloxanes dans 2 tétérrelles. Plusieurs substances ont été recherchées dans les collerettes : DEHP, DINP, BPA, tert butylphénol, 2-(4-(1,1-diméthyléthyl)-2-méthylphénoxyéthanol. Les collerettes étaient toutes en polycarbonate et |

contenaient toutes du BPA. Des phtalates ont été retrouvés dans les collerettes de 2 sucettes mais à des faibles concentrations.
Des tests de migration dans la salive ou dans la sueur artificielle ont été réalisés sur les collerettes de 2 sucettes contenant pour l'une du BPA et du tert butylphénol et pour l'autre du DEHP, de DINP, du BPA et du tert butylphénol. L'ensemble des substances retrouvées ne migraient pas dans la salive ou la sueur artificielle.

Des évaluations de risque par substance et agrégée ont été réalisées.
Pour le BPA, le risque a été calculé pour l'exposition *via* les sucettes en se basant sur les données de migration :

| Product | Weight product (g) | Max measured migration value (µg/g) | Fraction of product in dermal contact. | Average weight, 2-year-old | Exposure (hours) | Daily ingestion (µg/kg BW/day) | Calculated DNEL (mg/kg BW/day) | RCR |
|-----------|--------------------|-------------------------------------|--|----------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|
| Pacifiers | 7.68 g | 7 per 7 h and 45 min | 0.25 | 15.2 | 7.75 | 0.88 | 0.29 | 0.0030 |

Le risque cumulé du BPA par ingestion est présenté dans le tableau ci-dessous :

| Source | Summer scenario | | Winter scenario | |
|--|--------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | Daily ingestion (µg/kg BW/day) | RCR | Daily ingestion (µg/kg BW/day) | RCR |
| Foods combined 50 th percentile | 0.07 | 0.00024 | 0.07 | 0.00024 |
| Foods combined max | 5.3 | 0.0183 | 5.3 | 0.0183 |
| Indoor climate, combined 50 th percentile | 0.003 | 0.00001 | 0.005 | 0.00002 |
| Indoor climate, combined 95 th percentile | 0.06 | 0.0002 | 0.12 | 0.0004 |
| Pacifier | 0.88 | 0.0030 | 0.88 | 0.0030 |
| Total (50th percentile) | 0.96 | 0.0033 | 1.00 | 0.0034 |
| Total (95th percentile) | 6.24 | 0.0215 | 6.30 | 0.0217 |

| | | | |
|--|-------------|--------------------------|---|
| <p>Danish EPA, 2011b Migration of bisphenol A from cash register receipts and baby dummies</p> | Bisphénol A | Sucettes | <p>Le Danish EPA a conduit une étude de marché sur les sucettes indiquant que 10-20% des sucettes présentes sur le marché danois étaient en polycarbonate⁵³. Cette part est en diminution et d'autres types de plastiques sont utilisés tels que le polypropylène et copolyester.</p> <p>Des essais de migration dans un simulant de salive et de sueur ont été réalisés sur 8 sucettes. La migration du BPA dans la salive et la sueur était inférieure à la limite de détection pour 6 sucettes (LOD = 0,1 mg/kg). Une sucette présentait du BPA au-dessus de la LOD dans la salive et la sueur et une seconde uniquement dans la salive.</p> <p>Aucun risque n'était observé en considérant un scénario pire-cas (durée de contact de 7,75 h, absorption orale de 100% et cutanée de 50% de la quantité de BPA ayant migré).</p> |
| <p>KEMI, 2012a Bisfenol A i leksaker och barnartiklar – behov av exponeringsminskning? (BPA dans les jouets et articles de puériculture. Nécessité d'une réduction de l'exposition ?)</p> | Bisphénol A | Articles de puériculture | <p>Le KEMI a conduit une étude afin de savoir les jouets et articles de puériculture peuvent contenir du BPA et si celui-ci peut migrer. L'objectif était de proposer des mesures pour réduire l'exposition. Sur la base des résultats des essais de composition et de migration sur des jouets et des articles de puériculture, le KEMI a réalisé une ERS selon la méthode de REACH. Aucun risque n'a pu être mis en évidence. Le KEMI n'a donc pas proposé de restrictions pour réduire l'exposition des enfants au BPA dans ces articles.</p> <p>Le KEMI estime qu'il est important de surveiller activement les risques pour la santé des enfants après exposition au BPA en raison de ses propriétés perturbateurs endocriniens. Les jeunes enfants étant un groupe sensible à l'exposition chimique, il est essentiel d'identifier toutes les sources de BPA auxquels les enfants peuvent être exposés.</p> |

⁵³ Le polycarbonate est fabriqué par polymérisation du BPA. Ainsi, il contient de faible quantité de BPA non polymérisé.

Annexe 9 : Alertes RAPEX en lien avec les substances chimiques dans les jouets et articles de puériculture depuis 2004

Le système européen d'alerte rapide, RAPEX, facilite, depuis 2004, l'échange rapide d'informations entre des États membres et la Commission Européenne sur des mesures prises pour empêcher ou restreindre la commercialisation ou l'utilisation de produits posant un risque sérieux pour la santé et la sécurité de consommateurs. Ce système concerne tous les produits de consommation dangereux, à l'exception des denrées alimentaires et des dispositifs pharmaceutiques médicaux.

Le système RAPEX englobe les mesures ordonnées par les autorités nationales et les mesures prises volontairement par les producteurs et distributeurs.

Quand un produit est considéré dangereux, une autorité nationale compétente prend des actions appropriées pour éliminer le risque (retirer du marché, avertissements). Le point de contact national (la DGCCRF pour la France) informe alors la Commission européenne. Celle-ci transmet les informations à tous les points de contact nationaux européens et publie sur internet les alertes sur les produits dangereux et les mesures prises pour éliminer les risques. Les points de contact nationaux s'assurent ensuite que les autorités responsables vérifient si le produit dangereux notifié est présent sur le marché. Si cela est le cas, les autorités prennent des mesures pour éliminer le risque.

Depuis la création de RAPEX, le nombre d'alertes RAPEX a fortement augmenté (468 en 2004, 2435 en 2014). Les risques chimiques représentent environ 20% des alertes notifiées dans RAPEX.

Depuis 2009, les jouets représentent la part la plus importante des alertes RAPEX relatives à des produits et articles contenant des substances chimiques (Tableau 66).

Tableau 66 : Evolution depuis 2009 des catégories de produits et articles contenant des substances chimiques déclarés via le système d'alerte RAPEX

| Catégories de produits | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Jouets | 35,2% | 34,3% | 30,4% | 44,4% | 37,7% | 46,4% |
| Vêtements, textiles et articles de mode | 30,2% | 34,8% | 21,5% | 16,7% | 21,2% | 18,2% |
| Cosmétiques | 16,3% | 14,3% | 28,9% | 17,9% | 16,1% | 10,4% |
| Produits chimiques (ex colle, encres de tatouage, etc.) | 7,4% | 6% | 10,6% | 12,6% | 11,4% | 9,1% |
| Joaillerie | 1,4% | 1,7% | 2,4% | 3,6% | 3,4% | 6,6% |

Statistiques calculées par l'Anses

Une recherche de toutes les alertes RAPEX, pour les jouets d'une part, et les articles de puériculture et les équipements pour enfants d'autre part, contenant des substances chimiques a été réalisée dans RAPEX depuis sa création en 2004.

- **Articles de puériculture et équipements pour enfants**

Depuis la création de RAPEX, une centaine d'alertes a été notifiée concernant des articles de puériculture et équipements pour enfants contenant des substances chimiques (catégorie « Childcare articles and children's equipment »)⁵⁴. Ces alertes concernent des produits très variés (biberon, tétine, matelas à langer, anneau de dentition, etc.) (Tableau 67) provenant principalement de Chine et de Pologne (Tableau 68). Ces articles de puériculture et équipements pour enfants contenaient principalement des phtalates, en particulier du DEHP (Tableau 69). Il faut cependant noter que certains articles peuvent être classés dans plusieurs catégories (par exemple, les chaussures de bébé se retrouvent parfois dans la catégorie « Childcare articles and children's equipment » et parfois dans la catégorie « clothing, textiles and fashion items »), conduisant à une sous-estimation du nombre d'alertes concernant les articles de puériculture et équipements pour enfants.

Tableau 67 : Types d'articles notifiés dans les alertes RAPEX concernant des articles de puériculture et équipements pour enfants contenant des substances chimiques de 2004 à 2014

| Type de produit | Nombre d'alertes |
|---|------------------|
| Anneau de dentition | 2 |
| Bavoir | 26 |
| Biberon | 7 |
| Bouée gilet | 1 |
| Brosse à dent de doigt | 1 |
| Chaise haute | 4 |
| Chaussures/chaussons de bébé | 3 |
| Coussin chaise haute en plastique | 1 |
| Gigoteuse | 1 |
| Matelas à langer | 10 |
| Parc | 1 |
| Porte bébé (sangle) | 1 |
| Porte tétine | 1 |
| Poussettes (poignée en plastique) | 12 |
| Réducteur de WC | 1 |
| Siège auto (poignée en plastique) | 1 |
| Sucette | 6 |
| Table à langer | 3 |
| Table à langer avec matelas à langer en plastique | 1 |
| Table à langer avec baignoire | 1 |
| Tasse | 2 |
| Tétine de biberon | 17 |
| TOTAL | 105 |

Statistiques calculées par l'Anses

⁵⁴ Cependant, il faut noter que certains produits à destination des enfants ont été classés dans une autre catégorie dans RAPEX. Par exemple, en 2013, 9 alertes relatives à des chaussures/chaussons pour bébé ou enfants contenant du Chrome VI ont été classées dans la catégorie « Clothing, textiles and fashion items ».

Tableau 68 : Substances chimiques retrouvées dans les articles de puériculture et équipements pour enfants notifiées via les alertes RAPEX de 2004 à 2014

| Substance chimique | Nombre d'alertes |
|------------------------------|------------------|
| Bisphénol A | 1 |
| Chrome VI | 2 |
| Colorants azoïques | 3 |
| Diméthylfumarate | 1 |
| Formaldéhyde | 2 |
| Hypochlorite de sodium | 2 |
| Latex | 1 |
| Nitrosamines | 2 |
| Phtalates¹ | 88 |
| Plomb | 1 |
| Résidus peroxydiques | 2 |
| Thiosulfates | 1 |

Statistiques calculées par l'Anses

¹ Phtalates = DEHP, DBP, DIBP, DINP, DnOP ; Principalement du DEHP (60 alertes) et du DINP (12 alertes)

Tableau 69 : Pays d'origine des articles de puériculture et équipements pour enfants contenant des substances chimiques notifiées via les alertes RAPEX de 2004 à 2014

| Pays d'origine | Nombre d'alerte |
|----------------|-----------------|
| Allemagne | 2 |
| Autriche | 1 |
| Chine | 28 |
| Croatie | 1 |
| Espagne | 2 |
| France | 1 |
| Grèce | 1 |
| Inconnue | 8 |
| Italie | 5 |
| Pologne | 12 |
| Portugal | 1 |
| Slovaquie | 4 |
| Turquie | 1 |

Statistiques calculées par l'Anses

- **Jouets**

Depuis 2004, plus de 1 400 alertes ont été notifiées concernant des jouets contenant des substances chimiques (Figure 10).

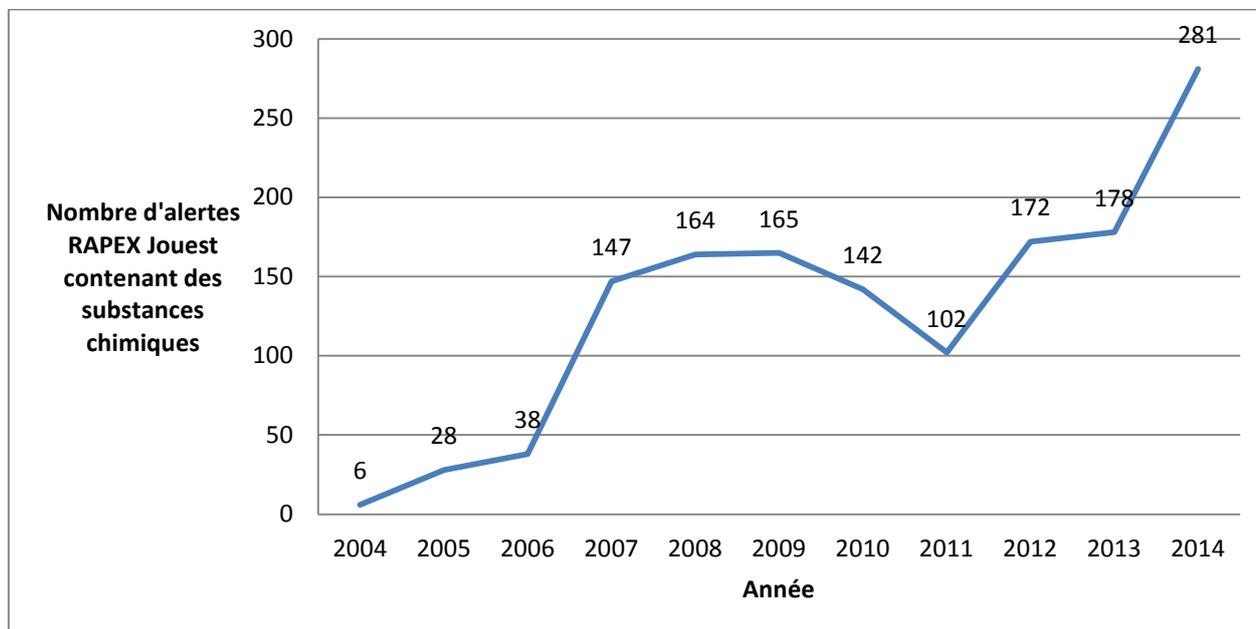


Figure 10 : Evolution des alertes RAPEX relatives aux jouets contenant des substances chimiques (statistiques calculées par l'Anses)

Ces jouets contiennent des substances chimiques variées, dont une grande quantité de phtalates représentant de 93,5% en 2013 (DEHP, BBP, DINP, DIDP, DIBP, DNOP) et proviennent en grande majorité de Chine (53,6% en 2005 ; 73,7% en 2006 ; 84,7% en 2007 ; 75% en 2008 ; 81,7% en 2009 ; 88,7% en 2010 ; 92,2% en 2011 ; 87,7% en 2012 et 85,4% en 2013).

Nombre d'alertes RAPEX de 2004 à 2014 et top 5 des types de risques de 2006 à 2014

| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Nombre d'alertes | 468 | 847 | 1051 | 1605 | 1866 | 1993 | 2244 | 1803 | 2278 | 2364 | 2435 |

| Type de risque | 2006 | | 2007 | | 2008 | | 2009 | | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | |
|--|------------------|----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % | Nombre | % |
| Blessures | 274 | 25 | 376 | 23 | 366 | 20 | 405 | 21 | 550 | 24 | 481 | 26 | 587 | 24 | 656 | 23 | 707 | 26 |
| Risque chimique | 95 | 9 | 212 | 13 | 341 | 19 | 493 | 26 | 439 | 19 | 347 | 19 | 419 | 18 | 580 | 20 | 674 | 25 |
| Etranglement | - | - | - | - | 285 | 16 | 182 | 10 | 356 | 16 | 275 | 15 | 401 | 15 | 266 | 9 | 258 | 9 |
| Etouffement | 157 | 14 | 251 | 15 | - | - | 261 | 14 | 330 | 14 | 224 | 12 | 308 | 13 | 398 | 14 | 313 | 12 |
| Choc électrique | 270 | 24 | 246 | 15 | 282 | 15 | 214 | 11 | 197 | 9 | 216 | 12 | 194 | 9 | 329 | 12 | 295 | 11 |
| Incendie | 194 ^a | 18 | 216 | 13 | 185 | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 5 principales catégories représentent x% de tous les risques notifiés. | 90% | | 79% | | 80% | | 82% | | 82% | | 84% | | 79% | | 78% | | 83% | |

^a : incendie + brûlures, NP : non publié

Annexe 10 : Recherche bibliographique

- **Dangers**

Une recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de recherche Pubmed et Scopus. Elle visait à identifier les articles scientifiques relatifs aux dangers des substances d'intérêt : ATBC, DINCH, DEHTP, TXIB et DOIP. La requête formulée est la suivante : ("ATBC" OR "Tributyl O-acetylcitrate" OR "77-90-7"), ("DINCH" OR "di isonyl cyclo hexyl" OR hexamoll OR "166412-78-8" OR "474919-59-0"), ("DEHTP" OR "bis(2-ethylhexyl) terephthalate" OR "6422-86-2"), ("TXIB" OR "2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate" OR "77-94-1") et ("DOIP" OR "Di-2-ethylhexyl isophthalate" OR "137-89-3").

De plus, de nombreuses données mentionnées dans les profils toxicologiques suivants sont issues des rapports établis par des organismes nationaux, internationaux ou européens (RIVM, US CPSC, Danish EPA, US EPA, SCENIHR, EFSA, etc.) et sur le site internet de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) (données d'enregistrement publiques) et font référence à des études non publiées dans la littérature scientifique.

- **Exposition**

Le rapport du RIVM (2002) rappelle la complexité de caractériser la composition d'un jouet compte tenu du grand nombre d'éléments qui le constituent, de la variabilité de leur composition et de la diversité des matériaux. Le rapport cite notamment l'exemple d'une peluche dans laquelle différents types de textiles sont retrouvés ainsi qu'une mousse de rembourrage. Cette multiplicité de matériaux s'observe également pour les jouets en plastique.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base d'une recherche *Scopus* pour identifier les articles scientifiques traitant du sujet. Plusieurs substances d'intérêt ont été recherchées en priorité : ATBC, DINCH, DEHTP, TXIB et DOIP. Cinq cent vingt-neuf articles ont été proposés initialement traitant du sujet des jouets, mais seuls 2 abordaient le phénomène de migration et aucun pour ces substances.

La requête formulée est la suivante : (toys OR toy OR plays OR play OR playthings OR puppets OR puppet) AND (child OR children OR baby OR infant OR neonate OR newborn) AND ("exposure" OR "Pediatric exposure" OR "Ingestion" OR "Sucking Behavior") AND (composition OR contents OR concentration OR migration OR "equipment contamination") AND ("PolyVinyl Chloride" OR pvc OR "Phthalates Substitutes" OR plasticizers OR "Non phthalates additives" OR "ATBC" OR "Tributyl O-acetylcitrate" OR "77-90-7" OR "DINCH" OR "di isonyl cyclo hexyl" OR hexamoll OR "166412-78-8" OR "474919-59-0" OR "DEHTP" OR "bis(2-ethylhexyl) terephthalate" OR "6422-86-2" OR "TXIB" OR "2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate" OR "77-94-1" OR "DOIP" OR "Di-2-ethylhexyl isophthalate" OR "137-89-3")

| Thématique | Anglais | Subheadings (MESH) |
|---|--|--|
| Jouets Jeux et accessoires de jeux | Toys / Toy Plays / Play / Playthings Playthings and Play / Toys / Toy / Puppets / Puppet / Play / Plays / Playthings / Plaything | Spontaneous or voluntary recreational activities pursued for enjoyment and accessories or equipment used in the activities; |
| Enfants Nourrissons (0-3 ans) Nouveau-né | Child / Children Baby/ Infant Neonate/ Newborn | Child, Preschool (A child between the ages of 2 and 5) Infant (A child between 1 and 23 months of age) Neonate (An infant during the first month after birth) |
| Composition Concentration Migration Contamination | Composition / Contents Concentration Migration Equipment Contamination | Equipment Contamination : The presence of an infectious agent on instruments, prostheses, or other inanimate articles. |
| PVC/ PolyVinyl Chloride / Chlorure de polyvinyle/ Chlorure polyvinylique Alternative aux phtalates Plastifiants/Agents plastifiants Additifs non phtalates ATBC /Tributyl O-acétylcitrate /77-90-7 DINCH/ Di-isononyl- cyclohexane-1,2-dicarboxylate /166412-78-8 et 474919-59-0 DEHTP /Di éthyl hexyl téréphtalate /6422-86-2 TXIB /2,2,4-triméthyl-1,3- pentanediol diisobutyrate /77- 94-1 DOIP / Di-2-éthylhexyl isophtalate /137-89-3 | PolyVinyl Chloride / PVC Phthalates Substitutes Plasticizers Non phthalates additives ATBC / Tributyl O-acetylcitrate / 77-90-7 DINCH / di isonyl cyclo hexyl ou Hexamoll® /166412-78-8 / 474919-59-0 (linear) DEHTP / bis(2-ethylhexyl) terephthalate / 6422-86-2 TXIB / 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate / 77-94-1 DOIP/ Di-2-ethylhexyl isophthalate /137-89-3 | Plasticizers Materials incorporated mechanically in plastics (usually PVC) to increase flexibility, workability or distensibility; due to the non-chemical inclusion, plasticizers leach out from the plastic and are found in body fluids and the general environment |
| Exposition des enfants Ingestion Succion Contamination | Child exposure Pediatric exposure Ingestion Sucking Behavior Equipment Contamination | Sucking Behavior : Any suction exerted by the mouth; response of the mammalian infant to draw milk from the breast. Includes sucking on inanimate objects. Not to be used for thumb sucking, which is indexed under finger sucking |

Le nombre d'articles identifiés avant la sélection des articles d'intérêt est de 529. Après un premier tri réalisé sur la base du « titre + résumé » une sélection des publications d'intérêt a été réalisée en vue d'une analyse plus approfondie de la publication, celle-ci n'aura permis de retenir que 2 articles concernant des données de composition dans des jouets pour les substances d'intérêt, aucun article concernant des données de migration des substances d'intérêt.

Annexe 11 : Profil toxicologique de l'ATBC

• Toxicocinétique

L'ATBC marqué au [¹⁴C]-carbone (dose unique de 70 mg/kg pc) administré à des rats mâles Sprague-Dawley (n = 4-5) par gavage est rapidement absorbé (t_{1/2} = 1 h, plus de 67% de la dose administrée est absorbée) (Dow Chemical, 1992 cité dans Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; EFSA, 2009 et 2012 ; US CPSC, 2010 ; JECFA, 2010 ; ECHA, 2015a). L'ATBC marqué au [¹⁴C]-carbone est rapidement et presque complètement métabolisé chez le rat, principalement par hydrolyse en métabolites polaires. Moins de 1% de la radioactivité dosée a été retrouvé dans les tissus et la carcasse 48 h après l'administration. Environ 99% de la radioactivité administrée est éliminée dans les 48 h (plus de 87% en 24 h), principalement dans les urines (59-70%) et les fèces (25-36%) mais également dans l'air exhalé (2%, CO₂). Au moins 9 métabolites urinaires ont été détectés, donc 5 identifiés (acétyl citrate, monobutyl citrate, acétyl monobutyl citrate, dibutyl citrate et acétyl dibutyl citrate). Le métabolite majoritaire dans les urines serait le monobutyl citrate. Trois métabolites ont été identifiés dans les fèces, ainsi que de l'ATBC sous forme inchangée.

L'ATBC est rapidement métabolisé dans le sérum humain et les homogénats de foie de rat en acide citrique, acide acétique et butanol (Davis, 1991 ; Edlund et Sotelius, 1991 cités dans US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010 ; SCENIHR, 2008).

En se fondant sur les caractéristiques ADME de ce composé, il n'y a aucune indication d'accumulation chez l'Homme (EFSA, 2005, SCENIHR, 2008, SCENIHR, 2015).

• Toxicité aiguë

La mortalité, suite à une exposition aiguë à l'ATBC par voie orale, est faible. Cinq rats Wistar ayant reçu une dose unique par gavage de 10-30 mL/kg (environ 10,5 – 31,5 g/kg) étaient tous vivants 21 jours après l'exposition (DL₅₀ > 31 500 mg/kg). Une apathie transitoire a été observée (Finkelstein et Gold, 1959 cité dans Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010 et ECHA, 2015a). Douze chats ont été exposés selon les mêmes conditions. Aucun décès n'a été observé pendant les 8 semaines d'observation (DL₅₀ > 52 500 mg/kg). Ces chats présentaient des signes de nausées et diarrhées se calmant au bout de 24 h après l'administration (Finkelstein et Gold, 1959 cité dans Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010 et ECHA, 2015a). Aucun décès n'était observé chez des rats et des souris exposés à une dose unique de 25 000 mg/kg par gavage (Larionov et Cherkasova, 1977 cité dans Johnson, 2002 ; US CPSC, 2010).

Aucun signe de toxicité cutanée n'a été mis en évidence suite à l'application cutanée de 1 250 mg/kg d'ATBC non dilué sur peau de cobaye. Des applications répétées de 250 ou 500 mg/kg entraîneraient une réduction du gain de poids corporel, une augmentation du poids du foie et une diminution de la pression d'irrigation cérébrale (Larionov et Cherkasova, 1977 cité dans Johnson, 2002 et US CPSC, 2010).

Dans une étude d'irritation cutanée (peau intacte) chez 3 lapins albinos mâles exposés 4 jours à 1 mL/kg pc d'ATBC (1 000 mg/kg, aucun signe de toxicité n'a été observé ($DL_{50} > 1\ 000$ mg/kg) (rapport industriel de 1975 cité sur ECHA, 2015a).

La toxicité aiguë intra-péritonéale (IP) de l'ATBC a été évaluée chez des souris Swiss albinos (Meyers *et al.*, 1964 cité dans Johnson, 2002). Les décès observés ont eu lieu dans les premières heures suivant l'administration et étaient attribués à un collapsus cardiovasculaire et une dépression post-critique. Une $DL_{50\ IP} > 4\ 000$ mg/kg a été reportée. L'ATBC n'a pas induit une perte rapide des réflexes de redressement mais a entraîné une augmentation de la fréquence respiratoire, souvent accompagnée par de fréquentes convulsions cloniques. Des effets similaires ont été observés chez des rats exposés par voie IP.

Aucun décès n'a été observé chez des souris ou des rats exposés par voie IP (10 000 mg/kg pc) (Larionov et Cherkasova, 1998 cité dans Johnson, 2002).

Bien qu'aucune donnée par inhalation ne soit disponible, l'US EPA considère que l'ATBC présenterait un faible potentiel toxique par cette voie (faible pression de vapeur et DL_{50} orale élevée) (US EPA, 2003).

- **Irritation et sensibilisation**

L'ATBC a été testé pour l'irritation et la sensibilisation cutanée chez 59 volontaires (2 sexes, 21-60 ans). Aucune irritation ou réaction suggérant une sensibilisation cutanée n'a été mise en évidence dans les tests réalisés (patch occlusif de 20 x 20 cm humidifié avec 0,4 mL d'ATBC sur le haut du bras, 3 fois par semaine pendant 3 semaines, scoré avant application puis 48 et 96 h après application) (Hill Top Research, 1978 cité dans Johnson, 2002 ; US CPSC, 2010 ; étude de 2001 citée sur ECHA, 2015a).

Un test de maximisation de Magnusson et Kligman chez le cobaye a montré que l'ATBC n'entraînait pas d'irritation cutanée importante (seul un faible érythème et/ou œdème a été observé en réponse à l'injection intra-dermique) et n'était pas sensibilisant cutané (Unilever Limited, 1976 cité dans US CPSC, 2010 ; étude de 2001 citée sur ECHA, 2015a).

Aucune irritation cutanée n'a été rapportée chez des lapins albinos mâles ($n = 2-3$ /essai) exposés à 1 mL/kg d'ATBC (1 000 mg/kg) sur de la peau intacte au niveau de l'abdomen pendant 4 jours ou 6 jours par semaine pendant 3 semaines et sur de la peau abrasée au niveau de l'abdomen 6 jours par semaine pendant 3 semaines (observation 36 h à 2 semaines après application) (rapport industriel de 1975 cité sur ECHA, 2015a).

Un érythème oculaire modéré a été observé chez 2 lapins mâles sur 3 au bout de 20 min suite à l'instillation de 0,1 mL d'ATBC dans le sac conjonctival (persistant 5 h chez un lapin et >24 h chez un autre) (Larionov and Cherkasova, 1998 cité dans Johnson, 2002 ; US CPSC, 2010 et rapport industriel de 1975 cité sur ECHA, 2015a). Cet érythème persistait chez un des deux lapins après 5 h. A 24 h, l'érythème oculaire modéré était faiblement augmenté uniquement chez 1 lapin, 2 autres ne présentant aucun effet. A 48 et 72 h, aucun effet n'était observé.

- **Toxicité court terme**

Voie orale

Une étude réalisée chez des rats exposés 4 semaines *via* l'alimentation à 0, 1 et 2,5% (0, 1 000 et 2 700 mg/kg pc/j) a mis en évidence une faible diminution du poids corporel et du poids des organes à la plus forte dose (CSTEE, 1999, SCENIHR, 2008).

Finkelstein et Gold ont exposés des rats Wistar immatures (n = 4/sexe/dose) pendant 6 semaines *via* alimentation (*ad libitum*) à 0, 5 et 10% d'ATBC (0, 7 620, 15 240 mg/kg pc/j). Les rats nourris avec les aliments contenant 5% d'ATBC présentaient une augmentation du gain de poids corporel mais le gain de poids corporel était diminué de 35% chez les rats exposés à la plus forte dose. A 15 240 mg/kg pc/j, des diarrhées fréquentes ont été observées pouvant être la cause de la diminution du gain de poids. Aucun effet sur la formule sanguine et aucunes lésions histopathologiques (40 tissus examinés) n'ont été mises en évidence. Les auteurs considèrent un LOEL de 15 240 mg/kg pc/j (NOEL = 7 620 mg/kg pc/j) (Finkelstein et Gold, 1959 et ECHA, 2015a). Les mêmes auteurs ont exposés des rats 8 semaines *via* alimentation (*ad libitum*) à 0, 5% et 10% d'ATBC (Finkelstein et Gold, 1959). Aucun effet n'a été observé. Un NOEL de 10 % a été retenu. Les mêmes auteurs ont exposé 2 chats une fois par jour pendant 8 semaines par gavage à 5 mL/kg/j (5 250 mg/kg pc/j) et ont mis en évidence des diarrhées et une réduction de 30% du poids corporel (NOAEL < 5 mL/kg/j) (Finkelstein et Gold, 1959 et ECHA, 2015a).

Voie cutanée

L'application d'ATBC non dilué sur la peau de cobaye n'entraînait pas de réaction pathologique. A la fin de l'expérience, l'application de 1/10^{ème} et 1/20^{ème} de la dose maximale de 2 500 et 500 mg/kg et de 1/10 et 1/20 de la dose seuil autorisée de 12 500 mg/kg n'induisait pas d'effet significatif. Cependant l'application périodique d'ATBC (250 et 500 mg/kg) causait une diminution du poids corporel, une diminution de pression de perfusion au niveau cérébral et une augmentation du poids du foie (Larionov et Cherkasova, 1998 cité dans Johnson, 2002).

Voie intra-péritonéale

Des souris Swiss albinos (n = 20) ont été exposées quotidiennement par injection intra-péritonéale à 900 mg/kg d'ATBC pendant 14 jours (Meyers *et al.*, 1964 cité dans Johnson, 2002). Une réduction significative du gain de poids corporel a été mise en évidence ainsi qu'une diminution significative du nombre d'érythrocytes et de la concentration en hémoglobine. Sur la base des effets hématologiques observés chez les souris, des tests supplémentaires ont été effectués chez des lapins albinos exposés par injection intra-péritonéale quotidiennement à 450 mg/kg d'ATBC pendant 14 jours (n = 2) et 900 mg/kg d'ATBC pendant 7 jours (n = 2). Une diminution du nombre de globules rouges (0,5 à 2,5 millions) et une diminution de la concentration en hémoglobine ont été observées chez tous les animaux. Des frottis de la moelle osseuse ne montraient pas d'anémie aplastique.

- **Toxicité subchronique et chronique**

Dans d'une étude préliminaire de détermination des doses, Jonker et Hollander ont exposés des rats Sprague-Dawley (5 rats/sexe/dose) 14 jours *via* l'alimentation à 0, 1 000, 2 700 et 5 000 mg/kg pc/j d'ATBC (pureté 98%). Une diminution transitoire du poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée à toutes les doses. Cependant, le poids corporel reste plus faible par rapport aux témoins à 2 700 mg/kg pc/j et à 5 000 mg/kg pc/j chez les mâles. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation de l'éosinophilie cytoplasmique accompagnée d'une diminution du contenu en glycogène dans les hépatocytes péri-portaux chez les mâles à 2 700 mg/kg pc/j et chez les 2 sexes à la plus forte dose (Jonker et Hollanders, 1990 cité dans CSTE, 1999 ; US EPA, 2003 et US CPSC, 2014).

Dans une étude 90 jours, les mêmes auteurs ont exposés des rats Sprague-Dawley (20/sexe/dose) *via* alimentation (*ad libitum*) à 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (pureté 98%) (Jonker et Hollanders, 1991 cité dans Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010 et ECHA, 2012). Aucun décès ou signes cliniques n'ont été rapportés. Une faible diminution du poids corporel moyen (non significatif) a été observée à partir de 300 mg/kg pc/j chez les femelles et à 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles à partir du 28^{ème} jour. La consommation alimentaire était également faiblement diminuée à la plus forte dose chez les mâles à partir du 28^{ème} jour. Aucun changement d'apparence, de comportement, de l'activité motrice, sensorielle et autonome des rats n'a été mis en évidence. La largeur de la distribution des plaquettes et le volume plaquettaire moyen étaient augmentés à partir de 300 mg/kg pc/j chez les mâles et à 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles, sans modification de la numération plaquettaire ou des globules rouges et les leucocytes. Ces modifications au niveau hématologique ne sont pas considérées par les auteurs comme liées au traitement. Des modifications de la composition urinaire (diminution du pH urinaire chez les mâles à la plus forte dose, présence de quelques cristaux dans les urines à partir de 300 mg/kg pc/j chez les mâles et à 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles) et sanguine (augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline chez les mâles à 1 000 mg/kg pc/j, diminution de la glycémie à jeun chez les femelles aux 2 plus fortes doses, diminution de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la concentration en bilirubine chez les femelles à 1000 mg/kg pc/j) ont été observées sans modifications histologiques associées et sans cohérence entre les 2 sexes ce qui, selon les auteurs, laissent penser que ces effets ne sont pas liés au traitement. Une augmentation du poids relatif du foie a été rapportée à partir de 300 mg/kg pc/j chez les mâles et à 1000 mg/kg pc/j chez les femelles. Cet effet n'est pas accompagné de modifications biochimiques ou histopathologiques indicatives de lésions hépatiques. Une faible augmentation du poids relatif des reins a également été observée chez les mâles à la plus forte dose. Selon l'US EPA, ces effets hépatiques et rénaux constituent probablement une réponse adaptative au métabolisme (forte absorption par voie orale, métabolisme et excrétion rapide). L'US EPA a considéré l'ensemble des effets observés comme une réponse adaptative, non adverse ou non liée au traitement. Ainsi, l'US EPA a considéré en 2008 un NOAEL de 1 000 mg/kg pc/j (US EPA, 2008 cité dans US CPSC, 2010 et 2014). En revanche, l'ECHA et l'US EPA (2003) ont considéré un NOAEL de 300 mg/kg pc/j basé sur l'augmentation du poids relatif du rein (US EPA, 2003 ; ECHA, 2012). L'Anses considère discutables les conclusions des auteurs et de l'US EPA.

Le CSTEE (Scientific Committee on toxicity, ecotoxicity and the environment) rapporte une étude 90 jours par voie orale avec une phase *in utero* réalisée par des industriels chez des rats Han Wistar (BPL) (Chase and Willoughby, 2002 cité dans CSTEE, 2004). La génération F0 (n = 25 animaux/sexe/dose) a été exposée de manière continue *via* l'alimentation (*ad libitum*) à des doses de 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (99,9%) pendant 4 semaines avant l'accouplement. Les mâles F0 ont été sacrifiés après l'accouplement. Les femelles F0 ont été exposées pendant la gestation et la lactation jusqu'au sevrage (PND21) où elles ont été sacrifiées. La génération F1 a été exposée *in utero* et pendant 13 semaines à partir de la naissance jusqu'au début de l'étude suivi par une période de récupération de 4 semaines). Pendant les 13 semaines, les animaux F1 (20/sexe/dose) recevaient de l'ATBC *via* l'alimentation aux mêmes doses que la génération F0. Dix mâles et 10 femelles assignés au groupe témoin et à celui ayant reçu la plus forte dose ont été suivis pendant 4 semaines après arrêt de l'exposition.

Dans l'étude 13 semaines, l'administration de 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC a entraîné une faible réduction du gain de poids corporel chez les F1 mâles et femelles. Le poids du foie (relatif ou absolu non précisé dans le rapport) était augmenté et une hypertrophie hépatique est apparue à 1 000 mg/kg pc/j chez les F1 (2 sexes). L'hypertrophie hépatique résultant d'une induction des enzymes de métabolisation comme une réponse adaptative au traitement est communément trouvée suite à administration d'une forte dose de xénobiotiques et n'est pas considéré comme pertinent par les auteurs (US EPA, 2003). Une faible prolifération des peroxysomes a été mesurée chez les mâles à partir de 300 mg/kg pc/j et chez les femelles à 1 000 mg/kg pc/j. La prolifération des peroxysomes est reconnue comme un effet spécifique des rongeurs et non pertinent pour caractériser les risques chez l'Homme⁵⁵ (US EPA, 2003). De faibles et réversibles variations de la composition urinaire et des concentrations en électrolytes plasmatiques suggèrent un effet sur la fonction rénale aux 2 plus fortes doses (non significatif). Les auteurs considèrent, pour l'étude 13 semaines, un NOAEL de 100 mg/kg pc/j pour les mâles et de 300 mg/kg pc/j pour les femelles (effet critique non précisé). Le CSTEE est en accord avec les conclusions des auteurs (CSTEE, 2004). En revanche, l'US EPA considère un NOAEL de 1 000 mg/kg pc/j (US EPA, 2008 cité dans US CPSC, 2010).

Dans d'une étude exploratoire de détermination des doses, des rats (n= 3/sexe/dose) ont été exposés 7 jours à 0, 100, 1 000 et 2 000 mg/kg pc/j d'ATBC (étude de 2001 citée sur ECHA, 2015a). Le poids corporel était significativement diminué à la plus forte dose au 4^{ème} jour de

⁵⁵ Le mécanisme d'action passerait par l'activation de récepteurs nucléaires PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Or, cette voie d'activation est minoritaire chez l'Homme et une extrapolation de l'animal à l'Homme ne peut donc être envisagée (CE, 2004). Une variété d'études indépendantes a montré qu'il existe des différences entre les espèces dans la sensibilité aux substances chimiques qui entraînent la prolifération des peroxysomes. Les rats et les souris sont très sensibles, les hamsters présentent une moindre sensibilité tandis que les cobayes, les primates et les humains ne sont plutôt pas sensibles.

traitement chez les mâles. Une augmentation significative du poids relatif et absolu de la rate était observée à 2 000 mg/kg pc/j chez les mâles et une augmentation du poids absolu du foie chez les femelles aux 2 plus fortes doses. Les auteurs concluent que l'ATBC est bien toléré par voie orale (alimentation) jusqu'à une dose de 2 000 mg/kg pc/j. Sur la base des résultats de cette étude, en particulier les effets sur le poids du foie chez les femelles, les doses de 100, 300 ou 1 000 mg/kg pc/j sont proposés pour réaliser une étude subchronique 13 semaines. Des rats Wistar (n = 10/sexe/dose) ont été exposés 13 semaines *via* l'alimentation à 0 – 96,02 - 287,50 et 961,16 mg/kg d'ATBC (OCDE 408) (étude industrielle de 2003 citée sur ECHA, 2015a). De faibles modifications biochimiques ont été mises en évidence telles qu'une diminution significative des activités ASAT et ALAT, une augmentation significative du niveau de sodium, une diminution significative des niveaux de calcium et de chlorure, une diminution significative des niveaux de globuline (qui conduit à l'augmentation du rapport albumine/globuline) à 300 et 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles. Une diminution significative des concentrations en bilirubine a été mise en évidence à 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles. Une augmentation du poids du foie a été observée à la plus forte dose accompagnée par une hypertrophie du foie chez 2 femelles et une hypertrophie hépatocellulaire minime. Selon les auteurs, l'ensemble de ces effets sont considérés comme résultant d'une action métabolique hépatique plutôt qu'un signe de toxicité. L'Anses émet des réserves quant à la conclusion des auteurs. En effet, l'hypertrophie hépatique est précurseur des cirrhoses, elles-mêmes précurseurs des hépatocarcinomes. Ainsi, les auteurs ont identifiés un NOAEL de 1 000 mg/kg pc/j. Sur la base de cette étude, 3 niveaux de dose (100, 300 et 1 000 mg/kg pc/j) ont été proposés pour l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse décrite ci-dessous.

Dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse, des rats Wistar (n = 20/sexe/dose) ont été exposés à 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (pur) *via* l'alimentation pendant 2 ans (Sommer, 2005 cité sur ECHA, 2015a).

Un sacrifice a été réalisé au bout de 52 semaines pour la partie chronique. L'ATBC induit une diminution du poids corporel moyen aux 2 plus fortes doses (baisse significative chez les mâles à 1 000 mg/kg pc/j et chez les femelles à 300 mg/kg pc/j) et une faible diminution de la consommation alimentaire à toutes les doses (non significatif). Des modifications au niveau de paramètres biochimiques sont observées :

- chez les mâles, une diminution de la glycémie dès 300 mg/kg pc/j à 27 semaines et 1 000 mg/kg pc/j à 53 semaines, une diminution de la bilirubine à toutes les doses à 27 et 53 semaines, une faible augmentation de l'urée à 1 000 mg/kg pc/j à 53 semaines, une augmentation significative de l'ALAT à 1 000 mg/kg pc/j à 37 et 53 semaines. De plus forts niveaux en albumine et plus faible en globuline ont été rapportés à la plus forte dose aux semaines 27 et 53, entraînant un rapport albumine/globuline plus important.
- chez les femelles, une diminution de la glycémie a été observée à 1 000 mg/kg pc/j aux semaines 27 et 53, ainsi qu'une diminution de la bilirubine aux 2 plus fortes doses aux semaines 27 et 53. Une augmentation de la concentration d'urée a été observée à partir de 300 mg/kg pc/j à la semaine 27 et à 1 000 mg/kg pc/j à la semaine 53. Une augmentation des triglycérides a été mesurée à la plus forte dose à la semaine 27. Une diminution

significative des niveaux d'ASAT était observée à la plus forte dose (semaine 27). Une diminution des niveaux de globuline a été mise en évidence aux 2 plus fortes doses aux semaines 27 et 53, entraînant un rapport albumine/globuline plus élevé.

Selon les auteurs, ces effets peuvent être interprétés comme des effets adaptatifs plutôt qu'à des effets liés au traitement. L'Anses émet des réserves par rapport à cette interprétation des auteurs. De plus, quelques effets hépatiques ont été observés tels que l'augmentation du poids du foie chez les mâles (poids relatif) et les femelles (poids absolu) à la plus forte dose. Une hypertrophie hépatocellulaire a été rapportée chez 2 mâles et une femelle à la plus forte dose.

Les résultats de cette étude indiquent que l'exposition par voie orale n'entraîne pas d'effet sur la survie, les signes cliniques, au niveau ophtalmique, de la consommation alimentaire et les paramètres hématologiques. Le foie semble être l'organe cible. Un NOAEL de 300 mg/kg pc/j chez les mâles et de 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles a été rapporté pour des effets sur le poids corporel observés à la plus forte dose (mâles) et la faible augmentation du poids du foie et l'hypertrophie centrolobulaire observés à la plus forte dose (2 sexes). Un NOEL basé sur la diminution du poids corporel a été identifié à 100 mg/kg pc/j chez les mâles et 300 mg/kg pc/j chez les femelles.

Au bout de 104 semaines de traitement, les auteurs ont mis en évidence une réduction du poids corporel chez les mâles à partir de 300 mg/kg pc/j et de 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie chez les mâles (100 et 1 000 mg/kg pc/j) et les femelles (1 000 mg/kg pc/j). Une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire à 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles a été rapportée (5/50 vs 0/50 pour les témoins), ainsi qu'une nécrose cellulaire unique des hépatocytes chez les mâles (7/50 vs 0/50) et les femelles (1/50 vs 0/50). Le foie serait l'organe cible. Cependant, l'augmentation du poids relatif du foie avec une augmentation de l'incidence d'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles a été considérée par les auteurs comme l'expression d'une réponse métabolique adaptative plutôt qu'un effet toxique (ECHA, 2015a). De plus, selon les auteurs, l'origine de la nécrose cellulaire unique dans les hépatocytes de mâles ou femelles à fortes doses individuelles reste incertaine. Il est indiqué sur le site de l'ECHA un NOAEL de 300 mg/kg pc/j pour les mâles et de 1 000 mg/kg pc/j pour les femelles en considérant les effets sur le poids corporel chez les mâles, l'augmentation du poids du foie et l'apparition d'hypertrophie hépatocellulaire pour les 2 sexes. L'Anses émet des réserves par rapport à l'interprétation des auteurs. En effet, l'hypertrophie hépatique est généralement un signe d'adaptation physiologique, mais il n'est pas possible de l'affirmer.

Soeler *et al.* (1950) ont exposé 3 groupes de rats Sherman (n = 20/dose, sexe non précisé) *via* l'alimentation à 0, 10, 100 et 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (pureté 99,4%). Aucun effet sur la croissance induit par l'ATBC n'a été observé. Vingt pourcent des rats traités (12/60) et des témoins (8/40) sont décédés avant la fin de l'étude ; cela pourrait être lié à une infection pulmonaire. Des lymphomes ont été observés chez les rats témoins et traités et ne seraient pas été liés au traitement. Le NOAEL est de 1 000 mg/kg pc/j (US CPSC, 2014).

- **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Dans une étude sur 2 générations (OCDE 416), des rats Sprague-Dawley (30/sexe/dose) ont été exposés *via* l'alimentation (*ad libitum*) à 0, 100, 300, 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (99,4%) (Robbins, 1994 cité dans US EPA, 2003 et US CPSC, 2010 et 2014). Les mâles F0 étaient exposés 11 semaines avant et pendant l'accouplement tandis que les femelles étaient exposées 3 semaines avant l'accouplement jusqu'à la lactation. Les petits F1 étaient exposés à partir du sevrage pendant 10 semaines jusqu'à accouplement. Les femelles F1 étaient exposées également pendant l'accouplement, la gestation et la lactation. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet sur l'accouplement, la gestation et la fertilité chez les parents F0 et F1. De plus, aucun effet sur la reproduction et aucune anomalie sur le développement n'ont été observés. Une diminution significative du poids corporel a été rapportée chez les femelles F0 en fin de gestation (GD21/22) à 1 000 mg/kg pc/j, ainsi que chez les mâles adultes F1 à partir de 300 mg/kg pc/j. La consommation d'eau chez les adultes F0 et F1 étaient plus faible que chez les témoins. Une faible augmentation de la mortalité et une faible diminution du poids corporel chez les petits ont été mises en évidence à 300 et 1000 mg/kg pc/j permettant d'identifier un NOAEL de 100 mg/kg pc/j. Cependant, selon les auteurs, ces effets observés chez les petits constitueraient une conséquence de la baisse de la consommation d'eau (US EPA, 2003). Aucun effet sur la reproduction et le développement n'ont été observés à des doses inférieures ou égales à 1 000 mg/kg pc/j.

Chase et Willoughby ont réalisé une étude 90 jours par voie orale avec une phase *in utero* chez des rats Han Wistar (n = 25) (étude décrite dans le chapitre précédent) (Chase and Willoughby, 2002 cité dans CSTEE, 2004). La génération F0 (n = 25 /sexe/dose) a été exposée de manière continue *via* l'alimentation (*ad libitum*) à des doses de 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (99,9%) pendant 4 semaines avant l'accouplement. Les mâles F0 ont été sacrifiés après l'accouplement. Les femelles F0 ont été exposées pendant la gestation et la lactation jusqu'au sevrage (PND21) où elles ont été sacrifiées. La génération F1 a été exposée *in utero* et de la naissance jusqu'au début de l'étude 13 semaines. Pendant l'étude 13 semaines, la génération F1 a été exposée *via* l'alimentation aux mêmes doses que la génération parentale suivi par une période de récupération de 4 semaines). Les effets sur la reproduction ont été évalués chez les parents. Chez les petits, la maturation sexuelle, la cyclicité œstrale, l'apparence physique, les effets oculaires et neurocomportementaux, la croissance, la consommation de nourriture, la survie, l'hématologie, les analyses sanguines et urinaires, la prolifération des peroxysomes, le poids des organes, les pathologies cliniques et l'histopathologie ont été étudiés. Chez les parents, aucun effet sur la durée des cycles œstraux, l'appétit à l'accouplement, la fertilité ou la gestation n'a été observé. A la plus forte dose, la taille des portées et le nombre d'implantations étaient faiblement diminués par rapport aux témoins mais restaient dans les valeurs des données des témoins historiques. La survie et la croissance des portées étaient similaires entre les groupes. Chez les petits, la distance anogénitale et la maturation sexuelle chez les 2 sexes et la rétention des aréoles chez les mâles n'ont pas été affecté par le traitement. Aucun effet adverse sur la motilité du sperme, le compte spermatique et la morphologie. Aucun effet sur la reproduction n'a été mis en évidence. Aucun effet endocrinien lié à l'ATBC n'a été observé. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité, la reproduction et le développement et considèrent un NOAEL pour

les effets sur la reproduction et le développement de 300 mg/kg pc/j chez les parents et de 1 000 mg/kg pc/j chez les petits (Chase and Willoughby, 2002 cité dans CSTEE, 2004 et US CPSC, 2014).

Des rats et des souris (nombre et souche non reportés) ont été exposés *via* la nourriture à des doses de 0, 50 et 250 mg/kg pc/j pendant 1 an (Larionov et Cherkasova, 1977 cité dans Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010 et ECHA, 2015a). Au 9^{ème} mois de l'étude, les animaux de chaque groupe ont été accouplés et l'embryotoxicité a été évaluée. De faibles modifications du poids corporel, de la pression d'irrigation cérébrale et des modifications hématologiques ont été observées à la plus forte dose mais ne différaient pas du témoin à la fin de l'étude. Les auteurs considèrent que ces effets constituent une réponse adaptative. Aucun effet sur les gonades mâles et sur la spermatogénèse n'a été observé chez les parents. Aucun effet embryotoxique, sur la croissance et sur le développement fœtal n'a été observé chez les rats ou les souris traitées. Une diminution de l'épithélium séminifère desquamé était observée chez les mâles à la plus forte dose mais, aucun effet sur la fertilité ou la taille des portées n'était mis en évidence. Un NOAEL de 250 mg/kg pc/j a été identifié aussi bien pour la reprotoxicité que pour les effets systémiques mais l'US CPSC note un manque de détails méthodologiques qui limite l'interprétation de ces données (US CPSC, 2010). Selon le site de l'ECHA, un NOEL de 50 mg/kg pc/j pour la toxicité maternelle et 250 mg/kg pc/j pour les effets sur le développement sont identifiés ECHA, 2015a).

- Effets perturbateurs endocriniens

L'ATBC n'est pas listé comme perturbateur endocrinien potentiel dans la liste SIN. Le DHI et le BKH n'ont pas classé l'ATBC comme perturbateur endocrinien (DG Environnement, 2002 ; DHI, 2007).

Nishijima *et al.* ont évalué l'activité œstrogénique de l'ATBC grâce à 3 tests (Nishijima *et al.*, 2002) :

- 1- Ils ont utilisé un système double-hybride chez la levure (*Saccharomyces cerevisiae* Y190). L'ATBC (10^{-7} - 10^{-3} M) a été ajouté aux cultures de levures. Après 4 h d'incubation à 30°C, l'activité de la β -galactosidase a été mesurée avec et sans S9. Le taux d'activité de la β -galactosidase divisée par l'activité de la β -galactosidase de 10^{-7} M de 17β -œstradiol a été calculé. Une activité de la β -galactosidase supérieur à 0,1 montre une activité œstrogénique.
- 2- Pour comparaison, l'activité œstrogénique a été mesurée par un test de liaison compétitive. L'ATBC A été testé pour son aptitude à déplacer l'œstrogène non stéroïdien fluorescent (FES) à partir du complexe FES-récepteur aux œstrogènes (ER-FES). En ajoutant une concentration croissante d'un ligand compétitif, le FES est déplacé du complexe. L'ATBC a été ajouté au tampon de criblage à des doses allant de 10^{-7} - 10^{-3} M avec le complexe ER-FES pendant 60 minutes à température ambiante (25°C) suivie par mesure de la polarisation de fluorescence (ensuite convertie en pourcentage d'inhibition). Une inhibition de plus de 50% montre une activité œstrogénique

- 3- Enfin, un test E-Screen sur des lignées cellulaires humaines de cancer du sein sensibles aux œstrogènes (cellule MCF-7) a été réalisé (doses de 10^{-9} à 10^{-4} M). Une augmentation de la croissance cellulaire par rapport au témoin montre une activité œstrogénique.

Les résultats de ces 3 tests *in vitro* montre une absence d'activité œstrogénique de l'ATBC.

Les activités œstrogéniques et androgéniques de l'ATBC ont été étudiées par une équipe japonaise grâce à des tests *in vitro* de liaison aux récepteurs avec un ligand compétiteur (récepteurs aux androgènes, récepteurs aux œstrogènes) et des tests *in vivo* sur des rates SD ovariectomisées exposées par voie orale à 0,5 et 500 mg/kg ou de façon sous-cutanée à 0,5 et 100 mg/kg (test utéro-trophique, hyperplasie de l'endomètre, kératinisation de la muqueuse vaginale) (Ohta *et al.*, 2003, résumé, étude japonaise). Tous ces tests étaient négatifs suggérant que l'ATBC n'exerce pas d'activité androgénique et confirment l'absence d'activité œstrogénique.

Takeshita *et al.* ont réalisé une série d'expériences *in vivo* et *in vitro* afin d'évaluer l'action de l'ATBC sur le récepteur SXR (récepteur de stéroïdes et de xénobiotiques impliqué dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes endogènes et de médicaments⁵⁶) (Takeshita *et al.*, 2011). Les auteurs ont montré que l'ATBC est un fort inducteur de la transcription du récepteur SXR provenant de 5 espèces différentes (lapin, rat, souris, chien beagle et Homme) transfectés dans des fibroblastes rénaux de singe. L'ATBC n'active pas la transcription d'autres récepteurs nucléaires humains tels que les récepteurs aux œstrogènes, le PPAR γ , le récepteur β aux hormones thyroïdiennes, le récepteur 1 à la progestérone, le récepteur aux androgènes et le récepteur aux glucocorticoïdes.

Les auteurs concluent que l'ATBC active *in vitro* l'expression du cytochrome P450 3A4 médié par le récepteur SXR au niveau intestinal. De plus, les auteurs ont montré que l'ATBC n'induit pas le CYP3A4 dans des hépatocytes et des lignées cellulaires de carcinomes hépatocellulaires humaines.

L'administration d'ATBC par injection intra-péritonéale pendant 3 jours (5 ou 50 mg/kg) chez des rats (n = 3) augmente l'expression du CYP3A1⁵⁷ au niveau du duodénum et de l'iléon mais pas au niveau hépatique. Par gavage (2 jours, 50 mg/kg), l'expression du CYP3A1 est augmenté uniquement au niveau de l'iléon.

Ainsi, les résultats *in vivo* et *in vitro* suggèrent que l'ATBC est un inducteur du CYP3A au niveau intestinal *via* l'activation des récepteurs SXR. Les auteurs suggèrent d'utiliser avec précaution les

⁵⁶ Le récepteur SRX (aussi appelé PXR pour pregnane X receptor) est un récepteur nucléaire activé par des substances chimiques endo- ou exogènes dont les stéroïdes, les acides biliaires et les médicaments. Il est fortement exprimé au niveau du foie et de l'intestin, où il régule le cytochrome P350 3A (CYP3A) qui contrôle à son tour le métabolisme des hormones stéroïdiennes endo et exogènes.

⁵⁷ Le CYP3A1 chez le rat correspond au CYP3A4 chez l'Homme.

produits contenant de l'ATBC car celui-ci pourrait altérer le métabolisme des hormones stéroïdes endogènes et de certains médicaments.

L'OFI a réalisé 4 essais *CALUX*[®] (Chemical Activated Luciferase gene Expression)⁵⁸ sur l'ATBC : Estrogen Receptor- α -*CALUX*[®] (ER-*CALUX*[®]), Androgen Receptor-*CALUX*[®] (AR-*CALUX*[®]), Thyroid Receptor β -*CALUX*[®] et PPAR γ -*CALUX*[®]. Aucune activité œstrogénique, androgénique, thyroïdienne ou PPAR γ n'a été détectée (OFI, 2015).

Kambia *et al.* ont conduit une étude de docking⁵⁹ afin d'identifier les substituts du DEHP, dont l'ATBC, pouvant probablement interagir avec les sites de liaison PPAR α et/ou γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) (Kambia *et al.*, 2015). Structurellement, l'ATBC n'a pas la forme d'un ligand PPAR classique et a donc été compliqué à évaluer. Selon les auteurs, il est peu probable que l'ATBC ait la capacité de se lier aux PPAR α et γ .

Dans le cadre du programme Tox21, un screening quantitatif à haut débit (qHTS) sur 10 récepteurs nucléaires humains (AR, ER α , FXR, GR, LXR β , PPAR γ , PPAR δ , RXR α , TR β et VDR) a été réalisé (PubChem). L'ATBC pourrait être un activateur du récepteur PXR (pregnane X receptor) (1 étude positive) et un antagoniste du récepteur thyroïdien TR β (1 étude positive, 5 études non concluantes). Les résultats des tests effectués sur l'ATBC sont résumés dans le tableau ci-dessous (Pubchem⁶⁰).

Tableau 70 : Résultats des essais réalisés sur l'ATBC dans le cadre du programme Tox21

| Bio essais | Résultats |
|--|-------------------------------------|
| qHTS assay to identify small molecule antagonists of the androgen receptor (AR) signaling pathway using the MDA cell line - cell viability counter screen | 1 étude non concluante |
| qHTS assay to identify small molecule antagonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) signaling pathway - cell viability counter screen | 1 étude non concluante |
| qHTS assay for small molecule activators of the human pregnane X receptor (PXR) signaling pathway | 1 étude positive |
| qHTS assay to identify small molecule antagonists of the thyroid receptor (TRβ isoform 2) signaling pathway | 1 étude positive, 5 non concluantes |
| qHTS assay to identify small molecule agonists of the thyroid receptor (TRβ isoform 2) signaling pathway | 3 études négatives |

⁵⁸ Test biologique sur culture cellulaire permettant de détecter l'activité hormonale.

⁵⁹ Le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées.

⁶⁰

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/assaytool.cgi?q=cmp&reqid=936464186815222817&corehtml=f&count=7>

- Génotoxicité

In vitro

L'ATBC n'induit pas de mutations réverses sur plusieurs souches de *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA100) (test Ames) (Gollapudi et Linscombe, 1988 ; Heath et Reilly, 1982 ; San et Wagner, 1991 cités dans US CPSC, 2010 ; US EPA, 2003 et ECHA, 2015a).

L'ATBC n'induit pas de mutations directes dans des cellules de lymphome de souris L5178Y (Bigger et Harbell, 1991 cité dans US EPA, 2003, US CPSC, 2010 et ECHA, 2015a) ou de mutation directe au niveau du locus HGPRT (Hypoxanthine-Guanine PhosphoRibosylTransférase) dans les cellules ovariennes de hamster chinois (Dow Chemical Company, 1991 ; Linscombe *et al.*, 1991 cités dans US CPSC, 2010) avec ou sans activation métabolique.

Des tests d'aberration chromosomique sur des lymphocytes de rat étaient également négatifs avec et sans activation métabolique (Dow Chemical Company, 1988 ; Linscombe *et al.*, 1991 cités dans US CPSC, 2010).

Deux tests séparés de cytotoxicité ont mis en évidence une augmentation dose-dépendante de mutations sur des cellules de lymphome de souris au niveau locus TK (Bigger et Harbell, 1991 citée dans CSTE, 1999 ; EFSA, 2005 ; SCNEHIR, 2008 ; US EPA, 2008).

Une cytotoxicité *in vitro* sur cellules de mammifères (cellules humaines KB - $ID_{50}^{61} = 44,7 \pm 2,99 \mu\text{g/mL}$, cellules Vero de singe - $ID_{50} = 39,9 \pm 2,02 \mu\text{g/mL}$, cellules MDCK de chien - $ID_{50} = 42,1 \pm 2,02 \mu\text{g/mL}$) et moins prononcée sur cellules HeLa (Minimal inhibitory concentrations = 13 mg/mL pour une inhibition totale à 24 h, 3,8 mg/mL pour une inhibition partielle à 24 h et 5,7 mg/mL pour une inhibition totale et partielle à 7 j) a été mise en évidence (Mochida *et al.*, 1996 ; Ekwall *et al.*, 1982). Nishijima *et al.* ont mis en évidence une cytotoxicité faible à négligeable de l'ATBC sur fibroblastes gingivaux humains à la concentration de 10^{-3} M sans S9 ($IC_{50}^{62} < 10$ mM avec et sans S9) et sur un équivalent de peau humaine (Nishijima *et al.*, 2002).

In vivo

Un essai de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rats mâles Han Wistar exposés en mode aigu par gavage à 800 ou 2 000 mg/kg a montré des résultats négatifs (Fellows, 1999 cité dans US CPSC, 2010 ; EFSA, 2005).

⁶¹ ID_{50} = dose nécessaire pour inhiber la croissance cellulaire de 50%

⁶² IC_{50} = concentration nécessaire pour inhiber la viabilité de 50%

L'ATBC n'induit pas d'aberration chromosomique sur des cellules de moelle osseuse de rats Wistar (n = 5/sexe) exposés par gavage à une dose unique de 2 000 mg/kg pc (OCDE 475) (ECHA, 2015a).

L'ensemble de ces résultats indiquent que l'ATBC n'est pas génotoxique.

- Cancérogénicité

Soeler *et al.* ont exposé pendant 2 ans des rats Sherman (n = 20/dose, 40 témoins) *via* l'alimentation (*ad libitum*) à 0, 200, 2 000 ou 20 000 ppm d'ATBC (pureté : 99,4%) (0, 10, 100, 1 000 mg/kg pc/j) (Soeler *et al.*, 1950 cité dans Johnson, 2002 ; US EPA, 2003 ; US CPSC, 2010). Une diminution transitoire du gain de poids corporel a été observée à toutes les doses (semaine 5 à 15, non significatif). Cet effet n'a pas été retrouvé dans une étude complémentaire dans laquelle 2 groupes de 10 rats ont été exposés pendant 1 an à 100 et 1 000 mg/kg pc/j *via* l'alimentation. Cet effet a donc été considéré par les auteurs comme un artefact. Toutefois, comme les deux études ont donné des résultats contradictoires, l'artefact pourrait aussi être le fait de la deuxième étude. Une augmentation de 20% de la mortalité a été observée dans l'étude principale (12/60 vs 8/40 chez les témoins, non significatif). L'autopsie a révélé une maladie inflammatoire pulmonaire, les lésions observées suggérant une possible infection (allant de la bronchite à la pneumonie infectieuse nécrosante). Des tumeurs lymphoïdes au niveau des cavités pleurales et abdominales ont été observées aussi bien chez les témoins que chez les rats traités (Tableau 71) avec une incidence plus importante chez les témoins suggérant que ces tumeurs ne sont pas liées au traitement. Les auteurs concluent que le NOAEL est de 1 000 mg/kg pc/j.

Tableau 71 : Incidence des tumeurs lymphoïdes chez les rats traités par l'ATBC (Soeler *et al.*, 1950 cité dans US CPSC, 2010)

| Dose (mg/kg pc/j) | Tumeurs lymphoïdes |
|--------------------|--------------------|
| 0 | 6/40 |
| 10 | 1/20 |
| 100 | 0/20 |
| 1 000 | 2/20 |

Soeler *et al.* ont également exposé quotidiennement 2 chiens à 140 mg d'ATBC (7-10 mg/kg/j) pendant 2 ans (Soeler *et al.*, 1950 cité dans Johnson, 2002 et US CPSC, 2010). Aucune modification hématologique ou au niveau des analyses urinaires ainsi qu'aucune lésions macro ou microscopiques n'ont été observées. Cependant, le faible nombre d'animaux et l'absence de témoins limitent l'interprétation de ces résultats.

Dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse, des rats Wistar (n = 50/sexe/dose) ont été exposés à 0, 100, 300 et 1 000 mg/kg pc/j d'ATBC (pur) *via* l'alimentation pendant 2 ans (Sommer, 2005 cité dans ECHA, 2015a). Les auteurs ont mis en évidence une réduction du poids corporel chez les mâles à partir de 300 mg/kg pc/j et de 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles. Une augmentation du poids relatif du foie a été observée chez les mâles (100 et 1 000 mg/kg pc/j) et les femelles (1 000 mg/kg pc/j). Une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire à 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles a été rapportée (5/50 vs 0/50).

Une nécrose cellulaire unique des hépatocytes a été observée chez les mâles (7/50 vs 0/50 chez les témoins) et les femelles (1/50 vs 0/50) à la plus forte dose. Selon les auteurs, le foie serait l'organe cible. Cependant, l'augmentation du poids relatif du foie avec une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire à 1 000 mg/kg pc/j chez les mâles a été considéré par les auteurs comme l'expression morphologique d'une réponse métabolique adaptative plutôt qu'un effet toxique, bien qu'il ne soit pas possible de l'affirmer et de rejeter la possibilité d'un effet pathologique. L'origine de la nécrose cellulaire unique dans les hépatocytes de mâles ou femelles à fortes doses individuelles reste incertaine. L'ATBC n'entraîne pas de lésion néoplasique quelle que soit la dose testée et ne présente donc pas d'effet cancérigène chez les rats.

Annexe 12 : Profil toxicologique du DINCH

- Toxicocinétique

Le DINCH est rapidement absorbé par voie orale mais l'absorption est saturable et incomplète. Chez le rat, la biodisponibilité par voie orale serait de 40-49% à la plus faible dose testée (20 mg/kg pc) et 5-6% à la plus forte dose testée (1 000 mg/kg pc) indiquant une saturation de l'absorption gastro-intestinale (SCENIHR, 2008 ; NICNAS, 2008 et 2012 ; US CPSC, 2010 ; Danish EPA, 2010).

Le DINCH se distribue dans la plupart des tissus en 1-8 h : les niveaux les plus importants ont été retrouvés dans le tractus gastro-intestinal, la glande surrénale et le foie et les plus faibles niveaux dans le cerveau, les muscles et les os. Il est absorbé ne s'accumule pas dans les tissus (SCENIHR, 2008 ; NICNAS, 2008 et 2012 ; US CPSC, 2010 ; Danish EPA, 2010).

Chez le rat, lors de sa métabolisation, le DINCH subit une hydrolyse partielle en ester monoisononyl (MINCH). Deux voies métaboliques sont alors possibles, soit une glucuroconjugaison avec une oxydation/hydroxylation et une conjugaison, soit une hydrolyse en cyclohexane-1,2-acide dicarboxylique (CHDA) (SCENIHR, 2008 ; US CPSC, 2010 ; Danish EPA, 2010). Silva *et al.* ont identifié le CHDA et l'OH-MINCH (cyclohexane 1,4-acide dicarboxylique, mono hydroxy-isononyl ester, ou MHNCH) et potentiellement identifié le MINCH et 12 métabolites oxydés dont 4 au niveau du noyau cyclohexane dans les urines de rates SD adultes après administration unique de 500 mg/kg pc de DINCH commercial par voie orale ou injection sous-cutanée (Silva *et al.*, 2012).

Chez l'Homme, l'OH-MINCH, le carboxy-MINCH et l'oxo-MINCH ont été retrouvés dans plus de 80% des échantillons d'urines collectés en 2010 chez des volontaires allemands non exposés professionnellement (9 femmes, 13 hommes), l'OH-MINCH étant le métabolite majoritaires dans les urines (Schütze *et al.*, 2012) (Tableau 72). Les mêmes auteurs ont recherché les métabolites du DINCH dans 300 échantillons d'urine collectés sur 24 h chez des volontaires allemands (30 hommes et 30 femmes) (Schütze *et al.*, 2014). Les échantillons d'urines dataient des années 1999, 2003, 2006, 2009 et 2012 afin d'observer une possible augmentation de l'exposition au DINCH depuis son introduction sur le marché en 2002. Aucun métabolite n'a été détecté dans les échantillons de 1999 et 2003. A partir de 2006, les métabolites du DINCH ont été quantifiés avec un taux de quantification croissant (7% en 2006, 43% en 2009 et 98% en 2012). L'OH-MINCH était le métabolite majoritaire dans les urines (détecté dans 29,7% des échantillons) (Tableau 72).

Des métabolites oxydés du DINCH tels que le carboxy-MINCH, l'oxo-MINCH et l'OH-MINCH, ont été dosés dans des urines de volontaires américains, sans exposition connue au DINCH, collectées en 2000 (n = 114), 2001 (n = 57), 2007 (n = 23), 2009 (n = 118), 2011 (n = 94) et 2012 (n = 121) (Tableau 72). Aucun métabolite n'a été détecté en 2000 et 2001. Ces métabolites ont été détectés dès 2007 (1 échantillon en 2007). Entre 2007 et 2012, le taux de détection de ces métabolites a augmenté : environ 10% en 2009, 15% en 2011 et 19% en 2012 (Silva *et al.*, 2013).

Fromme *et al.* ont mesuré les concentrations des métabolites du DINCH dans les urines de 208 enfants de 27 à 80 mois fréquentant des garderies (Fromme *et al.*, 2016). Les concentrations dans les poussières et l'air ont également été mesurées dans 63 garderies. Le DINCH était présent dans l'air (médiane = 302 mg/kg ; moyenne = 504 mg/kg ; min = 32 mg/kg ; max = 3 732 mg/kg) et les poussières (médiane = 108 ng/m³ ; moyenne = 159 ng/m³ ; min = 25 ng/m³ et max = 781 ng/m³). L'OH-MINCH et le carboxy-MINCH ont été quantifiés dans tous les échantillons tandis que l'oxo-MINCH et le MINCH l'étaient dans 99% et 23% respectivement (Tableau 72). Aucune différence significative n'a été observée entre les garçons et les filles.

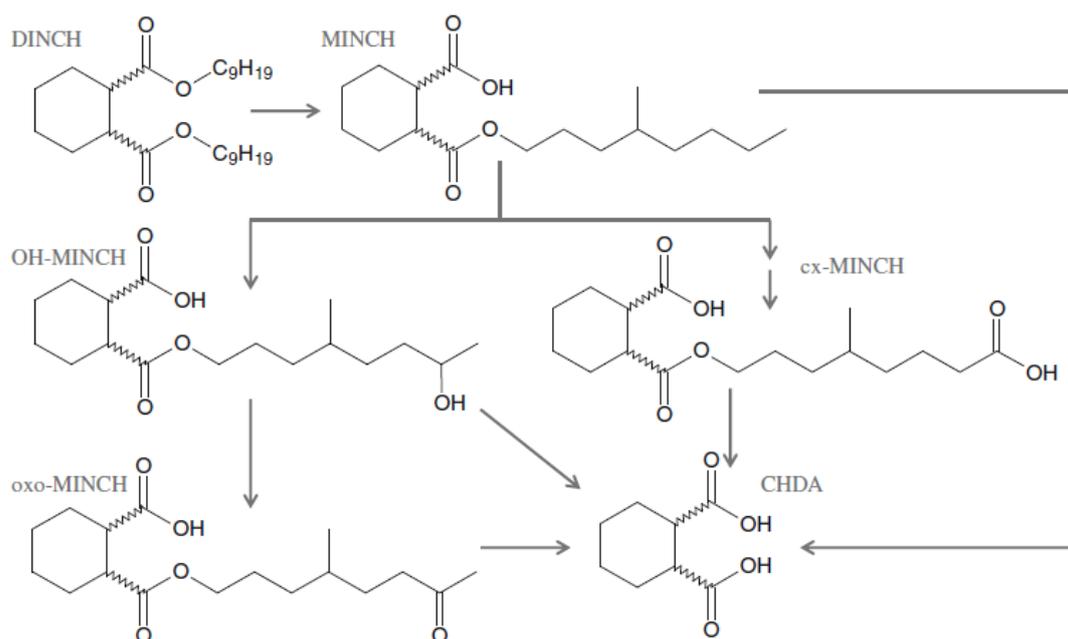
Tableau 72 : Concentrations urinaires des métabolites du DINCH en µg/L (Fromme *et al.*, 2016)

| Reference | Year | Age (year) | N | MINCH | | OH-MINCH (MHNCH) | | cx-MINCH (MCOCH) | | oxo-MINCH (MONCH) | |
|------------------------------|---------|------------|-----|-------|------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| | | | | Med. | 95th P. | Med. | 95th P. | Med. | 95th P. | Med. | 95th P. |
| Schütze <i>et al.</i> (2012) | 2010 | 23–57 | 22 | <0.1 | <0.1–0.41 [*] | 0.36 | <0.05–3.69 [*] | 0.23 | <0.05–2.82 [*] | 0.22 | <0.05–1.05 [*] |
| Silva <i>et al.</i> (2013) | 2000 | Adults | 114 | – | – | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 |
| | 2001 | Adults | 57 | – | – | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 |
| | 2007 | Adults | 23 | – | – | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 | <0.4 |
| | 2009 | Adults | 118 | – | – | <0.4 | 0.5 | <0.4 | 0.4 | <0.4 | 0.5 |
| | 2011 | Adults | 94 | – | – | <0.4 | 1.5 | <0.4 | 1.2 | <0.4 | 0.4 |
| Schütze <i>et al.</i> (2014) | 2012 | Adults | 121 | – | – | <0.4 | 1.4 | <0.4 | 2.4 | <0.4 | 1.0 |
| | 1999 | 20–28 | 60 | <0.1 | <0.1 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| | 2003 | 20–28 | 60 | <0.1 | <0.1 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| | 2006 | 20–29 | 60 | <0.1 | <0.1 | <0.05 | 0.09 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | 0.05 |
| | 2009 | 20–28 | 60 | <0.1 | <0.1 | <0.05 | 1.02 | <0.05 | 1.28 | <0.05 | 0.78 |
| This study | 2011/12 | 2.3–6.7 | 208 | <0.1 | 0.41 | 1.66 | 9.95 | 1.14 | 6.11 | 1.54 | 7.98 |

Silva *et al.* (2013): Concentrations of oxo-MINCH and cx-MINCH are semi-quantitative based on OH-MINCH standards. Schütze *et al.* (2012, 2014), this study: concentrations of oxo-MINCH are semi-quantitative based on OH-MINCH standards.

^{*} Range.

Koch *et al.* ont investigué le métabolisme du DINCH suite à l'administration par voie orale de 50 mg chez 3 hommes volontaires (0,55-0,61 mg/kg pc) (Koch *et al.*, 2013). Des échantillons d'urines ont été collectés sur 48 h. Les phtalates de haut poids moléculaires sont connus pour être métabolisés par hydrolyse de l'ester suivi par des oxydations des chaînes latérales. En supposant que le métabolisme du DINCH soit similaire, les auteurs ont recherché dans les urines des métabolites analogues en considérant l'isomère le plus abondant (chaîne latérale 4-méthyl-octyl) (Figure 11).



MINCH = mono ester mono-isononyl-cyclohexane 1,2-dicarboxylate ; OH-MINCH ou MHNCH = cyclohexane-1,2-acide dicarboxylique mono(hydroxy-isononyl)ester ; oxo-MINCH ou MONCH = cyclohexane-1,2-acide dicarboxylique mono(oxo-isononyl)ester ; cx-MINCH ou MCOCH = cyclohexane-1,2-acide dicarboxylique mono(carboxy-isononyl)ester ; CHDA = cyclohexane-1,2-acide dicarboxylique

Figure 11 : Métabolisme possible du DINCH chez l'Homme en considérant l'isomère le plus courant présentant une chaîne latérale 4-méthyl-octyl (Koch *et al.*, 2013)

Tous les métabolites recherchés ont été retrouvés dans les urines (Tableau 73), le CHDA étant le métabolite majoritaire (23,7%). 14,8% de la dose administrée a été retrouvée dans les urines sous forme de métabolites oxydés (10,7% OH-MINCH, 2,0% oxo-MINCH, 2,0% carboxy-MINCH). La majorité des métabolites a été éliminée dans les urines en 24 h. Au total, 39,2% du DINCH a été éliminé dans les urines en 48 h sous la forme des métabolites identifiés (Koch *et al.*, 2013).

Tableau 73 : Valeurs moyen et intervalles des facteurs d'excrétion urinaire des métabolites du DINCH (en %, sur une base molaire) (Koch *et al.*, 2013)

| | CHDA | MINCH | OH-MINCH | cx-MINCH | oxo-MINCH | Oxidized metabolites | Over all Σ |
|---------|---------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| 0-24 h | 22.24 (18.83-25.57) | 0.65 (0.26-1.19) | 9.55 (6.64-11.42) | 1.67 (1.38-2.00) | 1.85 (1.39-2.31) | 13.06 (9.41-14.51) | 35.96 (31.99-40.19) |
| 24-48 h | 1.46 (0.97-2.25) | 0.07 (0.06-0.09) | 1.18 (0.88-1.49) | 0.36 (0.29-0.42) | 0.18 (0.14-0.23) | 1.72 (1.16-2.15) | 3.25 (2.20-3.98) |
| 0-48 h | 23.70 (19.98-26.54) | 0.72 (0.31-1.26) | 10.73 (7.70-12.91) | 2.03 (1.75-2.29) | 2.03 (1.52-2.56) | 14.79 (11.29-16.67) | 39.21 (35.86-42.39) |

Schütze *et al.* ont développé en 2015 un modèle pharmacocinétique (PK) multi-compartiments afin de prédire les concentrations urinaires de 4 métabolites spécifiques du DINCH après une exposition par voie orale : le MINCH, l'OH-MINCH, le carboxy-MINCH et l'oxo-MINCH (Schütze *et al.*, 2015). Quatre compartiments ont été considérés : l'estomac, le compartiment de rétention, le sang et la vessie. Il est fait l'hypothèse que le DINCH se dépose en premier lieu dans l'estomac puis est transféré dans le compartiment de rétention et le sang. Le métabolisme du DINCH se déroulerait au niveau du compartiment sanguin avant son excrétion au niveau de la vessie. Ce

modèle a été calibré avec les données sur les métabolites urinaires chez 3 volontaires exposés à une quantité connue de DINCH (Koch *et al.*, 2013). Les valeurs prédites sont en accord avec les concentrations urinaires de métabolites (coefficient de spearman > 0,7 pour tous les métabolites). Le modèle a ensuite été utilisé pour prédire des concentrations de métabolites à partir d'échantillons d'urines sur 24 h (Schütze *et al.*, 2014). Le modèle PK a prédit correctement les concentrations d'OH-MINCH, mais pas les concentrations urinaires en carboxy- et oxo-MINCH.

Figure 12 : Modèle pharmacocinétique pour le DINCH (Schütze *et al.*, 2015)

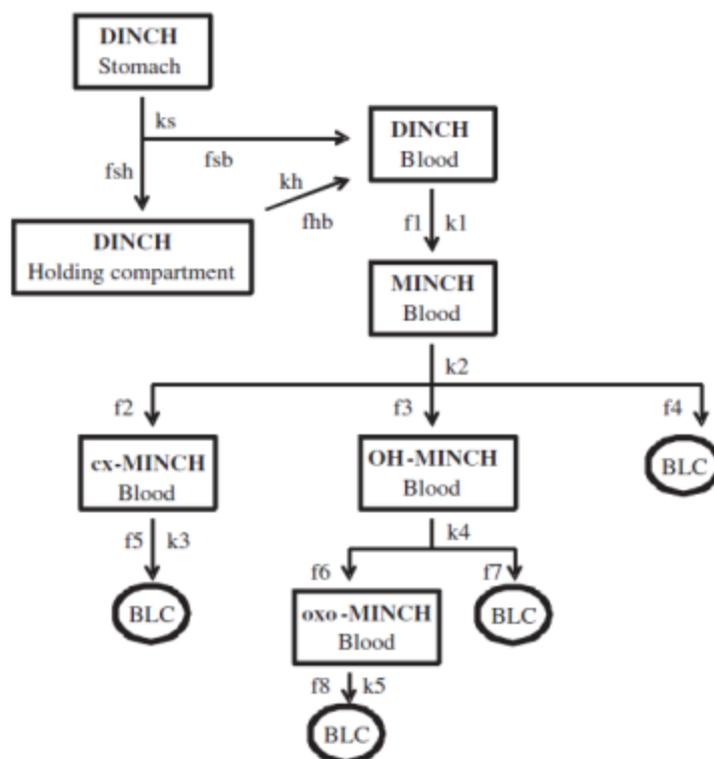


Fig. 1. Final descriptive pharmacokinetic model for DINCH, showing the distribution of DINCH to the holding compartment and blood, followed by the metabolism and its elimination via bladder.

L'élimination est rapide. 80% de DINCH radiomarqué est éliminé en 24 h et 90% en 48 h. Chez le rat, le DINCH est éliminé essentiellement dans les fèces (~60% de la dose administrée à 1 000 mg/kg pc, ~90% de la dose à 20 mg/kg pc), principalement sous forme inchangée. Le DINCH absorbé est également éliminé dans la bile (~0,5% à 1 000 mg/kg pc, 6-12% à 20 mg/kg pc), principalement sous forme de conjugué d'acide glucuronique d'ester mono-isononyl (autres métabolites mineurs : ester mono-isononyl, produits de dégradation de celui-ci par conjugaison ou non) et dans les urines (~30% à 1 000 mg/kg pc, ~5% à 20 mg/kg pc) (principalement CHDA, 2-5 autres métabolites mineurs) (SCENIHR, 2008 ; RIVM ; 2009 ; US CPSC, 2010 ; Danish EPA, 2010).

- **Toxicité aiguë**

Le DINCH présente une faible toxicité aiguë. La LD₅₀ chez le rat Wistar est de plus de 5 000 mg/kg pc/j pour la voie orale et supérieure à 2 000 mg/kg pc/j pour la voie cutanée (études BASF en 1999) (SCENIHR, 2008 et NICNAS, 2008 et 2012). Un faible érythème cutané a été observé chez tous les rats mâles et femelles après retrait du pansement semi-occlusif.

Une exposition par inhalation est peu probable du fait de sa faible pression de vapeur. Il est donc peu probable que le DINCH entraîne des effets suite à une exposition par voie respiratoire.

- **Irritation et sensibilisation**

Le DINCH est faiblement irritant pour la peau.

Un érythème cutané modéré a été observé après retrait du patch semi-occlusif chez tous les lapins New Zealand exposés 14 jours au DINCH (étude BASF en 2004, OCDE 404) et persistait plus de 48 h chez 2 animaux sur 3. Un érythème faible à modéré a également été observé chez tous les animaux après 72 h. Ces effets étaient réversibles dans les 7 à 14 jours (Tableau 74) (NICNAS, 2008 et 2012).

Tableau 74 : Résultats de l'étude d'irritation cutanée réalisée par BASF (NICNAS, 2012)

| Lésion | Score moyen* Animal No. | | | Valeur max | Durée max pour chaque effet | Valeur max à la fin de la période d'observation |
|--------------------|----------------------------|-----|-----|------------|--------------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | | | |
| Erythèmes/Escarres | 1,7 | 1,7 | 2,0 | 2 | 7 jours | 0 |
| Œdème | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Calculés sur la base de scores à 24, 48 et 72 h pour chaque animal.

En revanche, le DINCH ne serait pas un irritant oculaire. Une rougeur oculaire réversible en 48 h a été observée chez tous les lapins Himalayan (n = 3) après 24 h après application (étude BASF en 1999, OCDE 405) (NICNAS, 2008 et 2012).

Selon un test de maximisation chez des cobayes femelles réalisé par BASF en 1999 (OCDE 406), le DINCH ne serait pas un sensibilisant cutané (NICNAS, 2008 et 2012).

- **Toxicité subchronique et chronique**

Dans une étude de 28 jours réalisée par BASF en 2000 (OCDE 407), des rats Wistar étaient exposés *via* l'alimentation à 0, 600, 3 000 et 15 000 ppm (♂/♀ : 0, 64/66, 318/342, 1 585/1 674 mg/kg pc/j), suivi par une période de rétablissement de 14 jours. Chez les mâles, une détérioration de la fonction rénale a été observée, avec une augmentation de cellules épithéliales dégradées détectée dans les urines à la plus forte dose, une augmentation significative de sodium sérique à 3 000 et 15 000 ppm, ainsi qu'une augmentation de potassium dès la plus faible dose. Le poids de la thyroïde et les niveaux de TSH n'ont pas été mesurés. Les femelles présentaient des signes pouvant être associés à l'induction d'enzymes hépatiques microsomaux révélée par

une augmentation de la γ GT sérique (gamma-glutamyltransférase) et par une diminution de la bilirubine totale sérique à la plus forte dose. L'ensemble des effets décrits étaient réversibles. Un NOAEL de 3 000 ppm est identifié sur la base de l'augmentation de la γ GT et la diminution de la bilirubine totale (NICNAS, 2012 ; SCENIHR, 2008 ; Bhat *et al.*, 2014).

BASF a réalisé en 2002 une étude 90 jours (OCDE 408) chez des rats Wistar ($n = 20$ /dose/sexe) exposés *via* l'alimentation à 0, 1 500, 4 500 et 15 000 ppm de DINCH (σ/f 0, 107/128, 325/389, 1 102/1 312 mg/kg pc/j) (EFSA, 2006 ; NICNAS, 2012 ; SCENIHR, 2008 ; RIVM, 2009 ; Bhat *et al.*, 2014). Une augmentation significative de la γ GT sérique et de la TSH sérique ont été observées à la plus forte dose chez les femelles. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation significative du poids relatif du foie dès 4 500 ppm chez les femelles et à la plus forte dose chez les mâles. Une augmentation du poids relatif et absolu de la thyroïde, ainsi qu'une hyperplasie/hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien, ont été observées à toutes les doses chez les 2 sexes. Ces effets suggèrent un mécanisme d'action passant par un processus d'induction enzymatique.

Une augmentation du poids relatif des testicules a été rapportée à toutes les doses (pas de relation dose-réponse) sans modification histopathologique au niveau des testicules ou du système reproducteur. Selon les auteurs, les effets sur les testicules ne sont pas liés au traitement. Une augmentation significative du poids relatif des reins a été observée dès 1 500 ppm chez les mâles et à la plus forte dose chez les femelles. Des signes de toxicité rénale (hématurie, augmentation de l'occurrence des cellules épithéliales transitionnelles et de cellules épithéliales dégénérées du tractus urinaire) ont été observés dès 4 500 ppm chez les mâles. Chez les mâles, une accumulation d' α 2-microglobuline urinaire a été observée dans les tubules rénaux aux 2 plus fortes doses mais cet effet ne serait pas pertinent chez l'Homme, l' α 2-microglobuline urinaire étant présente uniquement chez le rat. Ne considérant pas les effets hépatique et thyroïdien comme pertinents, un NOAEL de 1 500 ppm chez le mâle et de 4 500 ppm chez la femelle ont été identifiés basés sur les effets rénaux (NICNAS, 2012 ; SCENIHR, 2008 ; RIVM ; 2009 ; ECHA, 2015b).

Des effets similaires ont été mis en évidence dans une étude de reprotoxicité sur 2 générations (réalisée par BASF en 2003) dans laquelle des rats ont été exposés de manière continue *via* alimentation à 0, 100, 300, 1 000 mg/kg pc/j (EFSA, 2006 ; SCENIHR, 2008 ; Bhat *et al.*, 2014 ; NICNAS, 2012). L'exposition au DINCH *via* l'alimentation entraîne une augmentation de la γ GT, une diminution de la bilirubine totale et une augmentation du poids du foie, des reins et de la thyroïde chez les rats F0 à plus forte dose. De plus, une vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires rénales a été observée chez les mâles aux 2 plus fortes doses ainsi qu'une hyperplasie de la thyroïde chez les femelles. L'EFSA considère un NOAEL de 100 mg/kg pc/j pour la toxicité générale (effets rénaux).

Dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse réalisée par BASF en 2005 (OCDE 453), des rats Wistar ($n = 60$ /sexe/dose) ont été exposés par voie orale à 0, 40, 200, 1 000 mg/kg pc/j pendant 2 ans (BASF, 2005 citée dans EFSA, 2006 ; SCENIHR, 2008 ; NICNAS, 2012 ; Bhat *et al.*, 2014). Dix animaux par dose et par sexe ont été sacrifiés au bout d'un an. Les auteurs

ont observé une diminution significative du volume globulaire moyen (VGM) et de la teneur corpusculaire en hémoglobine (TCH) chez tous les mâles exposés 6 mois à toutes les doses et exposés 1 an à 40 et 1 000 mg/kg pc/j. Une diminution statistiquement significative de la numération érythrocytaire a été rapportée chez les mâles exposés aux 2 plus fortes doses après 1 an. Une augmentation significative du nombre de plaquettes a été mise en évidence chez les femelles exposées 1 an à la plus forte dose.

Chez les mâles exposés 1 an, une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline a été observée à la plus forte dose. L'activité de la γ GT était augmentée à 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles à J181 (154%) et J357 (1450%). Les auteurs ont observé une diminution de la bilirubine totale à la plus forte dose chez les mâles (J182 : 28,4% ; J359 : 22%) et chez les femelles (J96 : 28,3% ; J181 : 25,6% ; J357 : 40,4%). Après 3 mois d'exposition, une augmentation transitoire de l'excrétion urinaire de cellules épithéliales transitionnelles a été observée chez les mâles exposés à la plus forte dose (non observé à 6 et 12 mois), sans atteinte histopathologique. Les auteurs ont mis en évidence des modifications de poids absolu et relatif des reins, du foie, de la thyroïde et de l'utérus (Tableau 75).

Tableau 75 : Modifications de poids des organes observées chez des rats exposés 1 ou 2 ans au DINCH (NICNAS, 2008 ; Bhat *et al.*, 2014)

| Dose (mg/kg pc/j) | | Mâles | | | Femelles | | |
|---------------------------|---------------|-------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | | 40 | 200 | 1 000 | 40 | 200 | 1 000 |
| Rats exposés 1 an | | | | | | | |
| Reins | Poids absolu | +3,1% | +20,3%** | +14,2%** | | | |
| | Poids relatif | -3,8% | +8, %* | +10,4% | | | |
| Foie | Poids absolu | +5,2% | +15,9%* | +11,1% | +6,0% | +6,0% | +14,0%** |
| | Poids relatif | | | | +11,5% | +11,7%** | +22,2%** |
| Thyroïde | Poids absolu | | | | -18,5%* | -2,2% | +2,7% |
| Rats exposés 2 ans | | | | | | | |
| Reins | Poids absolu | -1,9% | +4,5%* | +3,1%* | | | |
| Foie | Poids absolu | +0,8% | +6,7%* | +68%* | -1,0% | +6,7% | +13,8%** |
| | Poids relatif | -2,1% | +4,5%* | +1,3% | -2,5% | +4,9% | +14,6%** |
| Thyroïde | Poids absolu | -1,8% | +68,9%** | +52,4%** | +6,3% | +13,9% | +70,4%** |
| | Poids relatif | 0,0% | +71,4%* | +42,9%** | 0,0% | +11,1% | +55,6%** |
| Utérus | Poids absolu | | | | -29,2% | -70,1%* | -77,5%** |

* p < 0,05 ; ** p < 0,01

Les auteurs ont également mis en évidence des effets thyroïdiens après 2 ans d'exposition (augmentation du poids de la thyroïde, hyperplasie des cellules folliculaires, adénomes folliculaires) à partir de 200 mg/kg pc/j chez les mâles et à 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles.

En 2006, l'EFSA conclut que le NOAEL est de 40 mg/kg pc/j pour les effets thyroïdiens et de 200 mg/kg pc/j pour les autres effets (augmentation du nombre de plaquettes) (EFSA, 2006). Les auteurs indiquent un NOAEL de 40 mg/kg pc/j chez les mâles (LOAEL = 200 mg/kg pc/j) et de 200 mg/kg pc/j chez les femelles (LOAEL = 1 000 mg/kg pc/j) pour les effets hépatiques (2 sexes) et rénaux (mâles) (NICNAS, 2008 et 2012). Cependant, Bhat *et al.* considèrent pertinents les effets sur le poids de la thyroïde à toutes les doses et donc un LOAEL de 40 mg/kg pc/j (Bhat *et al.*, 2014).

Etudes mécanistiques

Une étude d'induction enzymatique de 2 semaines a été conduite chez des rats ($n = 5/\text{sexe}$) exposés à 15 000 ppm *via* l'alimentation (respectivement 1 418 et 1 568 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles) afin de déterminer le potentiel d'induction sur les enzymes de phase I et II (concentration en CYP450, activité des enzymes suivantes : éthoxyrésorufine-O-dééthylase, pentoxyrésorufine-O-dépentylase, benzoxyrésorufine-O-débenzylase, 4-méthylumbelliférolone glucuronyltransférase, 4-hydroxybiphényl glucuronyltransférase). Les rats traités (mâles et femelles) présentaient une augmentation significative de l'activité hépatique du CYP450 (2,2 fois), de l'éthoxyrésorufine-O-dééthylase (respectivement 2,7 et 1,6 fois chez les mâles et les femelles), de la pentoxyrésorufine-O-dépentylase (respectivement 30 et 43 fois chez les mâles et les femelles), de la benzoxyrésorufine-O-débenzylase (respectivement 11 et 24 fois chez les mâles et les femelles), de la 4-méthylumbelliférolone glucuronyltransférase (respectivement 3,3 et 2,4 fois chez les mâles et les femelles), de la 4-hydroxybiphényl glucuronyltransférase (respectivement 7,2 et 2,7 fois chez les mâles et les femelles). Les auteurs concluent que le DINCH est un inducteur enzymatique des enzymes hépatiques de phase I et II chez les rats mâles et femelles (BASF, 2005 citée dans NICNAS, 2008 et 2012 ; RIVM, 2009 ; Bhat *et al.*, 2014).

Comme le foie, les reins et la thyroïde semblent être les organes cibles du DINCH, une étude de prolifération cellulaire (phase S) a été réalisée. Des rats Wistar ont été exposés *via* l'alimentation à 0, 40, 200 ou 1 000 mg/kg pc/j de DINCH pendant 1, 4 ou 13 semaines. L'effet était plus important après une semaine de traitement puis diminuait après 4 semaines pour atteindre un niveau similaire au témoin après 13 semaines. L'induction de la prolifération cellulaire a été observée à tous les niveaux de doses. La réponse était à la fois organe et sexe dépendant puisque la prolifération cellulaire induite par le DINCH était observée au niveau hépatique et thyroïdien et dans une moindre mesure au niveau des reins (chez les mâles uniquement). La prolifération cellulaire au niveau hépatique a été observée chez les mâles après 1 semaine à la plus forte dose et après 4 semaines à la plus faible et la forte doses. La prolifération cellulaire au niveau des reins a été observée chez les mâles après 1 et 4 semaines d'exposition aux 2 plus fortes doses. La prolifération cellulaire au niveau de la thyroïde a été mise en évidence à toutes les doses après 1 et 4 semaines d'exposition (2 sexes) (BASF, 2005 citée dans NICNAS, 2008 et 2012 ; RIVM, 2009). Cependant, une hypertrophie thyroïdienne par prolifération des cellules folliculaires a été observée aux 2 plus fortes doses chez les mâles et les femelles, celle-ci augmentant progressivement jusqu'à 13 semaines de traitement (NICNAS, 2012).

De plus, une étude de la fonction thyroïdienne a été effectuée en utilisant le test (non normalisé) de décharge de perchlorate afin d'étudier si les effets du DINCH sur la glande thyroïde chez les rats mâles Wistar ont lieu par l'intermédiaire d'un effet direct de l'inhibition de l'iodation dans la glande thyroïde ou par des mécanismes indirects (à savoir le foie). L'étude a été menée chez des rats mâles Wistar exposés *via* l'alimentation à 15 000 ppm de DINCH (1 301 mg/kg pc/j) pendant 4 semaines. Le phénobarbital a été utilisé comme contrôle positif de perturbation indirecte de la fonction thyroïdienne (*via* l'induction d'enzymes hépatiques) et le propylthiouracile comme témoin positif de l'inhibition directe de l'absorption d'iode par la thyroïde. Le DINCH n'a pas causé de

modifications statistiquement significatives des niveaux de T3, T4 ou TSH. Des augmentations significatives du poids de la thyroïde et de l'absorption de l'iodure radiomarqué dans la thyroïde ont également été observées, ainsi qu'une augmentation significative du ratio de ¹²⁵iodide mesurée dans le sang vs dans la thyroïde. Les résultats de cet essai indiquent que le DINCH agit plutôt comme le phénobarbital et favorise indirectement la toxicité de la thyroïde chez le rat en induisant activités enzymatiques hépatiques métaboliques. Ces résultats peuvent être une preuve en faveur de l'hypothèse selon laquelle le DINCH entraîne une toxicité thyroïdienne indirectement en induisant l'activité des enzymes métaboliques hépatiques. Bien que l'étude n'était pas totalement concluante, l'augmentation du taux de T3 et T4 n'étant pas significative pour le phénobarbital et le DINCH. Ainsi, ces résultats imprécis laissent un doute quant au mécanisme d'action toxique sur la thyroïde possible du DINCH (BASF, 2005 citée dans NICNAS, 2008 ; RIVM, 2009 ; Bhat *et al.*, 2014).

- **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Dans une étude de reprotoxicité sur 2 générations (OCDE 416, réalisée par BASF en 2003), des rats Wistar (n = 25/sexe/dose) ont été exposés de manière continue *via* alimentation à 0, 100, 300, 1 000 mg/kg pc/j pendant 38 semaines (BASF, 2003 citée dans NICNAS, 2012 ; SCENIHR, 2008 ; EFSA, 2006 ; Bhat *et al.*, 2014). Les paramètres spermatiques chez les parents F0/F1 et la maturation sexuelle chez les F1 ont été évalués.

Dans la génération F0, une augmentation de γ GT sérique et une diminution de la bilirubine totale ont été rapportées aux 2 plus fortes doses chez les femelles. Une augmentation du poids relatif et absolu du foie et des reins a été rapportée chez les mâles et les femelles à 300 et 1 000 mg/kg pc/j.

Dans la génération F1, les poids relatifs et absolus du foie et des reins étaient significativement augmentés à toutes les doses. Les femelles F1 présentaient une augmentation de l'activité de la γ GT sérique et une diminution de la bilirubine totale aux 2 plus fortes doses. La diminution de la bilirubine totale était également observée chez les mâles F1 à 1 000 mg/kg pc/j. Une vacuolisation de l'épithélium tubulaire rénal chez les mâles F1 a été mise en évidence aux deux plus fortes doses.

Une augmentation du poids de la thyroïde a été notée chez les femelles F1 à 1 000 mg/kg pc/j, ainsi qu'une faible hypertrophie/hyperplasie thyroïdienne par prolifération de l'épithélium folliculaire aux 2 plus fortes doses. Une faible accumulation de colloïde floconneux dans la lumière des follicules thyroïdiens a été observée chez les femelles F1 aux 2 plus fortes doses.

Aucun effet sur la fertilité ou sur la fonction reproductrice n'a été mis en évidence chez les parents F0 et F1 ainsi qu'aucun effet sur le développement chez les petits F1 et F2.

Concernant la génération F2, aucun effet sur la viabilité et la mortalité des petits n'a été noté quelle que soit la dose (NICNAS, 2012). Selon ce rapport, les résultats n'indiquaient pas que le DINCH affecte la reproduction ou la fertilité chez les rats F0 ou F1 quelle que soit la dose. Aucun signe de toxicité sur le développement chez les rats F0 et F1 n'a été rapporté.

Selon les auteurs, l'augmentation de la γ GT et du poids du foie et la diminution de la bilirubine totale sont des effets induits par le DINCH et sont dus à l'induction des enzymes microsomales hépatiques. L'augmentation du poids du foie et la diminution du taux de bilirubine sont, au moins

en partie, une conséquence de cette induction des enzymes microsomales hépatiques. Ces effets sont donc considérés par les auteurs comme des effets adaptatifs. Au niveau de la thyroïde, l'hyperplasie/hypertrophie observée chez les femelles F1 est également considérée comme une conséquence de l'induction enzymatique et ne peut donc pas être considérée comme un effet adverse.

Seule la vacuolisation de l'épithélium tubulaire rénal (mâles F1) et l'altération de la substance colloïde (femelles F1), observées aux 2 plus fortes doses, sont considérées liées au traitement. Un NOAEL de 1 000 mg/kg pc/j a été identifié par les auteurs pour les effets sur la reproduction chez les adultes F0 et F1, pour les effets sur le développement chez les petits F1 et F2 et pour la toxicité générale chez les F0. Un NOAEL de 100 mg/kg/j a été identifié chez les F1 (vacuolisation de l'épithélium tubulaire rénal chez les mâles F1 et altération de la substance colloïde chez les femelles F1). L'EFSA considère un NOAEL de 100 mg/kg pc/j pour les effets rénaux pour toutes les générations (EFSA, 2006).

Selon le rapport de l'EFSA, une autre étude sur 2 générations a été réalisée chez le lapin et ne mettrait pas en évidence d'effet (EFSA, 2006).

Dans des études de toxicité prénatale (OCDE 414), des rats Wistar et des lapins himalayens ont été exposés par voie orale pendant la gestation (GD6-19 pour le rat, GD6-29 pour le lapin) à 0, 200, 600, 1 200 mg/kg pc/j chez le rat et à 0, 100, 300, 1 000 mg/kg pc/j chez le lapin. Aucun effet n'a été rapporté chez les 2 espèces. Un NOAEL de 1 200 mg/kg pc/j chez le rat et de 1 000 mg/kg pc/j chez le lapin ont été identifiés pour la toxicité maternelle et sur développement (BASF, 2004 citée dans NICNAS, 2008 et 2012 ; SCENIHR, 2008 ; Bhat *et al.*, 2014).

BASF a également réalisé une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal. Le DINCH (0, 750 et 1 000 mg/kg pc/j) a été administré par voie orale (gavage) à des rates Wistar gestantes (n = 10/sexe/dose) de GD3 jusqu'au PND20 (BASF, 2002 citée dans NICNAS, 2008 et 2012 ; SCENIHR, 2008). Les petits F1 (tous les mâles et 3 femelles/dose) ont été élevés jusqu'à PND100-105. La distance anogénitale (AGD) et l'index anogénital (AGI = AGD / PC) ont été évalués à PND1, ainsi que la maturation sexuelle (descente testicules, séparation balano-préputiale, aspect du pénis, paramètres spermatiques, histologie des testicules et de l'épididyme chez les mâles et ouverture vaginale chez les femelles). Aucune toxicité n'est mise en évidence chez la descendance (NOAEL = 1 000 mg/kg pc/j). Chez les mâles, une diminution significative de la distance anogénitale (7% vs témoin, p<0,05) et de l'AGI (8% vs témoin, p<0,01) ont été observées à la plus forte dose. Chez les femelles, seule une diminution significative de l'AGI (8%) a été mise en évidence à 1 000 mg/kg pc/j.

Cependant, l'analyse de ces effets n'est pas unanime. Selon le SCENIHR, les modifications de l'AGD et de l'AGI sont limitées bien que significatives et ne sont pas considérées comme biologiquement significatives car les autres paramètres (descente testiculaire, séparation préputiale, ouverture vaginale, poids des testicules, paramètres spermatiques, histologie des testicules) ne sont pas affectés et car la variabilité retrouvée dans la littérature est similaire à celle retrouvée dans l'étude (SCENIHR, 2008). Cependant, Tox Services considère que l'AGD chez les femelles n'étaient pas significativement affectée par le DINCH alors que l'AGI était diminuée chez

les femelles (Tox Services, 2013). La diminution de l'AGI chez les femelles était faible (seulement quelques %) et l'effet était probablement exagéré en raison de la légère augmentation du poids chez les petits femelles. En outre, selon les Tox Services, la diminution de l'AGI chez les femelles ne signifie pas que les modifications de l'AGD chez les mâles ne sont pas pertinentes. En effet, Piepinbrink *et al.* (2005 cité dans Tox Services, 2013) ont rapporté que l'AGD était affectée chez les rates exposées *in utero* au DEHP. Ce n'est pas toujours le cas puisque Gray *et al.* (2000) ont observé une diminution de l'AGD de 29% par rapport aux témoins chez les mâles F1 et aucun effet chez les femelles.

Ainsi, aucun effet sur la reproduction n'a été observé dans l'étude 2 générations. Par conséquent, malgré un effet sur l'AGD, la fonction de reproduction ne semble pas être affectée par le DINCH.

Furr *et al.* ont montré que le DINCH n'exerce pas d'effet sur la production de testostérone mesurée dans les testicules fœtaux après une exposition *in utero* à 750 mg/kg de DINCH entre GD14 et GD18 (Furr *et al.*, 2014).

- **Effets perturbateurs endocriniens**

Le DINCH n'est pas listé comme perturbateur endocrinien potentiel dans la liste SIN. Le DHI et le BKH n'ont pas classé le DINCH comme perturbateur endocrinien (DG Environnement, 2002 ; DHI, 2007). Néanmoins, suite aux conclusions de l'US Tox Services (2012) et du Danish EPA (2014), le DINCH fait partie des cinq substances identifiées dans la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) du ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie présentée en mai 2014. Dans ce cadre, l'Anses a réalisé une analyse de meilleure option de gestion des risques pour la substance DINCH selon le format européen de RMOA (Risk Management Option Analysis) proposé par l'ECHA (Anses, 2015a). L'Anses a étudié plus particulièrement les effets thyroïdiens :

« Selon les données disponibles, l'exposition au DINCH entraîne des modifications du volume de la glande thyroïde, une hyperplasie conduisant finalement à l'apparition d'adénomes de la thyroïde chez les rongeurs. A ces modifications histologiques sont associées, lorsque mesurées, une modification du taux de TSH. Etant donné que les rongeurs ont une morphologie et un fonctionnement thyroïdien très spécifique⁶³ et une sensibilité accrue à développer un cancer de la thyroïde lors de modifications du niveau de TSH, et étant donné également que les doses de

⁶³ Le rat adulte se distingue de l'Homme par l'absence de TBG (Thyroxine Binding Globulin), protéine de transport des hormones thyroïdiennes circulantes (T4 et T3) de hautes affinité et spécificité : celles-ci sont liées à l'albumine et à la transthyrétine avec une affinité nettement inférieure (les constantes d'affinité de l'albumine et de la transthyrétine pour la T4 sont respectivement 27 000 et 60 fois plus faibles que celle de la TBG chez l'Homme ; Sutherland RL, J Endocrinol, 1975 : 65, p319).

DINCH entraînant des effets sont élevées, l'Anses considère que les effets cancérogènes du DINCH sur la thyroïde ne sont pas pertinents pour l'Homme. Il est à noter que ces effets n'ont pas été évalués chez d'autres espèces que le rat.

Il n'y a pas d'étude disponible suffisamment concluante pour affirmer que la sur activation des enzymes hépatiques est le mode d'action unique pour expliquer les effets thyroïdiens observés. Par ailleurs, il est à noter que la perturbation de l'homéostasie thyroïdienne lors des phases précoces de développement (durant la grossesse ou chez un nouveau-né) peut conduire à des troubles neurocognitifs. »

L'OFI a réalisé 4 essais CALUX® (Chemical Activated Luciferase gene Expression) sur le DINCH : Estrogen Receptor- α -CALUX® (ER-CALUX®), Androgen Receptor-CALUX® (AR-CALUX®), Thyroid Receptor β -CALUX® et PPAR γ -CALUX®. Aucune activité œstrogénique, androgénique, thyroïdienne ou PPAR γ n'a été détectée (OFI, 2015).

Kambia *et al.* ont conduit une étude de docking afin d'identifier les substituts du DEHP, dont le DINCH, pouvant probablement interagir avec les sites de liaison PPAR α et/ou γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) (Kambia *et al.*, 2015). Structuellement, le DINCH est un analogue non aromatique du DINP qui peut adopter 2 configurations (cis et trans). Aucune des 2 configurations n'a la capacité de se lier aux PPAR α et γ .

Une étude récente a évalué les effets du DINCH et de ses métabolites actifs, le CHDA et le MINCH sur la fraction vasculaire stromale (SVF) du tissu adipeux chez le rat (Capioli *et al.*, 2015). Le DINCH et le CDHA n'affecte pas directement la différenciation de la SVF. Cependant, l'exposition de la SVF à 50 ou 100 μ M de MINCH affecte l'expression des gènes marqueurs de la différenciation, *Cebpa* (CCAAT/enhancer binding protein alpha) et *Fabp4* (fatty acid binding protein4), et induit les préadipocytes de la SVF à accumuler des lipides et à se différencier en adipocytes matures. L'exposition à un antagoniste du récepteur PPAR α entraîne une inhibition de la transcription de *Cebpa*, et donc l'inhibition de l'accumulation de lipides. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que le MINCH est un potentiel agoniste des récepteurs PPAR α et un perturbateur du métabolisme, capable d'entraîner la différenciation des préadipocytes de la SVF pouvant interférer avec le système endocrinien chez les mammifères

- **Génotoxicité**

Le DINCH ne serait pas mutagène selon des études *in vitro* réalisées par BASF sur bactérie (essai de mutation reverse sur *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli*) et sur cellules ovariennes de hamster chinois (avec ou sans activation métabolique). Il n'est pas clastogène dans des tests conduits *in vitro* (aberrations chromosomiques sur fibroblastes pulmonaires V79 de hamster chinois) et *in vivo* (micronoyau sur cellules de moelle osseuse de souris) (SCENIHR, 2008 ; Bhat *et al.*, 2014).

- **Cancérogénicité**

Dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse réalisée par BASF (OCDE 453) décrite précédemment, des rats Wistar ont été exposés par voie orale à 0, 40, 200, 1 000 mg/kg pc/j pendant 2 ans (BASF, 2005 citée dans EFSA, 2006 ; SCENIHR, 2008; NICNAS, 2008).

Les auteurs ont mis en évidence une augmentation du poids de la **thyroïde** ainsi qu'une hyperplasie des cellules folliculaires et des adénomes folliculaires (Tableau 76) à partir de 200 mg/kg pc/j chez les mâles et à 1 000 mg/kg pc/j chez les femelles.

Tableau 76 : Incidence des adénomes de la glande thyroïde chez des rats exposés 2 ans au DINCH (US CPSC, 2010 et NICNAS, 2012)

| Dose (mg/kg pc/j) | Mâles | Femelles |
|--------------------|---------|----------|
| 0 | 3/50 | 1/50 |
| 40 | 5/50 | 3/50 |
| 200 | 11/50* | 3/50 |
| 1 000 | 14/50** | 9/50** |

* p < 0,05 ; ** p < 0,01

Après 2 ans de traitement, une augmentation significative des fibroadénomes a été observée au niveau des **glandes mammaires** à 1 000 mg/kg pc/j tandis que le nombre de femelles présentant une masse au niveau de l'utérus était diminué à toutes les doses (Tableau 77). Les fibroadénomes mammaires ne seraient pas induits par le DINCH. En effet, leur incidence chez les témoins serait faible par rapport aux témoins historiques (2% vs 6-16,1%) et l'incidence à la plus forte dose serait légèrement augmentée par rapport aux témoins historiques et l'incidence des tumeurs malignes n'était pas augmentée (adénocarcinome). (NICNAS, 2012).

Tableau 77 : Incidence des fibroadénomes au niveau des glandes mammaires et des masses au niveau de l'utérus chez des rates exposées 2 ans au DINCH (NICNAS, 2012)

| Dose (mg/kg pc/j) | 0 | 40 | 200 | 1 000 |
|--|----|----|-----|-------|
| Glande mammaire - Adénocarcinomes | 3 | 1 | 5 | 1 |
| Glande mammaire - Fibroadénomes | 1 | 2 | 5 | 9** |
| Glande mammaire - masse | 5 | 3 | 11 | 11 |
| Utérus - Masse | 11 | 5 | 9 | 3 |

** p < 0,01

Selon Bhat *et al.* (2014), dans une réévaluation indépendante des coupes de glande mammaire réalisée par l'Experimental Pathology Laboratories, Inc. (EPL) en 2008, les modifications initialement rapportées sur la glande mammaire telles que l'hyperplasie seraient plutôt des fibroadénomes de la glande mammaire. Cela entraînerait une augmentation de l'incidence des fibroadénomes dans chaque groupe de dose. Ainsi, la pertinence de cet effet reste incertaine malgré le fait que ces fibroadénomes sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes et apparaissant spontanément dans la glande mammaire des rongeurs. Comme aucun effet sur la glande mammaire n'a été observé dans le groupe sacrifié au bout d'un an, le signe d'une induction précoce de fibroadénomes ou d'une lésion précurseur manque. Ainsi, ces fibroadénomes

mammaires semblent être des lésions accidentelles liées au vieillissement sur la base des données des témoins historiques de BASF, de la faible incidence des fibroadénomes chez les témoins et de l'absence de relation dose-réponse pour les adénocarcinomes mammaires et ne sont pas considérés comme un effet adverse (Bhat *et al.*, 2014).

Chez les femelles, le nombre de foyers dans le **foie** était augmenté par rapport aux témoins (pas de relation dose-réponse). Ainsi, ces effets pourraient ne pas être liés au traitement. Chez les mâles, une faible augmentation a été observée mais seulement aux 2 plus fortes doses dans le groupe exposé 12 mois (NICNAS, 2012).

Annexe 13 : Profil toxicologique du DEHTP

- Toxicocinétique

Le DEHTP est partiellement absorbé après ingestion. En effet, environ 50% du DEHTP et de ses métabolites sont absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal, le reste passant dans les fèces.

Le DEHTP absorbé est hydrolysé dans l'intestin en TPA, 2-éthylhexanol (2-EH) et en petites quantités de mono-(2-éthylhexyl) téréphtalate (MEHTP). Dans une étude *in vitro* sur des homogénats intestinaux de rats, Barber *et al.* (1994) ont étudié l'hydrolyse du DEHTP marqué au [14C]-carbone et ont montré que le DEHTP était hydrolysé par la fraction intestinale en 2-éthylhexanol (2-EH) et en TPA selon un cinétique de premier ordre. La demi-vie était de 53,3 minutes. La stœchiométrie de la fin de la réaction montre que 1,97 moles de 2-EH a été formée par mole de DEHTP indiquant une hydrolyse complète en TPA (Barber *et al.*, 1994 cité dans OCDE SIDS, 2003 ; SCENIHR, 2008 ; RIVM, 2009 ; US CPSC, 2010 ; Danish EPA, 2010 et 2014c ; Ball *et al.*, 2012).

Outre les chaînes latérales, Le DEHTP n'est pas métabolisé de la même manière que son isomère, le DEHP : le DEHTP est hydrolysé principalement en l'acide téréphtalique et le DEHP en mono-(2-éthylhexyle).

Des rats mâles Sprague-Dawley (n = 10) ont été exposés par gavage à 100 mg/kg pc de DEHTP marqué au [14C]-carbone (Barber *et al.*, 1994 cité dans OCDE SIDS, 2003, SCENIHR, 2008, US CPSC, 2010, Danish EPA, 2010 et 2014c ; Ball *et al.*, 2012). Près de 93% de la dose administrée était retrouvée, pour la majorité dans les fèces (56,5%) et dans les urines (31,9%). Une petite quantité a été retrouvée dans l'air expiré sous forme de CO₂ (3,6%). Barber *et al.* ont principalement identifié, dans les fèces, du DEHTP sous forme inchangée (36,6% de la dose totale) ainsi que de petites quantités de MEHTP et de métabolites polaires. Le DEHTP absorbé et ses métabolites sont rapidement éliminés, principalement dans les urines. Les métabolites identifiés dans les urines sont le TPA (50,5%), des métabolites oxydés du 2-EH et du MEHTP et des conjugués glucuroniques et sulfates. Chez le rat, de petites quantités de DEHTP marqué ont été retrouvées dans les tissus avec les plus fortes concentrations dans le foie et la graisse abdominale 144 h après administration (gavage) de 100 mg/kg pc DEHTP marqué au [14C]-carbone. Une fraction de 1,4% du DEHTP marqué a été retrouvé dans la carcasse (Barber *et al.*, 1994 cité dans OCDE SIDS, 2003, SCENIHR, 2008, US CPSC, 2010, Danish EPA, 2010 et 2014c ; Ball *et al.*, 2012).

Le taux d'absorption percutanée du DEHTP a été mesuré dans une étude *in vitro* (OCDE 428) réalisée par Guerin et Taylor (2002) (RIVM, 2009 ; OCDE SIDS, 2003, Danish EPA, 2014c). Un excès de DEHTP a été appliqué sur des sections de peau humaine dermatomée contenues dans des cellules de diffusion en verre. Le taux d'absorption mesuré moyen était de 0,103 +/- 0,052 µg/cm²/h et la perméabilité de (8,39 +/- 2,17).10⁻⁸ cm/h. Ainsi, l'absorption cutanée serait faible et l'exposition systémique par voie cutanée limitée.

- **Toxicité aiguë**

Dans un rapport industriel d'une étude non publiée réalisée pour Eastman Kodak conduite chez des rats ($n = 5/\text{sexe}$), aucune mortalité n'a été observée à une dose unique de 5 000 mg/kg de DEHTP par gavage (Shepard, 1974 cité dans ECHA, 2015c ; OCDE SIDS, 2003, Ball *et al.*, 2012). Deux autres études par gavage menées chez des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 mâles ($n = 2/\text{dose}$; 0, 200, 400, 800, 1 600 ou 3 200 mg/kg) conduisent à une $DL_{50} > 3\,200$ mg/kg (Gordon, 1975 et Shepard, 1994 citées dans OCDE SIDS, 2003 ; Ball *et al.*, 2012 ; ECHA, 2015c).

Dans l'étude réalisée chez le cochon d'inde par voie cutanée (0 – 5 - 10 ou 20 mL/kg pc, 1 animal/dose, conditions occlusives, 24h), la DL_{50} était > 20 mL/kg pc (19 680 mg/kg pc) (Gordon, 1975 citée dans OCDE SIDS, 2003 ; Danish EPA, 2010 et US CPSC, 2010 ; ECHA, 2015c).

Aucune étude n'est disponible pour évaluer la toxicité aiguë suite à l'exposition par inhalation.

En outre, deux études étaient disponibles dans lesquelles des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 mâles ($n = 2/\text{dose}$) ont été exposés au DEHTP par voie intra-péritonéale (200, 400, 800, 1 600, ou 3 200 mg/kg pc). Dans les deux cas, la DL_{50} était $> 3\,200$ mg/kg pc (rapport d'étude de 1975 et 1986 citées dans Anses, 2015b et ECHA, 2015c).

- **Irritation et sensibilisation**

Irritation cutanée

Dans une étude conforme aux BPL menée selon la ligne directrice 404 de l'OCDE, des lapins mâles et femelles New Zealand (2 mâles /1 femelle) ont été exposés à 0,5 mL de DEHTP non dilué dans des conditions semi-occlusives pendant 4 heures suivie d'une période d'observation de 72 heures. Aucun effet irritant n'a été observé (ni érythème, ni œdème). Le DEHTP a été signalé comme non irritant dans les conditions testées (ECHA, 2015c).

Des cobayes mâles ont été exposés 24 heures sous conditions occlusives à 4 920 ; 9 840 ou 19 680 mg/kg pc (dose unique) suivie d'une période d'observation de 14 jours (Anses, 2015b et ECHA, 2015c ; OCDE SIDS, 2003). Un seul animal a été exposé par dose. Aucune mortalité n'a été observée. Aucun érythème n'a été observé. Au bout de 24 h, un œdème modéré a été rapporté à la plus forte dose au niveau du site d'application et un œdème sévère aux 2 plus faibles doses. Ces effets étaient réversibles. Deux semaines après exposition, une faible desquamation a été observée chez les animaux exposés à 4 920 et 19 680 mg/kg pc.

Enfin, la substance a été évaluée chez 18 sujets (9 hommes et 9 femmes) (Lockhart, 2001a cité dans Anses, 2015b ; OCDE SIDS, 2003 ; ECHA, 2015c) exposés à trois applications de 24 h sur une période de cinq jours (jour 1, 3 et 5) à 0,01 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,2 et 0,5% de DEHTP *via* des patchs semi-occlusifs. La notation des sites de patch pour l'irritation a été réalisée 48-72h après l'application des patchs. Seule une légère irritation a été observée et n'a pas été considérée comme liée au traitement puisque l'effet ne s'est pas produit de manière dose-dépendante.

Irritation oculaire

Une étude de corrosion/irritation oculaire (BPL, OCDE 405) a été conduite sur des lapins albinos New Zealand mâles et femelles (1 mâle, 2 femelles) dont un œil a été exposé à 0,1 mL de DEHTP non dilué, avec une période d'observation de 72 heures après l'exposition (Gordon, 1975 citée dans OCDE SIDS, 2003, Anses, 2015b ; ECHA, 2015c). Aucune opacité cornéenne ou inflammation de l'iris n'a été observée. Une conjonctivite et des rougeurs ont été observées jusqu'à 48 heures après administration. Tous les effets signalés étaient complètement réversibles dans les 72 heures.

En outre, une étude plus ancienne de corrosion/irritation oculaire (Teehaar, 1975 citée dans Anses, 2015b ; ECHA, 2015c ; US CPSC, 2010) (non BPL) a été réalisée sur des lapins albinos New Zealand (n = 6, sexe non indiqué) exposés à 0,1 mL de DEHTP non dilué dans un œil, avec une période d'observation de 14 jours après l'exposition. Des signes d'irritation étaient présents 1 h après l'exposition et comprenaient un faible érythème de la conjonctive palpébrale et de la membrane nictitante⁶⁴ chez tous les animaux. Ces signes disparaissaient 24 h après instillation. Les lapins présentaient une coloration annexielle de la membrane nictitante 24 heures après l'exposition mais pas 48 heures après l'exposition.

Le DEHTP présente un faible potentiel irritant au niveau cutané et oculaire.

Sensibilisation cutanée

Une étude de sensibilisation cutanée de HRIPT (Human Repeat Insult Patch Test – test de Draize modifié) a été réalisée chez 203 volontaires (Lockhart, 2001b cité dans Anses, 2015b et OCDE SIDS, 2003 ; David *et al.*, 2003 ; ECHA, 2015c). Les volontaires ont été exposés à neuf applications cutanées de 0,5% DEHTP dans l'acétone dans des conditions semi-occlusives sur une période d'induction de trois semaines. Après une période de repos de deux semaines, une dose de 0,5% a été appliquée sur la peau naïve. Deux volontaires présentaient un faible érythème, un qui a disparu pendant la phase d'induction et l'autre pendant la phase de challenge. Les auteurs concluent que le DEHTP n'est pas irritant et sensibilisant cutané.

Une étude de sensibilisation (non BPL) a été réalisée sur des cochons d'Inde mâles (n = 5) (Anses, 2015b ; ECHA, 2015c ; OCDE SIDS, 2003). Ceux-ci ont été exposés à une dose

⁶⁴ Présente chez certains animaux, la membrane nictitante, appelée communément « troisième paupière », constitue une membrane translucide et mobile recouvrant le globe oculaire afin de le protéger et l'humidifier tout en permettant une certaine visibilité.

d'induction de 1% de DEHTP *via* une injection dans le coussinet plantaire suivie d'une dose de 1% par application cutanée. Aucun signe de sensibilisation n'a été observé 24 ou 48 heures après le challenge. Le DEHTP ne serait pas sensibilisant cutané dans les conditions testées.

Ainsi, le DEHTP n'est pas considéré comme un sensibilisant.

- **Toxicité subchronique et chronique**

Barber et Topping (1995) ont conduit une étude 90 jours BPL dans laquelle des rats Sprague-Dawley (n = 20/sexe/dose) ont été exposés à 0 – 0,1 – 0,5 ou 1,0% de DEHTP (0, 54-61, 277-309, 561-617 mg/kg pc/j chez les mâles/femelles) (Eastman Kodak, 1985 ; Barber et Topping, 1995). Cette étude inclut une étude de prolifération des peroxyosomes dans laquelle 5 rats mâles choisis de manière aléatoire reçoivent 1 000 mg/kg pc/j de contrôle positif (2-éthylhexanol; connu pour entraîner une hypertrophie hépatique et une prolifération hépatique des peroxyosomes). Aucun décès, signe clinique, pathologie anatomique ou effet sur le poids corporel, le gain de poids corporel, la consommation alimentaire, l'examen ophtalmologique, les paramètres biochimiques, les analyses urinaires et l'histopathologie n'a été observé. A la plus forte dose, une diminution significative de la concentration moyenne en hémoglobine, l'hématocrite, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et le Volume globulaire moyen (VGM) était observé chez les mâles (diminution de 4-5%). Le CCMH était aussi significativement diminué à 0,5% chez les mâles (2%). Une faible diminution (3%), mais significative, du CCMH et du VGM était observée aux 2 plus fortes doses chez les femelles. En l'absence d'autres signes d'anémie, les auteurs considèrent que les effets hématologiques observés à 0,5% ne sont biologiquement significatifs. Une augmentation significative du poids relatif du foie (9% chez les femelles et 11% chez les mâles) est mise en évidence à la plus forte dose. Dans l'étude sur les peroxyosomes, aucune induction des peroxyosomes n'a été observée à la plus forte dose. Le témoin positif a entraîné une augmentation de 28% de la fraction peroxyosomale dans le foie et de 33% de la densité en peroxyosomes. Les auteurs retiennent un NOAEL de 0,5% de DEHTP basé sur les effets hématologiques et les augmentations de poids du foie.

Cependant, les modifications hématologiques sont de faible intensité et peuvent survenir avec l'âge chez les rats Sprague-Dawley (Wolford *et al.*, 20198 cité dans US CPSC, 2010). De plus, l'US EPA en 2002 a considéré que les faibles augmentations de poids du foie en l'absence d'indication d'une toxicité hépatique constituent une modification adaptative et pas un effet adverse. L'US CPSC considère donc un NOAEL de 1,0% (US CPSC, 2010).

Comme les esters d'o-phthalate sont connus pour induire la prolifération des peroxyosomes au niveau hépatique chez le rat, la capacité du DEHTP à induire la prolifération des peroxyosomes a été testée. Topping *et al.* ont conduit une étude chez des rats Fisher F344 (n = 5/sexe/dose) exposés *via* l'alimentation à 0 – 0,1 - 0,5 - 1,0 - 1,2 ou 2,5% (0, 100, 505-487, 1 037-1 052, 1 247-1 244 et 2 104-1 900 mg/kg pc/j, respectivement chez les mâles et les femelles) de DEHTP pendant 21 jours (Topping *et al.*, 1987 citée dans OCDE SIDS, 2003 ; SCENIHR, 2008 et 2015 ; RIVM, 2009 ; US CPSC, 2010 et 2014 ; ECHA, 2015c) (étude BPL). Le DEHP a été utilisé comme témoin positif. L'administration de 2,5% de DEHTP induit une forte diminution de la consommation

alimentaire entraînant une importante diminution du gain de poids corporel. Une augmentation du poids relatif du foie a été observée à partir de 1,2% de DEHTP chez les femelles et à 2,5% chez les mâles. A 2,5%, seule une augmentation des niveaux sériques en triglycérides et cholestérol ont été mis en évidence. Une augmentation significative de l'activité d'enzymes hépatiques associées à la prolifération des peroxysomes a été observée à 2,5%. Du fait de l'importante diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel à 2,5%, il n'est pas possible de conclure que le DEHTP est la seule cause de la prolifération des peroxysomes. En effet, il a été montré que la seule diminution de la consommation alimentaire peut doubler l'activité d'oxydation peroxysomale au niveau hépatique chez le rat (Ishii *et al.*, 1980 citée dans OCDE SIDS, 2003). Un NOEL de 0,5% a été retenu basé sur les effets sur le poids du foie et les analyses biochimiques. Un NOAEL de 1,2% et un LOAEL de 2,5% sont identifiés, basés sur la diminution de poids gain de poids et de consommation alimentaire.

Des rats mâles albinos SD (n= 5/dose) ont été exposés 5 jours par semaine pendant 2 semaines à 0 - 0,1 et 1% de DEHTP *via* l'alimentation (0, 85 ou 885 mg/kg/j) (Gordon, 1986 cité dans OCDE SIDS, 2003 ; SCENIHR, 2008 et 2015, US CPSC, 2010 et 2014 ou Teerhar, 1975 citée dans Anses, 2015b et ECHA, 2015c). Aucun signe de toxicité n'était observé. Après une analyse histopathologique, des effets pulmonaires étaient observés à la plus forte dose : trachéites et des bronchiolites chez 2/5 des rats. Cependant, ces effets étaient également observés chez les témoins (1 trachéite, 1 bronchiolite, 2 pneumonies interstitielles). Bien qu'aucun effet lié au traitement n'ait été observé, la possible infection des animaux limite l'interprétation des résultats. Le NOEL est de 1,0%.

Cinq rats mâles SD ont été exposés corps entier par inhalation pendant 14 jours (6 h/j et 5 j/semaines) à 46,3 mg/m³ de DEHTP (0,0718 mg/L) (Gordon, 1986 citée dans OCDE SIDS, 2003 ; SCENIHR, 2008 et 2015, Anses, 2015b, US CPSC, 2010 et 2014 et ECHA, 2015c). Aucun signe de toxicité n'a été observé.

Dans une étude industrielle, 5 cochons d'inde Dunkin-Hartley ont été exposés par voie cutanée à 0,5 mL de DEHTP (813 à 1144 mg/kg pc/j) appliquées sur de la peau rasée une fois par jour en 9 applications sur une période de 11 jours (Anses, 2015b ; ECHA, 2015c). Aucun signe d'absorption cutanée ou de toxicité systémique n'a été observé. La première application a entraîné un érythème modéré chez un animal et un érythème sévère chez 4 cochons d'inde. Un faible œdème a été observé chez tous les animaux mais avait disparu à la fin de l'étude. Cette étude n'a pas mis en évidence d'irritation exacerbée par des applications répétées de DEHTP.

Wirnitzer *et al.* ont réalisé une étude de toxicité (OCDE 407, BPL) au cours de laquelle des rats Wistar (n= 6/sexe/dose) ont été exposés 12 h/j pendant 28 jours au DEHTP en perfusion intraveineuse (0, 38,2 – 114,5 ou 381,6 mg/kg pc/j) (Wirnitzer *et al.*, 2011). Des analyses sanguines et urinaires ont été réalisées ainsi qu'un examen histologique. Le DEHTP n'a pas affecté la survie, le poids corporel et la consommation d'eau et d'aliments. Aucune indication d'hématotoxicité ou d'immunotoxicité n'a été observée. Les analyses biochimiques et

histopathologiques n'indiquaient pas d'effets hépatiques, thyroïdiens et sur l'appareil reproducteur. Les auteurs identifient un NOAEL de 381,6 mg/kg pc/j.

En conclusion, sur la base des études de toxicité répétée, en exposition subchronique seuls quelques effets sont observés sur le poids du foie et sur quelques paramètres hématologiques. En se fondant sur les données disponibles, le DEHTP n'est pas un proliférateur de peroxyosomes déclenchant des modifications biochimiques et cellulaire au niveau hépatique, contrairement au DEHP. Le plus faible NOAEL est de 0,5% de DEHTP équivalent à 277-309 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles.

- **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Faber *et al.* ont réalisé une étude 2 générations (OCDE 416) sur des rats (n = 30/sexe/dose) exposés *via* l'alimentation (Faber *et al.*, 2007a). Les rats ont reçu des doses de 0, 0,3, 0,6, et 1,0% de DEHTP (0, 133-182, 265-367 et 447-614 mg/kg pc/j pour les mâles F0, et de 0, 184-478, 372-940 et 595-1 349 mg/kg pc/j pour les femelles F0 et 0, 159-256, 320-523 et 552-893 mg/kg pc/j chez les mâles F1 et 0, 206-516, 423-1 036 et 697-1 549 mg/kg pc/j chez les femelles F1). Les mâles ont été exposés 70 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement et les femelles de 70 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la lactation. La génération F1 a été exposée à partir du PND22 jusqu'au sacrifice de la génération F1.

A la plus forte dose, une augmentation de la mortalité a été décrite chez les rats adultes F0 et F1 après la période de sevrage. A la plus forte dose, les mâles adultes F0 présentaient une diminution significative du gain de poids moyen hebdomadaire (semaine 3 à 7) entraînant une faible réduction du poids corporel moyen à la fin de l'étude. Une diminution du poids moyen à la naissance a été observée chez les mâles F1 aux 2 plus fortes doses, ainsi qu'une diminution de la croissance avant le sevrage entraînant une diminution du poids corporel moyen. Du fait d'une diminution de poids corporel moyen chez les femelles F1 avant sevrage aux 2 plus fortes doses, le poids corporel avant accouplement était diminué (significatif uniquement à la plus forte dose).

Le gain de poids corporel maternel au cours de la gestation, la consommation alimentaire, le poids corporel moyen maternel au cours de la gestation et la lactation étaient significativement diminués à la plus forte dose chez les mères F0 et F1. A 0,6%, le poids corporel moyen chez les mères F1 était significativement diminué de GD11-20 et LD1-14 (lactationnal day) ainsi que la consommation alimentaire de PND 7 à 14.

Les paramètres de la reproduction (indice de fertilité et d'accouplement, intervalle avant l'accouplement, durée de la gestation, parturition et durée du cycle œstral) ainsi que la taille moyenne des portées, le nombre de petits vivants, les pourcentages de mâles par portée à la naissance, la survie post-natale et la concentration, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes n'étaient pas affectés chez les générations F0 et F1.

Une augmentation du poids moyen absolu (mâles F1) et relatif du foie (femelles F0 et F1) a été observée aux 2 plus fortes doses sans modifications histologiques associées. Cette augmentation n'a pas été considérée par les auteurs comme adverse mais plutôt comme une modification adaptative. Des diminutions statistiquement significatives du poids absolu des organes ont été

observées chez les adultes F0 et F1 mais disparaissait après comparaison avec le poids corporel suggérant que les différences étaient dues à une diminution du poids corporel.

Les poids corporels moyens de la descendance F1 étaient diminués dès 0,6% tout au long de la période de pré-sevrage (PND1, 4, 7, 14 et 21) et chez les F2 dès 0,6% à PND14 et 21 et 1% à PND1, 4 (mâle uniquement) et 7. Les auteurs pensent qu'il serait possible que la diminution du poids corporel de PND14-21 aux 2 plus fortes doses chez les F1 et F2 soit liée à la consommation alimentaire des petits ou une aversion de la nourriture. A la plus forte dose, une diminution du poids relatif de la rate a été mise en évidence chez les mâles sevrés F1 et F2, ainsi qu'une diminution de poids relatif du thymus et de la rate chez les femelles F2 à PND21. Une augmentation du poids relatif du cerveau a été observée chez les mâles et femelles F1 et F2 à la plus forte dose et chez les femelles F1 à 0,6%.

Les auteurs ont identifié un NOAEL de 1% pour les effets sur la reproduction et de 0,3% pour la toxicité chez les petits (effets sur le poids pendant la lactation et le pré-sevrage) et chez les adultes (mortalité observée chez les F0 et F1 à 1,0% et les effets sur le poids corporel).

Trois études sur le développement prénatal sont également disponibles.

Dans une étude de développement prénatal (OCDE 414), des rates SD gestantes (n = 25/groupe) étaient exposés à 0 - 0,3 - 0,6 ou 1% de DEHTP (équivalent à 0, 226, 458 et 747 mg/kg pc/j) *via* l'alimentation de GD0 à 20 (Faber *et al.*, 2007b). Aucun effet n'a été observé. Le nombre de fœtus viables, de sites d'implantations, de résorptions et de corps jaune, le poids moyen des fœtus, la proportion de pertes préimplantatoires par portée, la croissance utérine et la survie n'étaient pas modifiés. Aucune anomalie viscérale ou squelettique n'a été observée. Une augmentation significative de l'occurrence des 14^{èmes} côtes rudimentaires a été observée à la plus forte dose mais n'est pas considéré comme un effet adverse. Les auteurs ont également réalisé un test utérotrophique dans lequel l'exposition de rates SD immatures au DEHTP n'entraînait aucun effet sur le poids des utérus (cf. § □). Un NOAEL de 1% pour la toxicité sur le développement a été identifié. Les auteurs ont retenu un NOAEL de 0,6% pour la toxicité maternelle fondé sur la diminution du gain de poids corporel et l'augmentation du poids moyen du foie à 1,0%.

Dans la même étude de toxicité sur le développement (OCDE 414), des souris femelles CD-1 (n = 25/groupe) ont été exposés *via* l'alimentation à 0 - 0,1 - 0,3 ou 0,7% de DEHTP (équivalent à 0, 197, 592 et 1 382 mg/kg pc/j) de GD0 à 18 (Faber *et al.*, 2007b). Aucun effet sur le développement (nombre de variation squelettiques ou de malformations, taille des portées, poids des fœtus ou sexe ratio) n'a été observé, même à des doses engendrant une toxicité maternelle (augmentation du poids absolu du foie à 0,3 et 0,7%). Un NOEL de 1 382 mg/kg pc/j a été identifié par les auteurs pour la tératogénicité puisque la croissance intra-utérine et le taux de survie n'était pas affecté quelle que soit la dose. Un NOAEL de 197 mg/kg pc/j pour la toxicité maternelle a été établi sur la base d'une augmentation du poids absolu du foie aux 2 plus fortes doses. L'US CPSC (2010) retient un NOAEL de 1 382 mg/kg pc/j considérant que les effets sur le poids sont plutôt des modifications adaptatives et non des effets adverses puisqu'aucun effet adverse supplémentaire n'a été observé (US CPSC, 2010).

Dans une autre étude sur le développement prénatal (OCDE 414), 8 rates SD gestantes ont été exposées par gavage à 0 ou 750 mg/kg pc/j de DEHTP (98% de pureté) de GD14 à PND3 (période de différenciation sexuelle) (Gray, 2000). Le poids corporel et la distance anogénitale ont été évalués à PND2. Un examen histologique des testicules a été réalisé à PND2, ainsi qu'un examen de la région inguinale à PND9-10 et des aréoles/tétons à PND13. Aucune toxicité maternelle, fœtotoxicité ou effet sur le développement n'a été rapporté. Un NOEL de 750 mg/kg pc/j a été identifié par les auteurs pour la toxicité sur le développement et la toxicité maternelle. Gray *et al.* concluent que le DEHTP n'entraîne pas d'effet anti-androgénique chez le rat.

Cinq rates SD gestantes ont été exposées de GD12 à GD19 à 500 mg/kg pc/j de DEHTP (Liu *et al.*, 2005). A GD19, toutes les femelles ont été euthanasiées, les fœtus ont été pesés et la distance anogénitale mesurée. Les fœtus ont été sacrifiés, leurs sexes déterminés et les testicules prélevés. Les gènes associés avec les voies impliquant le transport des lipides, stéroïdes et cholestérol, la stéroïdogénèse, l'homéostasie des lipides et du cholestérol, le stress oxydatif, la signalisation de l'insuline et la régulation transcriptionnelle ont été évalués en utilisant un test de RT-PCR en temps réel (Quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reactions). Dix-huit gènes ont été investigués. Aucun effet sur l'expression des gènes principaux impliqués dans le développement du système reproducteur n'a été observé. La distance anogénitale n'était pas altérée chez les fœtus mâles.

Ainsi, le DEHTP n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction.

Un des métabolites minoritaires du bis(2-éthylhexyle) phtalate (DEHTP) est l'acide 2-éthylhexanoïque, classé reprotoxique de catégorie 2 H361d (Susceptible de nuire au fœtus), ce qui questionne quant à la reprotoxicité du DEHTP, en particulier s'il s'avérait que ce métabolite était présent en plus grandes quantités chez l'Homme que chez le rat. Plusieurs éléments permettent cependant d'écartier l'incertitude quant à la reprotoxicité du DEHTP due à ce métabolite pour l'Homme. En effet, ce métabolite est aussi produit à partir de DEHP. Pour le DEHP, les études de reprotoxicité disponibles pour certains primates montrent qu'ils sont moins sensibles que les rongeurs aux effets reprotoxiques du DEHP et de ses métabolites (ECHA, 2014). Enfin, contrairement au DEHP, aucun effet sur la reproduction n'est observé dans l'étude 2 générations réalisée chez le rat pour le DEHTP. Ainsi, la formation d'un métabolite minoritaire classé reprotoxique ne semble pas induire de toxicité pour la reproduction suite à une exposition au DEHTP ni chez le rongeur ni *a fortiori* chez les primates (Anses, 2015b).

- **Effets perturbateurs endocriniens**

Le DEHTP n'est pas listé comme perturbateur endocrinien potentiel dans la liste SIN. Le DHI et le BKH n'ont pas classé le DEHTP comme perturbateur endocrinien (DG Environnement, 2002 ; DHI, 2007).

Une étude sur le développement prénatal (OCDE 414) visant à déterminer les propriétés anti-androgéniques du DEHTP chez des rats Sprague-Dawley n'a conclu à aucune féminisation des

descendants mâles suite à une exposition de GD14 à PND3 par gavage de rates gestantes à une concentration de 750 mg/kg pc/j de DEHTP (Gray, 2000).

Faber *et al.* ont conduit un test utéro-trophique afin d'évaluer l'activité œstrogénique en administrant 0, 20, 200 ou 2 000 mg/kg pc/j de DEHTP (pureté >97%) par gavage de PND19-21 à des rates SD sexuellement immatures (Faber *et al.*, 2007b). Un groupe de 10 rates SD immatures a reçu 0,003 mg/kg pc/j de 17 α -éthynyl estradiol (EE) comme contrôle positif dans les mêmes conditions. Aucun décès, modification de poids corporel ou signe clinique n'a été observé. Cependant, le gain de poids corporel était diminué à la plus forte dose après le premier jour de traitement entraînant une diminution de 19% du gain de poids corporel sur la période de traitement. L'exposition au DEHTP n'a pas entraîné de modification du poids utérin moyen sec et humide contrairement à l'EE. Un NOAEL de 2 000 mg/kg pc/j a été identifié pour l'activité œstrogénique.

Le DEHTP a fait partie des cinq substances identifiées dans la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) du ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie présentée en mai 2014. Dans ce cadre, l'Anses a réalisé une analyse de meilleure option de gestion des risques pour le DEHTP selon le format européen de RMOA (Risk Management Option Analysis) proposé par l'ECHA (Anses, 2015b). L'Anses a conclu qu'aucune toxicité pour la reproduction n'a été observée et aucune alerte relative à un éventuel effet perturbateur endocrinien n'a été mise en évidence.

L'OFI a réalisé 4 essais CALUX[®] (Chemical Activated Luciferase gene Expression) sur le DEHTP : Estrogen Receptor- α -CALUX[®] (ER-CALUX[®]), Androgen Receptor-CALUX[®] (AR-CALUX[®]), Thyroid Receptor β -CALUX[®] et PPAR γ -CALUX[®]. Aucune activité œstrogénique, androgénique, thyroïdienne ou PPAR γ n'a été détectée (OFI, 2015).

Kambia *et al.* ont conduit une étude de docking afin d'identifier les substituts du DEHP, dont le DEHTP, pouvant potentiellement interagir avec les sites de liaison PPAR α et/ou γ (Kambia *et al.*, 2015). Structuellement, le DEHTP est un isomère en para du DEHP. Il a une très faible affinité avec PPAR α et encore moins avec PPAR γ .

Dans le cadre du programme Tox21, un screening quantitatif à haut débit (qHTS) sur 10 récepteurs nucléaires humains (AR, ER α , FXR, GR, LXR β , PPAR γ , PPAR δ , RXR α , TR β et VDR)

a été réalisé. Les résultats des tests effectués sur le DINCH sont résumés dans le tableau ci-dessous (Pubchem⁶⁵).

Tableau 78 : Résultats des essais réalisés sur le DEHTP dans le cadre du programme Tox21

| Bio essais | Résultats |
|--|------------------------|
| qHTS assay for small molecule agonists of glucocorticoid receptor signaling | 1 étude non concluante |

- **Génotoxicité**

Deux tests d'Ames (Barber, 1984 et 1994 cités dans OCDE SIDS, 2003 ; Danish EPA, 2010 ; US CPSC, 2010 ; Ball *et al.*, 2012 ; ECHA, 2015c) (similaire à OCDE 471) sur les souches TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, et TA 100 de *Salmonella typhimurium* avec des concentrations en DEHTP jusqu'à 10 000 µg/plaque avec ou sans activation métabolique sont négatifs. Différentes souches de *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538) ont été exposés à de l'urine de rats nourris avec 2 000 mg/kg de DEHTP pendant 15 jours et ne présentait pas d'activité mutagène avec ou sans activation métabolique (Di Vincenzo *et al.*, 1985 cité dans Anses, 2015b ; US CPSC, 2010 ; Ball *et al.*, 2012 et ECHA, 2015c).

Un test de mutation génique (OCDE 476, HGPRT⁶⁶) sur des cellules d'hamster chinois (CHO) exposées au DEHTP à des concentrations allant jusqu'à la limite cytotoxique (20 nL/mL) était également négatif (Barber, 1994 cité dans OCDE SIDS, 2003 ; Anses, 2015b ; US CPSC, 2010 ; Ball *et al.*, 2012 ; ECHA, 2015c). Un test d'aberration chromosomique (OCDE 473) sur CHO exposées à des concentrations de DEHTP jusqu'à 1 000 nL/mL (limite du protocole d'essai) était négatif (OCDE SIDS, 2003 ; Danish EPA, 2010 ; Ball *et al.*, 2012 ; Anses, 2015b ; ECHA, 2015c).

Toutes les études *in vitro* étant négatives, le DEHTP n'est pas considéré comme génotoxique. Cependant, aucun test *in vivo* n'a été conduit.

Les résultats des tests d'Ames sur le MEHT sont également négatifs (Barber, 1994 cité dans SCENHIR, 2008 et 2015).

- **Cancérogénicité**

Une étude de cancérogénicité de 104 semaines a été réalisée chez des rats Fisher-344 (n = 50/sexe/dose) exposés *via* l'alimentation à des doses de 0, 1 500, 6 000 ou 12 000 ppm (0,

⁶⁵

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/assaytool.cgi?q=cmp&reqid=936464186815222817&corehtml=f&count=7>

⁶⁶ hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase

79, 324 et 666 mg/kg/j chez les mâles et de 0, 102, 418 et 901 mg/kg/j chez les femelles) (Deyo, 2008). Le taux de survie à la fin de l'étude 2 ans était équivalent à celui des témoins quelle que soit la dose administrée et était même augmenté chez les femelles. Une diminution significative du gain de poids corporel était observée à la plus forte dose mais également aux doses plus faibles au cours de la première année de l'étude. Les poids corporels étaient significativement différents des témoins chez les femelles à la plus forte dose. L'auteur suggère que la diminution du gain de poids corporel ont été montrés pour améliorer la capacité de survie des rats dans les études chroniques et suggère que cela a probablement joué un rôle dans les faibles taux de mortalité chez les femelles dans cette étude.

Les modifications hématologiques, biochimiques et urinaires présentaient une signification statistique mais étaient observées chez un seul sexe dans certains cas, étaient souvent dans les niveaux des témoins historiques et n'étaient pas accompagnées de preuve histologique d'effets indésirables. Par conséquent, Deyo a attribué ces modifications à la variabilité biologique chez des rats âgés.

Une augmentation du poids relatif du foie a été observée à 12 000 ppm mais n'était significative que chez les femelles. Au niveau histologique, seule une augmentation de l'incidence des foyers portaux lymphoïdes a été observée à la plus forte dose chez les mâles vivants à la fin de l'étude (15/26 contre 8/29 pour les témoins). Chez les rats mâles, le foie présentait également une diminution de la vacuolisation périportale.

Le poids absolu des reins était diminué à la plus forte dose chez les mâles et à partir de 6 000 ppm chez les femelles. Le poids relatif des reins était significativement diminué à 1 500 et 6 000 ppm chez les mâles et à 6 000 ppm chez les femelles et significativement augmenté chez les femelles à 12 000 ppm. Les analyses histologiques n'ont pas révélé d'augmentation significative des lésions rénales et montrent plutôt une diminution de l'incidence de la néphropathie chronique progressive et de la minéralisation de l'épithélium papillaire. Selon Deyo, ces modifications rénales sont des lésions dégénératives communément retrouvés chez les rats âgés.

Deyo a considéré que les modifications significatives du poids des autres organes sont un effet secondaire aux modifications de poids corporel ou dues à une forte variabilité individuelle.

L'exposition au DEHTP augmente significativement l'incidence des inclusions des éosinophiles dans les fosses nasales chez les femelles aux 2 plus fortes doses. Les auteurs ne considèrent pas cet effet comme toxicologiquement significatif mais plutôt lié au vieillissement.

L'examen ophtalmique à la semaine 104 a mis en évidence des effets oculaires (follicules et écoulements au niveau de la conjonctive, opacité cornéenne superficielle, faible opacité capsulaire postérieure du cristallin, opacité sub-capsulaire antérieure du cristallin, hyper-réflexion du fond de l'œil), plus marqué chez les femelles. Des modifications histologiques ont été mises en évidence telles qu'une atrophie de la couche nucléaire externe de la rétine chez les 2 sexes. L'exacerbation de ces lésions était significative uniquement chez les femelles aux 2 plus fortes doses. La sévérité de ces lésions rétiennes étaient significativement augmenté chez les femelles aux 2 plus fortes doses et chez les mâles à la plus forte dose. Cette atrophie est un changement dégénératif observé communément chez les rats albinos âgés, mais l'effet étant exacerbé et dose-dépendant, Deyo a conclu que le DEHTP exacerbe la dégénérescence rétinienne de la couche nucléaire externe.

Aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence des tumeurs spécifiques. Parmi les animaux survivants à la fin de l'étude, seule une augmentation significative de l'incidence des lymphomes à grandes cellules granulaires a été observée chez les mâles à la plus faible dose. Cependant, l'incidence de cette tumeur a diminué avec l'augmentation de la dose et n'a donc pas été considérée comme induit par le DEHTP.

Ainsi, un NOAEL de 12 000 ppm a été retenu par les auteurs pour les effets cancérogènes et de 1 500 ppm pour la dégénérescence rétinienne de la couche nucléaire externe.

Ainsi, le DEHTP n'est pas considéré comme une substance cancérogène.

Annexe 14 : Profil toxicologique du TXIB

- Toxicocinétique

L'absorption par voie orale serait rapide chez le rat (US CPSC, 2011).

Des rats mâles albinos recevant une dose unique de [¹⁴C]-TXIB par gavage (236, 250, 283, 350 ou 895 mg/kg pc ; pureté de 98%) ont été sacrifiés 8, 15 et 22 jours après (Astill *et al.*, 1972⁶⁷ ; Eastman Chemical, 2007 cité dans US CPSC, 2011). Les urines, les fèces et le CO₂ ont été collectés tous les jours pour les animaux exposés à 250 mg/kg pc (sacrifice à J22), à 236 mg/kg pc (sacrifice à J15) et à 283 mg/kg pc (sacrifice à J8). Le foie, les reins, la graisse épiploïques ou périnéphrétiques, le cerveau, le poumon et la carcasse ont été analysés après sacrifice (Tableau 79).

Tableau 79 : Protocole utilisé dans l'étude d'Astill *et al.* (1972)

| Dose de ¹⁴ C-TXIB (mg/kg) | Sacrifice (jours) | Collecte | | | Tissus prélevés |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|-------|-----------------|--|
| | | Urines | Fèces | CO ₂ | |
| 250 | 22 | Journalière | | | graisse épiploïques ou périnéphrétiques, cerveau, foie, poumon, rein, carcasse |
| 350 | 14 | - | | | graisse épiploïques ou périnéphrétiques, cerveau, foie, poumon, rein |
| 895 | 14 | - | | | |
| 236 | 15 | Journalière | | | graisse épiploïques ou périnéphrétiques, cerveau, foie, poumon, rein, carcasse |
| 283 | 8 | Journalière | | | |

Après 8 jours d'exposition, 2,9% de la dose administrée (283 mg/kg pc) était présente dans la carcasse et l'ensemble des organes. Après 15 et 22 jours, aucune radioactivité n'était retrouvée (<1%) (Eastman Chemical, 2007 cité dans US CPSC, 2011).

Le TXIB est rapidement métabolisé par voie orale. Astill *et al.* ont détecté 3 jours après une administration de 255 mg/kg (231-283 mg/kg) par voie orale plusieurs métabolites urinaires : l'acide 2,2,4-triméthyl-3-hydroxyvalérique libre (11,6%), son dérivé O-glucuronide (3,1%) et O-sulfate (4,3%) ainsi que le 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol (TMPD) sous forme O-glucuronide (6,5%), O-sulfate (1,8%) et libre (0,5%) (Astill *et al.*, 1972). Une petite proportion du TXIB absorbé se retrouve sous forme inchangée dans les urines. Deux métabolites ont été identifiés dans les fèces : TMPD et du TXIB inchangé. La présence de TMPD indique une hydrolyse des isobutyrate par une estérase : une première hydrolyse en monoisobutyrate du TXIB, certainement au niveau

⁶⁷ L'étude d'Astill *et al.*, 1972 a été effectuée par Eastman Kodak Company.

du tractus gastro-intestinal puisqu'une grande proportion de la dose détectée dans les fèces se trouve sous cette forme, suivie par une deuxième hydrolyse du monoisobutyrate en TMPD.

Quarante-huit heures après administration d'une dose de TMPD par voie orale (196 ou 208 mg/kg, pureté non indiquée), plusieurs métabolites urinaires chez le rat ont été retrouvés tels que le TMPD sous forme libre (1,0-1,7%), O-glucuronide (72-73%) et O-sulfate (6,4-6,6%), et l'acide 2,2,4-triméthyl-3-hydroxyvalérique sous forme libre (3%) et O-glucuronide (4,3-4,4%) (Astill *et al.*, 1972).

Chez le rat, le TXIB est principalement éliminé dans les urines. Après administration unique par gavage de [¹⁴C]-TXIB (pureté : 98%) (236, 250 ou 283 mg/kg), 47-72% de la dose étaient présents dans les urines en 5 jours (majorité éliminée dans les 72 premières heures) et 14-31% dans les fèces en 7 jours (majorité excrétée en 48 h). Au final, 95-99% de la dose est éliminée dans les urines et les fèces après 7-10 jours chez le rat. Environ 1/3 est éliminé dans les 48 h, environ 90% au bout de 5 jours et l'élimination est presque complète au bout de 10 jours (Astill *et al.*, 1972).

- **Toxicité aiguë**

Voie orale

Des souris (n = 2/dose, sexe non précisé) ont été exposées par gavage à 400, 800, 1 600, 3 200 ou 6 400 mg/kg pc (pureté non indiquée). Une période d'observation de 2 semaines a été réalisée. Un décès a été observé le 1^{er} jour (dose non spécifiée mais pas la plus forte dose). Aucune anomalie clinique n'a été notée. Une DL₅₀ > 6 400 mg/kg pc a été identifiée chez la souris (Eastman Kodak Company, 1961 citée dans ECHA, 2015d).

Des rats (n = 2/dose, sexe non précisé) ont été exposés par gavage à 800, 1 600 et 3 200 mg/kg pc (pureté > 98%). Tous les animaux ont survécu à la période d'observation de 2 semaines. Les signes de toxicité étaient une faiblesse modérée et une vasodilatation. Une DL₅₀ > 3 200 mg/kg pc a été identifiée chez le rat (Eastman Kodak Company, 1961 citée dans ECHA, 2015d).

Dans une étude de toxicité aiguë (OCDE 425, up and down procedure) décrite sur le site de l'ECHA (étude de 2007 citée dans ECHA, 2015d), cinq rats femelles ont reçu une dose unique de 2 000 mg/kg pc par gavage. Tous les animaux ont survécu à la période d'observation (14 jours). Les observations cliniques ont été limitées à la région anogénitale aux jours d'étude 0 et 1 chez 2 animaux mais n'étaient plus observés dès le 2^{ème} jour. Une DL₅₀ > 2 000 mg/kg pc est identifiée chez le rat femelle.

Le TXIB présente une faible toxicité par voie orale (DL₅₀ > 3 200 mg/kg pc chez le rat, > 6 400 mg/kg pc chez la souris).

Voie intrapéritonéale

La DL₅₀ chez le rat et la souris après une injection intra-péritonéale était respectivement supérieure à 3 200 et 6 400 mg/kg pc (étude d'Eastman Kodak Company citée dans Astill *et al.*, 1972).

Voie respiratoire

Par inhalation, deux études ont été réalisées (Eastman Kodak Company, 1962 cité dans US CPSC, 2011 ; OCDE SIDS, 1995 ; Danish EPA, 2010 ; ECHA, 2015d). La première sur 3 rats exposés corps entier à 0,12 mg/L (10 ppm). Aucun de décès n'était observé. Une Lowest Lethal Concentration ou LC-Lo > 0,12 mg/L a été identifiée. La seconde étude a été réalisée sur des rats exposés à 5,3 mg/L (453 ppm) pendant 6 h (période d'observation de 14 jours). Aucun de décès n'était observé. Seule une décoloration des extrémités a été observée chez les rats exposés à 5,3 mg/L. Une LC-Lo > 5,3 mg/L a été identifiée.

Voie cutanée

Le TXIB présente une faible toxicité par voie cutanée avec une DL₅₀ > 18,5 mg/kg pc chez le cobaye et > 2 000 mg/kg pc chez le lapin (Eastman Kodak Company, 1962 et 2007 cité dans US CPSC, 2011 ; OECD SIDS, 1995 ; Danish EPA, 2010 ; ECHA, 2015d).

- **Irritation et sensibilisation**

Irritation cutanée

Chez le cobaye, le TXIB est un faible irritant cutané. Des cobayes Hartley (n = 3/dose) ont été exposés 24 heures à une dose unique de 5, 10 ou 20 mL/kg de TXIB (4,63 ; 9,26 ou 18,53 mg/kg pc ; pureté non indiquée) sous un pansement semi-occlusif (Eastman Kodak Company, 1962 cité dans US CPSC, 2011 ; OECD SIDS, 1995 ; Danish EPA, 2010 ; ECHA, 2015d). Tous les animaux ont survécu à la période d'observation de 14 jours. Au bout de 24-48h, un œdème faible à modéré, un érythème et une hémorragie étaient observés au site d'application. Au bout d'une ou deux semaines, seule une desquamation était observée.

Aucune preuve d'irritation cutanée n'a été observée chez des lapins exposés 24h sous un patch occlusif (OCDE 404) (Eastman Chemical, 2007 cité dans US CPSC, 2011, Danish EPA, 2010).

Des lapins New Zealand White (n = 5/sexe) ont été exposés par voie cutanée 24 heures à 2 000 mg/kg pc de TXIB (pureté > 98%) sous un pansement semi-occlusif (OCDE 402) (Eastman Kodak Company, 2007 cité dans US CPSC, 2011 ; Danish EPA, 2010 ; ECHA, 2015d). Tous les animaux ont survécu à la période d'observation de 14 jours. Des cas de diarrhées, quelques matières fécales et des salissures au niveau de la région anogénitale ont été notés. Au jour 1, différents stades d'érythème ont été notés au site d'application : absent (2/5 des mâles et 1/5 des femelles), très faible (3/5 des mâles et 3/5 des femelles), bien défini (1/5 des femelles). Différents stades d'œdème ont également été observés : absent (2/5 des mâles et 1/5 des femelles), très

faible (2/5 des mâles et 3/5 des femelles), bien défini (1/5 des mâles et femelles). Au jour 7, seules 2/5 des femelles présentaient un érythème sévère avec une desquamation de la peau, ainsi qu'un faible ou très faible œdème. Au 14^{ème} jour, aucun animal ne présentait plus d'effet au niveau cutané.

Trois lapins New Zealand White ont été exposés à 0,5 mL de TXIB pendant 4h sous un patch semi-occlusif. Le site d'application a été examiné 1h, 24h, 48h et 72h après le retrait du patch. Aucun signe d'irritation n'a été observé (OCDE 404) (étude de 2007 citée dans ECHA, 2015d).

Sensibilisation cutanée

Le TXIB n'est pas sensibilisant cutané chez le cobaye (étude de sensibilisation cutanée suivant un protocole similaire à celui de l'OCDE 406, 1% TXIB) (Eastman Chemical, 1961 cité dans US CPSC, 2011 ; ECHA, 2015d) et chez l'Homme. Chez 203 volontaires, 1% (v/v) de TXIB a été appliqué sur la peau sous un patch semi-occlusif 3 fois par semaines pendant 3 semaines (David *et al.*, 2003 ; ECHA, 2015d). Un faible érythème cutané a été observé chez 3 sujets exposés.

Irritation oculaire

Aucune irritation oculaire n'était observée 24 h après l'exposition de 6 lapins à 0,1 mL de TXIB dans un œil, l'autre œil servant de témoin (OCDE 405) (Eastman Chemical, 1990 cité dans US CPSC, 2011 ; ECHA, 2015d).

Seuils d'irritation sensorielle

Cain *et al.* ont montré que l'odeur du TXIB était détectable par certains individus (n = 30) dès que sa concentration atteignait 1 ppb (v/v) (soit 12 µg/m³) et est détectée dans 50% des cas à 1,2 ppb (v/v) (14,4 µg/m³). Une sensation d'irritation des yeux était rapportée par certains individus quand la concentration atmosphérique de TXIB atteignait 500 ppb (v/v) (6 000 µg/m³) et dans 50 % des cas à 2,1 ppm (25 200 µg/m³). Une sensation d'irritation des voies aériennes supérieures était rapportée dans 50% des cas quand la concentration atmosphérique de TXIB atteignait 4,6 ppm (55 200 µg/m³) (Cain *et al.*, 2005).

Cain *et al.* ont identifié un seuil d'irritation sensorielle d'environ 500 ppb et suggère que l'irritation rapporté à de faibles niveaux peut être attribuée à une exposition simultanée à plusieurs substances chimiques dans l'air intérieur. Des études de terrain ont rapporté une gêne olfactive associée à une sensation d'irritation des yeux et/ou des voies aériennes supérieures dans des locaux où les concentrations atmosphériques de TXIB étaient beaucoup plus faibles (de l'ordre de quelques ppb) (InVS, 2013). De plus, le TXIB serait impliqué dans le « syndrome des bâtiments malsains » décrit lorsque les niveaux dépassent 10 à 100 µg/m³ dans l'air des immeubles de bureaux, de bâtiments publics et de logements temporaires (US CPSC, 2011). Une concentration moyenne dans l'air intérieur de 1,64 µg/m³ de TXIB a été signalée en Suède dans des écoles et

était associée de manière significative avec l'incidence de l'asthme, des symptômes respiratoires et d'allergies chez les enfants ($p < 0,05$) (Kim *et al.*, 2007).

- **Toxicité subchronique et chronique**

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

Chez l'animal, plusieurs études subchroniques sont disponibles par voie orale, respiratoire et intrapéritonéale.

Voie orale

Dans une étude subchronique, des chiens Beagle ($n = 4/\text{sexe}/\text{dose}$) ont été exposés à 0 – 0,1 – 0,35 – 1% de TXIB *via* l'alimentation (~ 0, 25, 90 et 250 mg/kg pc/j ; pureté non indiquée)⁶⁸ 6 jours par semaine pendant 13 semaines. Basé sur des observations cliniques et des analyses histopathologiques, aucun décès, aucune preuve de stimulation neurologique, de dépression ou d'anomalie réflexe, aucun effet sur la croissance ou la consommation alimentaire n'ont été observés. Les auteurs ont mis en évidence une faible augmentation du poids relatif du foie et de l'hypophyse à 0,35% et 1% (non significatif). L'absence de modification histologique au niveau de ces organes suggère que ces effets ne sont pas adverses (Astill *et al.*, 1972 ; ECHA, 2012 ; ECHA, 2015d). Le NOAEL est de 1% chez les mâles et les femelles.

Des rats Holtzman albinos ($n = 10/\text{sexe}/\text{dose}$) ont été exposés 102 jours *via* l'alimentation à 0 – 0,1 – 1% de TXIB (75,5 et 772 mg/kg pc/j pour les mâles et 83,5 et 858,5 mg/kg pc/j pour les femelles ; pureté non indiquée) (Astill *et al.*, 1972 ; US CPSC, 2014 ; ECHA, 2015d). La consommation alimentaire, le gain de poids et la croissance étaient semblables tant chez les témoins que chez les rats exposés. Aucune modification histologique n'a été observée au niveau du foie, de l'œsophage, du petit ou gros intestin, de la trachée, du poumon, de la thyroïde, de la parathyroïde, de la rate, le cerveau, du cœur, des reins, de la vessie, des glandes surrénales, des gonades ou des os. Les auteurs ont mis en évidence une faible, mais significative, augmentation du poids relatif du foie chez les 2 sexes⁶⁹ et du poids absolu uniquement chez les mâles à 1%, ces augmentations restant dans les gammes normales de valeur. Ces effets sont considérés comme

⁶⁸ En supposant un apport alimentaire de 0,4 kg de nourriture/jour et un poids corporel de 15,5 kg (mâles) et 13 kg (femelles) pour les chiens Beagle (US EPA 1988 cité dans US CPSC, 2011). Exemple de calcul : $0.4 \text{ kg de nourriture} / 15,5 \text{ kg pc/jour} * 6 \text{ jours} / 7 \text{ jours} * 1\% \text{ TXIB} = 221 \text{ mg TXIB/kg pc/jour}$

⁶⁹ L'US CPSC (2014) indique qu'Astill *et al.* rapportent une augmentation du poids relatif du foie chez les femelles à la plus forte dose. Cependant, d'après le résumé de cette étude dans le rapport Eastman Chemical (2007), le rapport du laboratoire ne rapporte pas ces résultats comme significatif et le manuscrit publié serait erroné. Le résumé de l'étude sur le site de l'ECHA ne rapporte également pas cette effet chez les femelles (ECHA, 2015d).

adaptatifs par les auteurs car aucune modification histopathologique, aucune modification fonctionnelle hépatique ou dépression de la glucose-6-phosphatase microsomale hépatique n'ont été observées. Une diminution du poids des reins (relatif et absolu) a été observée chez les femelles à 0,1% et 1,0%, mais l'effet a été attribué au poids anormalement élevé des reins chez les témoins. La dose de 1% est considérée par les auteurs comme un NOAEL (772/858,5 mg/kg pc/j mâles/femelles).

Des rats Sprague-Dawley (n = 10/sexe/groupe) ont été exposés *via* l'alimentation à 0 – 0,1 – 1% de TXIB (pureté > 99%) de manière continue selon 3 scénarios (Tableau 80) (Krasavage *et al.*, 1972).

Tableau 80 : Scénarios et doses utilisées dans l'étude de Krasavage *et al.* (1972) (Eastman Chemical Compagny, 2007 ; Danish EPA, 2010)

| | Durée d'exposition | Dose en mg/kg/j | | | |
|------------|--|-----------------|----------|-------|----------|
| | | 0,1% | | 1,0% | |
| | | Mâles | Femelles | Mâles | Femelles |
| Scenario1 | 52 jours | 70 | 68 | 708 | 747 |
| Scenario 2 | 99 jours | 79 | 87 | 824 | 853 |
| Scenario 3 | 52 jours avec TXIB puis 47 jours sans TXIB | 94 | 79 | 959 | 947 |
| | 52 jours sans TXIB puis 47 jours avec TXIB | 55 | 59 | 558 | 614 |

Les auteurs n'ont pas observé d'effet sur le gain moyen de poids corporel, la consommation de nourriture, les paramètres hématologiques, l'activité de la phosphatase alcaline, l'histologie tissulaire ou le poids absolu des organes. Le poids relatif du foie était significativement augmenté dans tous les scénarios à la plus forte dose. Les niveaux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) étaient augmentés à la plus forte dose chez tous les animaux sauf les femelles dans le scénario 1 (niveau dans la gamme normale de valeur). Une augmentation de l'activité des enzymes microsomaux (p-nitroanisole déméthylase ou p-Ndase, UDP-p-aminophénol-bêta-D-glucuronyl transférase, UDP-bilirubine-bêta-D-glucuronyl transférase ou BG-Tase) a été mise en évidence dans les expériences 1 et 2 uniquement (1%). Les effets hépatiques observés sont réversibles puisque non observés après arrêt de l'exposition (expérience 3). Les auteurs indiquent également qu'une augmentation temporaire du poids du foie et l'induction des enzymes microsomaux sont des effets fréquemment associés au stress. Ainsi, les auteurs interprètent ces effets comme des effets adaptatifs plutôt qu'à des effets liés au traitement (Krasavage *et al.*, 1972). Un NOAEL de 1% est considéré par les auteurs.

Dans une étude suivant les lignes directrices de la FDA, le TXIB a été administré 90 jours à des rats *via* l'alimentation à des doses de 0, 30, 150 et 750 mg/kg pc/j (pureté non indiquée). A la plus forte dose, les auteurs ont observé une augmentation des concentrations sériques en cholestérol et bilirubine uniquement chez les mâles, une augmentation significative du poids relatif du foie, une augmentation du poids des reins et des gouttelettes hyalines dues à l'accumulation d' α -2 microglobuline accompagnée une augmentation du taux d'incidence de néphropathie chronique progressive. La sévérité de la néphropathie était comparable entre les rats exposés et les témoins.

Aucun effet histologique sur les gonades n'a été observé. Le NOAEL est de 150 mg/kg pc/j (EFSA, 2006 ; RIVM, 2009 ; ECHA, 2015d).

Une étude combinée de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement a été conduite chez des rats Sprague-Dawley (OCDE 422) (Japan MHW, 1993 citée dans US CPSC, 2011 et 2014 ; OECD SIDS, 1995 ; RIVM ; 2009 ; ECHA, 2012 ; ECHA, 2015d). Ces animaux (n = 12/sexe/dose) ont été exposés par gavage à 0, 30, 150 ou 750 mg/kg pc/j de TXIB (pureté 99,7%) 14 jours avant l'accouplement. L'exposition a été poursuivie chez les mâles 30 jours après l'accouplement et jusqu'à le 3^{ème} jour de lactation chez les femelles. A la plus forte dose, une diminution du gain de poids corporel a été observée chez les mâles. Une augmentation de la consommation alimentaire chez les femelles lors de la gestation a été notée mais, selon les auteurs, ne serait pas lié au traitement. Chez les rats mâles, une augmentation des niveaux d'albumine, du calcium et du rapport albumine/globuline et une diminution de l'ASAT et de la γ GT (gamma-glutamyl transpeptidase) étaient observées dès 150 mg/kg pc/j, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques en ions chlorures et de l'ALAT uniquement à la plus forte dose. Les rats mâles exposés présentaient également un niveau sérique élevé de créatinine et de bilirubine totale à 150 et 750 mg/kg pc/j et une concentration sanguine en protéines totales élevée à la plus forte dose. Ces modifications biochimiques suggèrent des effets hépatiques et rénaux. Chez les rats mâles, le poids relatif du foie était augmenté exposés aux 2 plus fortes doses et le poids absolu uniquement à 750 mg/kg pc/j. Ces augmentations étaient accompagnées de signes macroscopiques (coloration marron du foie) et de modifications histologiques (gonflement hépatocellulaire et stéatose hépatique diminuée) à la plus forte dose. Le poids absolu et relatif du foie était augmenté à la plus forte dose chez les femelles. Le poids absolu et relatif du rein était augmenté chez les mâles à la plus forte dose ; des modifications basophiles de l'épithélium tubulaire rénal et une dégénération des gouttelettes hyalines ont été observés à partir de 150 mg/kg pc/j (significatif uniquement à la plus forte dose). De plus, une nécrose et une fibrose du tubule proximal et une dilatation du tubule distal ont été observés à 750 mg/kg pc/j chez les mâles. Une diminution du poids absolu du thymus a été observée uniquement à la plus faible dose (non liée au traitement). Les auteurs considèrent un NOEL pour les effets systémiques de 30 mg/kg pc/j pour les mâles (augmentation du poids relatif du foie, des niveaux sériques en créatinine et bilirubine) et de 150 mg/kg pc/j pour les femelles (augmentation du poids du foie à la plus forte dose). Selon l'US CPSC, le NOAEL serait de 150 mg/kg pc/j considérant que les effets observés à cette dose sont des effets adaptatifs (US CPSC, 2011 et 2014).

Voie inhalée

Bönisch *et al.* ont réalisé une étude afin d'analyser les effets d'une exposition à certains composés organiques volatils (COV) dont le TXIB sur l'apparition d'inflammation allergique chez des souris femelles Balb/cByJ sensibilisée (Bönisch *et al.*, 2012). Dans une première expérience, afin d'induire une inflammation aiguë des voies respiratoires, des souris ont été sensibilisées par injection intra-péritonéale d'ovalbumine (OVA) à J1 et 14 puis par injection intranasale d'OVA à J14 et de J17 à 19. L'hypersensibilité des voies respiratoires (HVR) a été mesurée à J20 et les souris sacrifiées à J21. Ces souris ont été exposées de J0 à J20 à des revêtements de sol en PVC

(installation d'un revêtement neuf sur les couvercles des cages pour éviter tout contact cutané). Pour induire un phénotype s'apparentant à de l'asthme chronique, les souris ont été sensibilisées avec l'OVA de J1-14 puis exposées à l'OVA 2 fois par semaine pendant 8 semaines. Les souris étaient exposées au revêtement de sol en PVC sur toute la période jusqu'à la mesure de l'HVR à J71. L'exposition médiane au TXIB était de 9,21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à J1 (min = 1,13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, P25 = 2,30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, P75 = 64,27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, max = 117,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), de 4,05 à J5, 2,79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à J15, 1,70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à J20, 1,35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à J45 et 1,16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à J75. L'exposition des souris à un revêtement de sol en PVC augmente l'inflammation pulmonaire éosinophilique et les niveaux sériques d'IgE spécifique-OVA. L'augmentation de l'inflammation était associée à des niveaux élevés de cytokines produites par les lymphocytes Th2. L'exposition long terme au revêtement de sol exacerbe l'inflammation chronique des voies respiratoires.

Dans une seconde expérience, des souris Balb/cByJ (4-6 par cage) ont été exposées 5 heures par jours de J0-19 ou J17-19 corps entier dans des chambres d'exposition à des concentrations massiques moyennes de $9 \pm 2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ou $32 \pm 6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Bönisch *et al.*, 2012). Neuf $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de TXIB augmente l'inflammation des voies respiratoires, le nombre d'éosinophiles dans le liquide bronchoalvéolaire, les niveaux d'IgE spécifiques d'antigène, les niveaux de cytokines Th2 et diminue la production d'IFN γ . A la plus forte concentration, le TXIB induit un stress oxydatif (augmentation des niveaux pulmonaires d'isoprostane et de glutathion-S-transférase-pi1 chez les souris non sensibilisées).

Les auteurs concluent que l'exposition aux COV, dont le TXIB, pourrait augmenter la réponse immunitaire allergique en interférant avec la fonction des cellules dendritiques et en induisant un stress oxydatif. L'exposition aux COV est donc considérée comme un facteur de risque de développement de maladies allergiques.

Voie intra-péritonéale

Six rats mâles ont reçu quotidiennement 7 doses **intra-péritonéales** de 25 ou 100 mg/kg pc de TXIB ou TMPD. Ces injections répétées de 100 mg/kg pc de TXIB et de TMPD augmentaient significativement les niveaux de p-Ndase chez les rats mâles, les niveaux de BG-Tase n'étaient pas modifiés. Le plus faible niveau d'induction enzymatique du TMPD suggère que le TXIB est actif, et non son métabolite (Krasavage *et al.*, 1972).

- **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

Chez l'animal, 2 études de dépistage des effets reprotoxiques et une étude de développement prénatale sont disponibles.

Dans une étude combinée de toxicité répétée et de dépistage de toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) (décrite ci-dessus), des rats Sprague-Dawley ont été exposés par

gavage à 0, 30, 150 ou 750 mg/kg pc/j 14 jours avant l'accouplement jusqu'à 30 jours après l'accouplement chez les mâles et jusqu'à PND3 chez les femelles. Aucun effet sur la reproduction (accouplement, fertilité, cycle œstral, fœtus pendant la gestation, petits après la naissance) n'ayant été observé, un NOAEL de 750 mg/kg pc/j pour les effets sur la reproduction a été établi pour les parents et les petits F1 (Japan MHW, 1993, OECD SIDS, 1995 ; Eastman Chemical, 2007 ; CPSC, 2011 et 2014 ; ECHA, 2012 ; ECHA, 2015d).

Dans une autre étude combinée de screening (OCDE 421 avec une évaluation de la motilité des spermatozoïdes), des rats Sprague-Dawley (n= 12/sexe/dose) ont été exposés *via* l'alimentation à 0, 91, 276 ou 905 mg/kg pc/j chez les mâles et 120, 359 ou 1 135 mg/kg pc/j chez les femelles (14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement (1 à 8 jours), la gestation (21-23 jours) et jusqu'à PND4-5) (Eastman Chemical, 2001 citée dans RIVM, 2009 ; US CPSC, 2011 et 2014 ; ECHA, 2012 ; ECHA, 2015d). Une diminution significative du poids corporel moyen, du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire a été mise en évidence chez les parents (2 sexes) à la plus forte dose mais est transitoire. A la plus forte dose, des effets sur la reproduction ont été observés une diminution statistiquement significative de :

- nombre moyen de sites d'implantation et du nombre de corps jaune. Il n'y a pas de répercussion sur les pertes pré et post-implantatoires ou la taille des portées à PND0 ;
- poids moyen des portées à PND0 et 4, effet attribué à une réduction du nombre de petits par portée plutôt qu'à une différence de taille de chaque petit ;
- nombre moyen de petits en vie à PND4.

Une diminution statistiquement significative du compte spermatique moyen absolu dans l'épididyme était observée à toutes les doses. Cependant, quand ce paramètre est normalisé par rapport au poids de l'épididyme, la diminution n'est plus significative. A 91 et 905 mg/kg pc/j, une diminution du compte spermatique testiculaire moyen absolu et/ou relatif était observée. La signification statistique de cet effet n'est pas claire, car il n'y a pas d'effet sur le compte spermatique épидидymaire relatif, la fertilité ou de lésions microscopiques au niveau des testicules. Les auteurs ne considèrent pas ces deux effets comme adverses. Le poids des organes reproducteurs et la motilité des spermatozoïdes n'étaient pas affectés. Selon les auteurs, le NOAEL pour les effets sur la reproduction et le développement était de 276 mg/kg pc/j chez les mâles et de 359 mg/kg pc/j chez les femelles (diminution du nombre de sites d'implantation et du nombre de corps jaune, diminution du poids moyen des portées à PND0 et 4 et du nombre de petits en vie à PND4) (Eastman Chemical, 2001 citée dans RIVM, 2009 ; US CPSC, 2011 ; ECHA, 2012 ; ECHA, 2015d). En 2014, l'US CPSC indique un NOAEL de 905 mg/kg pc/j considérant que

les effets sur le compte spermatique testiculaire et épидидymaire rapportés par les auteurs n'étaient pas des effets adverses (US CPSC, 2014).

Une étude de développement prénatal chez des rats Sprague-Dawley (OCDE 414) a été réalisée (étude industrielle 2015 citée dans ECHA, 2015d). Quatre groupes de rats Sprague-Dawley (n = 25/sexe/dose) ont été exposés *via* l'alimentation de GD0 à GD20 à 0 ; 0,15 ; 0,45 ou 1,50% de TXIB (pureté = 98,95%) (0, 118, 343 ou 1 077 mg/kg/j)⁷⁰. Une diminution du gain de poids corporel et du poids corporel a été observée à la plus forte dose. Aucune observation macroscopique n'a été relevée. Aucun effet néfaste n'a été observé sur le corps jaune, les sites d'implantation, le nombre de fœtus viables ou les résorptions au début/tardives. Tous les fœtus étaient vivants. Une diminution significative du poids des mâles, femelles et le poids fœtal combiné a été observée à la plus forte dose mais ces poids sont dans la plage de valeurs pour les témoins historiques. Les auteurs ont retenu pour la toxicité maternelle, un NOAEL de 343 mg/kg/j.

Aucune malformation externe et viscérale ou modification du développement n'a été notée. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée par rapport au groupe contrôle lorsque l'ensemble des malformations et variations sur le développement a été évalué sur une base proportionnelle. Des malformations squelettiques (inclinaison de l'omoplate) ont été notées chez un fœtus exposé à 0,45% et 4 fœtus (3 portées) exposés à 1,5%. Une proportion significativement plus importante de variations squelettiques (sternèbres n° 5 et/ou 6 non ossifiées) par portée a été notée à la plus forte dose (p <0,05). Une proportion plus élevée de portées présentant une inclinaison des côtes a été notée à la plus forte dose (non statistiquement significative). Cependant, les résultats ont été considérés par les auteurs comme représentant des variations squelettiques plutôt que des malformations en tant que telles. Les auteurs ont considéré un NOAEL pour les effets sur le développement embryonnaire/fœtal de 343 mg/kg/j, sur la base de la diminution du poids moyen des fœtus à la plus forte dose. Une étude de développement prénatal chez une deuxième espèce (rongeur ou lapin) (OCDE 414) a été demandée *via* REACH. Celle-ci devra être transmise à l'ECHA d'ici avril 2014.

- **Effets perturbateurs endocriniens**

Le TXIB n'est pas listé comme perturbateur endocrinien potentiel dans la liste SIN. Le DHI et le BKH n'ont pas classé le TXIB comme perturbateur endocrinien (DG Environnement, 2002 ; DHI, 2007).

L'OFI a réalisé 4 essais CALUX[®] (Chemical Activated Luciferase gene Expression) sur le TXIB : Estrogen Receptor- α -CALUX[®] (ER-CALUX[®]), Androgen Receptor-CALUX[®] (AR-CALUX[®]), Thyroid

⁷⁰ Il est considéré 4,5 mg de TXIB/g de nourriture.

Receptor β -CALUX® et PPAR γ -CALUX®. Aucune activité œstrogénique, androgénique, thyroïdienne ou PPAR γ n'a été détectée (OFI, 2015).

Dans le cadre du programme Tox21, un criblage quantitatif à haut débit (qHTS) sur 10 récepteurs nucléaires humains (AR, E α , FXR, GR, LXR β , PPAR γ , PPAR δ , RXR α , TR β et VDR) a été réalisé. Le TXIB pourrait être un antagoniste du récepteur thyroïdien TR β (antagoniste : 1 étude positive, 1 négative ; agoniste : 3 études négatives et une non concluante, un agoniste du récepteur aux œstrogènes α (agoniste : 3 études positives, 3 non concluantes, 1 négative, antagoniste : 2 études non concluantes et 5 négatives) et un antagoniste du récepteur PPAR γ (1 étude positive) (PubChem).

- **Génotoxicité**

Eastman Chemical (2007) a rapporté 3 essais de génotoxicité négatifs :

- Le TXIB n'induit pas de mutations réverses chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* avec ou sans activation métabolique (US CPCS, 2011 ; ECHA, 2015d) ;
- Aucune augmentation de mutations directes au niveau du locus hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) avec ou sans activation métabolique (US CPCS, 2011 ; ECHA, 2015d) ;
- Le TXIB n'induit pas d'aberrations chromosomiques sur des cellules CHO avec ou sans activation métabolique (US CPCS, 2011 ; ECHA, 2015d).

La génotoxicité du TXIB a été examinée dans un autre essai de mutation reverse sur bactérie et un test d'aberration chromosomique sur des cellules de poumons en culture de hamster chinois (CHL/IU) (Japan MHW, 1993 cités dans US CPCS, 2011 et OECD SIDS, 1995). Le TXIB (pureté 99,7%) n'est pas mutagène dans plusieurs souches de *S. typhimurium* (TA100, TA98, TA1535, TA1537) ou *E. coli* WP2 uvrA à 0 – 312,5 – 625 – 1 250 – 2 500 ou 5 000 μ g/plaque avec ou sans activation métabolique. Aucune aberration chromosomique (structure ou nombre) n'était induite dans les cellules CHL/IU suite à un traitement court terme avec activation métabolique à 0 – 1,3 mg/mL et sans activation à 0 – 0,018 mg/mL. Les cellules subissant un traitement continu sans activation métabolique ne montraient pas d'aberration chromosomique à 0 – 0,04 mg/mL (US CPCS, 2011, OECD SIDS, 1995).

Ainsi, le TXIB n'est pas mutagène *in vitro*. Aucune donnée de génotoxicité *in vivo* n'est disponible.

- **Cancérogénicité**

Non documenté (ECHA, 2012 ; US CPCS, 2011).

Annexe 15 : Durée de mise en bouche

Plusieurs études ont été publiées afin de renseigner le phénomène de mise en bouche chez les enfants de 0 jusqu'à 3 ans. Ces études ont été conduites par observation directe des enfants pendant des durées définies par les parents ou des observateurs et indirecte à partir de vidéo.

Une importante variabilité des résultats est observée suivant l'étude. Celle-ci s'explique notamment par l'hétérogénéité des types d'« objets » étudiés, la répartition de classes d'âge ainsi que de la méthode d'estimation du temps de mise en bouche : certaines études analysent la fréquence d'occurrence associée à une durée (pouvant correspondre au temps d'éveil de l'enfant ou au temps passé en contact d'un jouet) et d'autres estiment directement la durée d'exposition. De plus, le contact objet-bouche chez l'enfant est fréquent et irrégulier rendant ainsi la représentativité des résultats difficiles, quelle que soit la méthode utilisée (CEN, 2015).

Groot *et al.* (1998) ont mené une étude au cours de laquelle la durée de mise en bouche chez 42 enfants a été évaluée. Les résultats se fondent sur une observation des enfants par les parents, réalisée durant 10 minutes de 15 minutes par jour pendant 2 jours. Le temps de mise en bouche de vêtements ou de peluche, pendant la nuit n'a pas été pris en compte. L'étude de Groot *et al.* (1998) a été utilisée pour déterminer le temps de mise en bouche par défaut dans le document guide du RIVM de 2002 sur l'estimation de l'exposition des enfants *via* les jouets. La valeur retenue correspond au 75^{ème} percentile auquel est appliqué notamment un facteur de 1,5 pour prendre en compte l'exposition pendant la nuit.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de l'estimation des durées de mise en bouche de jouets en plastique pour les enfants de 0 à 36 mois.

Tableau 81 : Durée de mise en bouche (min/jour) (Groot *et al.*, 1998 ; RIVM, 2002)

| Age (mois) | Durée de mise en bouche moyenne (min/j) (écart type) – Groot <i>et al.</i> (1998) | Durée de mise en bouche par défaut définie dans RIVM (2002) à partir des données de Groot <i>et al.</i> (1998) | |
|------------|---|--|---------------|
| | Jouets en plastique hors sucette et anneaux de dentition – autres jouets (ex : peluche, livre enfant) | Jouets destinés à la mise en bouche | Autres jouets |
| 3 - 6 | 11,3 (10,0) | 11 | 27 |
| 6 - 12 | 22,1 (28,5) | 21 | 63 |
| 12-18 | 3,6 (3,5) | 0 | 9 |
| 18-36 | 1,1 (1.2) | 0 | 3 |

Le rapport de l'ECHA (2013) portant sur l'ERS du DINP et du DIDP compare 3 principales études afin de dériver un pire-cas raisonnable pour l'estimation du temps de mise en bouche de jouets en plastique. Il s'appuie sur les études de Juberg *et al.* (2001) ; Greene (2002), Smith and Norris (2002) pour estimer à 120 min/j la valeur de pire-cas réaliste.

Juberg *et al.* (2001) ont, en effet, publié des données sur le temps de mise en bouche chez 385 enfants de 0 à 36 mois. Les résultats de cette étude ont été obtenus à partir d'observations

parentales. Le temps de mise en bouche maximum observé pour objet et doigt confondus hors sucette était supérieur à 300 minutes/jour (soit 5 heures).

Pour les enfants de 0 à 18 mois (n=107) la moyenne observée était de 17 min/jour pour les jouets en plastique. Pour les enfants de 19 à 36 mois la moyenne observée était de 2 min/jour. A noter que le RIVM (2002) a comparé les données de Groot *et al.* (1998) et de Juberg *et al.* (2001) et estimé les résultats comme étant similaires à l'exception des données portant sur les « sucettes » pour lesquelles les données de Juberg *et al.* (2001) étaient plus élevées. La valeur maximum observée pour la classe d'âge 4-21 mois était supérieur à 300 minutes. Le rapport de l'ECHA (2013) précise que les données de Juberg *et al.* (2001) ont été utilisées pour estimer la limite supérieure plausible pour la mise en bouche de jouets dans le cadre de l'évaluation des risques liés au DINP. Dans cette étude réalisée par l'US CPSC en (2001), la durée de mise en bouche a été estimée à 3 heures par jour.

Les durées de mise en bouche selon Juberg *et al.* (2001) sont présentées dans le tableau ci-dessous pour les jouets en plastiques.

Tableau 82 : Durée de mise en bouche (min/jour) (Juberg *et al.*, 2001)

| Ages (mois) | | Durée de mise en bouche (min/jour) | | | | |
|-------------|-----|------------------------------------|--|-------------|------------------------------------|----------|
| | | Jouets en plastique | | Ages (mois) | Hors sucettes – incluant les « 0 » | |
| 0-18 | Moy | 17 | | 4-21 | Moy | 36 (±48) |
| 19-36 | Moy | 2 | | | Max | > 300 |

Moy : moyenne ; Max : maximum ; les données moyennes incluent les valeurs à 0

Smith and Norris (2003) ont également étudié les durées de mise en bouche pour 236 enfants de 1 à 5 ans fondées sur des observations parentales enregistrées sur des vidéos. Les enfants ont été observés durant 5 heures soit 20 périodes d'observations de 15 minutes. En excluant les sucettes et les doigts, le temps de mise en bouche est estimé à 63 min/jour pour un enfant de 6 à 9 mois. Les auteurs ont observé que 50% des objets mis en bouche sont des objets en plastique. Les résultats pour les jouets en plastiques sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 83 : Durée de mise en bouche (min/jour) (Smith et Norris, 2002)

| Ages | Jouets en plastique | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Moyenne en (min/jour) | Maximum en (min/jour) |
| 1-3 mois | 0,2 | 1 |
| 3-6 mois | 28,3 | 155 |
| 6-9 mois | 39,2 | 227 |
| 9-12 mois | 23,1 | 64 |
| 12-15 mois | 15,3 | 44 |
| 15-18 mois | 16,6 | 58 |
| 18-21 mois | 11,1 | 33 |
| 21-24 mois | 15,8 | 102 |
| 2 ans | 12,4 | 126 |
| 3 ans | 11,6 | 95 |

L'US Consumer Product Safety Commission (US CPSC) (Greene, 2002) a mené une étude entre 1999 et 2001 afin d'évaluer le temps de mise en bouche cumulé par jour pour 169 enfants de 0 à 3 ans. Pour 109 enfants, les observations ont été réalisées par des observateurs entraînés lors de 4 périodes filmées de 15 minutes. Par la suite, ces observateurs ont évalué le comportement des 169 enfants pendant 4 heures (2 heures par jour). Dans cette étude, la durée de mise en bouche a été calculée en multipliant la durée de mise en bouche horaire (min/h) par le temps d'exposition journalier (h/j). Ce dernier correspond au temps passé en dehors des repas et lorsque l'enfant est éveillé, selon Babich *et al.* (2004), pour un enfant de 3 mois à 36 mois le temps d'exposition journalier est estimé à 10h selon le modèle de calcul : $T_{\text{day}}=9.46+0.0375 \times \text{Age}$. Le temps moyen de mise en bouche est compris entre 5,3 et 10,5 minutes par heure et les valeurs les plus élevées ont été observées pour les enfants de moins de 1 an. Parmi les objets mis en bouche, les sucettes représentent la majorité soit 1 objet sur 3. Les résultats des estimations de durée de mise en bouche sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 84 : Durée en de mise en bouche (min/jour) (Greene, 2002 ; Babich *et al.*, 2004)

| Age (mois) | Min/jour | Jouet en plastique souple | Objet en plastique souple | Tout objet hors sucettes |
|------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 3-11 | Moyenne | 1,3 | 4,5 | 71,4 |
| | Médiane | 0 | 0,12 | 68,8 |
| | 95^{ème} percentile | 6,9 | 18,3 | 130,9 |
| 12-23 | Moyenne | 1,8 | 2,7 | 46,9 |
| | Médiane | 0,1 | 0,7 | 35,6 |
| | 95^{ème} percentile | 9,2 | 10,9 | 127,7 |
| 24-36 | Moyenne | 0,7 | 2,0 | 34,9 |
| | Médiane | 0 | 0,2 | 22,6 |
| | 95^{ème} percentile | 2,2 | 12,7 | 128,3 |

Enfin, une étude du CEN (CEN, 2015) portant sur le phénomène de mise en bouche présente les résultats de mesure de durées et de fréquence de mise en bouche de jouets chez 245 enfants de 0 à 36 mois. L'étude a été réalisée en France, en Espagne et en Allemagne. Deux méthodes complémentaires ont été utilisées pour recueillir des données : des sessions d'enregistrement de vidéo combinées à l'observation des parents dans un environnement naturel. Au total, les durées d'observation étaient de 600 minutes pour les sessions d'enregistrement vidéo et 126 minutes pour les sessions d'observations parentales (7 sessions de 18 minutes). *In fine*, 511,8 heures d'observations ont été renseignées pour l'ensemble des enfants. Les résultats de cette étude portaient sur la fréquence de mise en bouche des jouets à la bouche, sur le rapport de temps passé à porter un objet à la bouche par rapport au temps total d'observation et sur la durée de contact. Les résultats ont montré que les enfants de 0 à 3 ans portaient en moyenne un jouet à la bouche 26 fois par heure soit pendant 30 minutes par jour en moyenne. Les enfants âgés de 0-12 mois passaient en moyenne 244 min/j à mettre un jouet à la bouche; tandis que les enfants de 13 à 36 mois portaient à la bouche des jouets pendant 89 min/jour en moyenne. L'étude propose deux approches pour estimer la durée de mise en bouche :

- SCENARIO 1: prise en compte du temps d'éveil hors repas
- SCENARIO 2 : prise en compte du temps passé en contact avec un/des jouets.

Le scénario 2 a été jugé plus pertinent pour le calcul des durées de mise en bouche dans le cadre de la saisine, les auteurs précisent, en effet, que ce scénario se focalise d'avantage sur la mise en bouche de jouet tandis que le scénario 1 se focalise sur la mise en bouche d'objet en général ainsi que la mise bouche des doigts et mains, or ces derniers ne sont pas considérés dans le cadre de l'expertise.

Les résultats de cette étude montrent des données supérieures aux résultats obtenus dans les études présentées précédemment, par exemple le maximum observé selon le scénario 2 est de plus de 400 min/jour tandis que pour Norris et Smith (2002), le maximum était de 227 min/jour (soit 3:47).

Le rapport du CEN (2015) présente les résultats des rapports de temps passé à porter un objet à la bouche par rapport au temps total d'observation et le temps passé au contact d'un jouet selon les travaux du CEN (CEN, 2015).

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de l'ensemble des études disponibles sur le sujet :

Tableau 85 : Récapitulatif des données moyennes de mise en bouche (min/jour)

| Classe d'âge (mois) | Jouets en plastique | Jouets en plastique incluant les « 0 » | Hors sucettes – incluant les « 0 » | Jouets en plastique hors sucette et anneaux de dentition | Jouets destinés à la mise en bouche | Autres jouets | Jouet en plastique |
|---------------------|-----------------------|--|------------------------------------|--|-------------------------------------|---------------|--------------------|
| 1-3 | 0,2 | 17 | 36 | 11,3 | 11 | 27 | 244 |
| 3-6 | 28,3 | | | | | | |
| 6-9 | 39,2 | | | | | | |
| 9-12 | 23,1 | | | | | | |
| 12-15 | 15,3 | | | | | | |
| 15-18 | 16,6 | 2 | | 3,6 | 0 | 9 | 89 |
| 18-21 | 11,1 | | | | | | |
| 21-24 | 15,8 | | | | | | |
| 2 ans | 12,4 | | | | | | |
| 3 ans | 11,6 | | | | | | |
| Source | Smith et Norris, 2002 | Juberg et al., 2001 | Juberg et al., 2001 | Groot et al. (1998) | RIVM (2002) | RIVM (2002) | CEN (2015) |

Dans un premier temps, l'analyse des données disponibles pour ce paramètre confirme que la fréquence d'exposition pour les enfants de 0 à 36 mois peut être considérée comme quotidienne.

Concernant le choix des données, l'étude européenne du CEN (2015) a été retenue, elle apparaît comme une étude solide de par le nombre d'enfants observés et la qualité des observations. L'étude présente une distribution précise des données de temps de mise en bouche par rapport au temps passé en contact d'un jouet. L'étude du CEN montre des résultats maximum de temps de

mise en bouche très supérieurs aux autres études, mais les auteurs précisent que le temps moyen de mise en bouche est comparable aux données de Juberg *et al.* (2001) tout âge et objet confondus.

Cette étude est robuste (un grand nombre d'enfants observés et une bonne qualité des observations) et le temps de mise en bouche rapporté au temps de contact d'un jouet est précisé. Un maximum de temps de mise en bouche très supérieurs aux autres études est observé, mais les auteurs précisent que le temps moyen de mise en bouche est comparable aux données de Juberg *et al.* (2001) tout âge et objet confondus. Les valeurs nulle correspondant à l'absence de phénomène de mis en bouche sont prises en compte. Ce phénomène a été aussi mis en évidence dans les études de Greene (2002) et de Juberg *et al.* (2001).

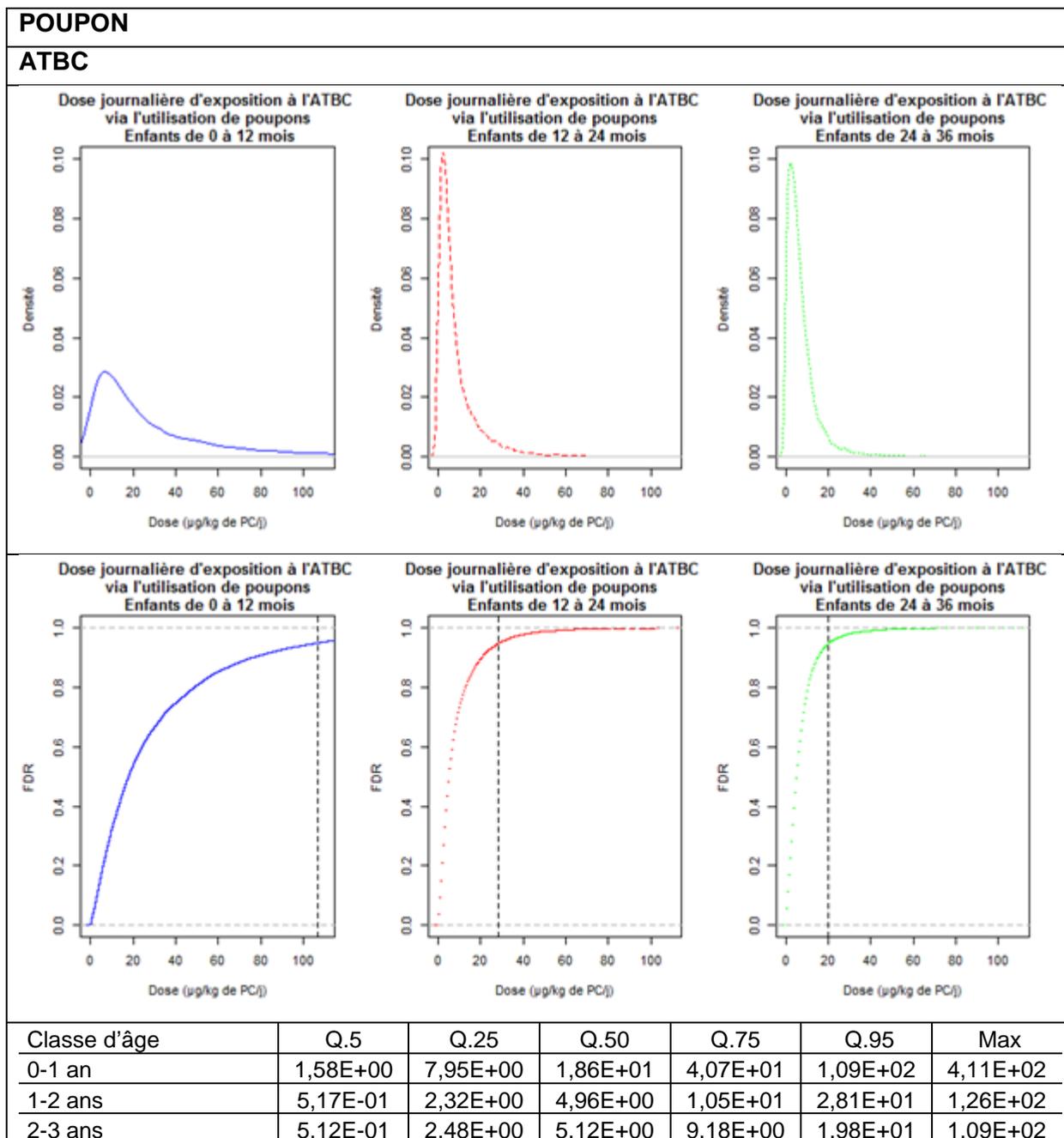
Les études menées sur l'observation du temps de mise en bouche des jouets chez les enfants de 0 à 3 ans mettent en évidence l'existence de ce phénomène dès le premier mois de la vie, cependant les durées de mise en bouche estimées ou observées sont variables d'une étude à l'autre, notamment pour les enfants de moins de 3 mois qui notaient également que 35 enfants de 0 à 18 mois (soit 33%) ne mettaient pas d'objet à la bouche. Entre 19 et 36 mois, 79 enfants ne mettaient pas d'objet à la bouche (72%).

Tableau 86 : Comportement de mise en bouche (%) (Greene, 2002)

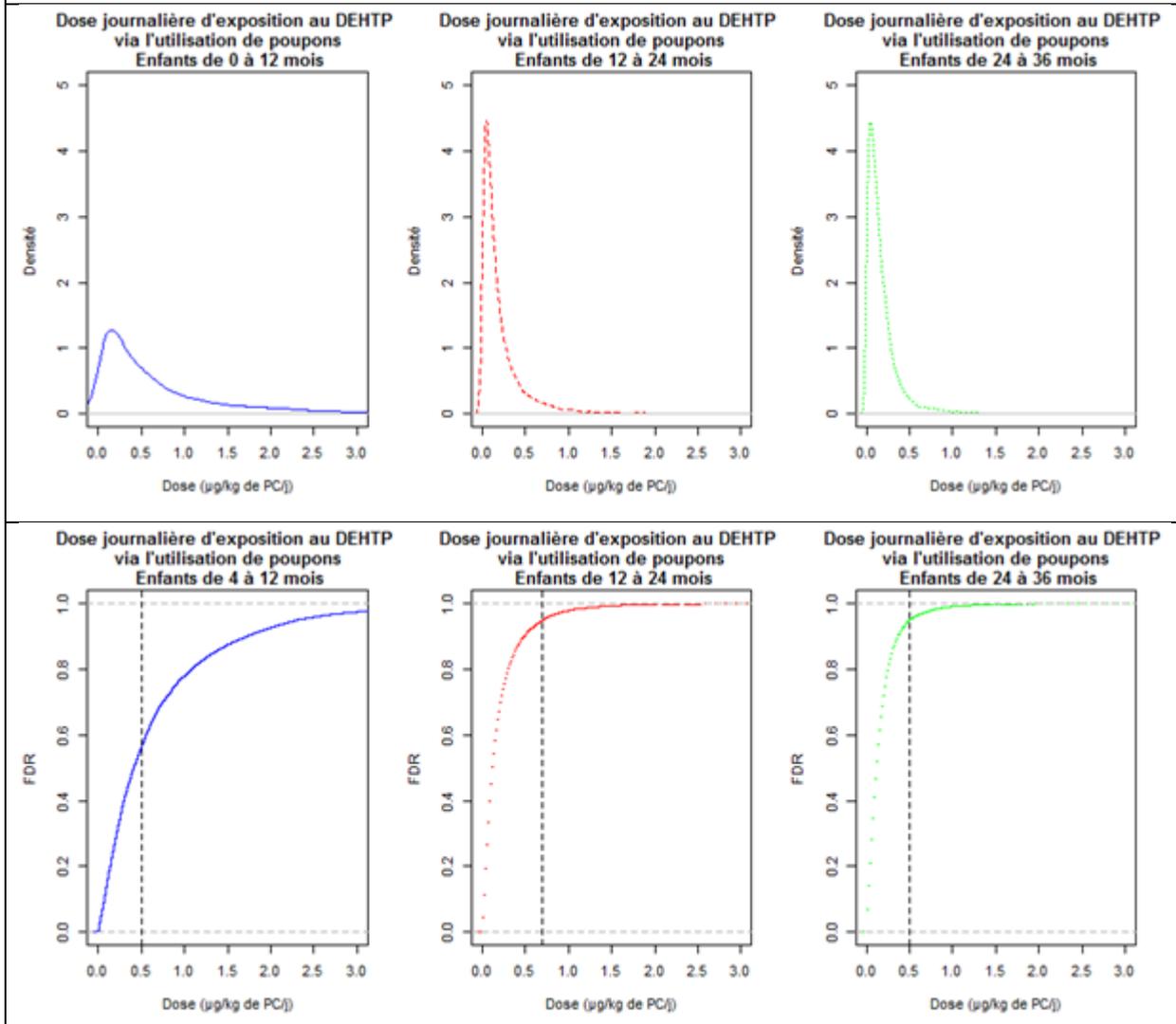
| Catégorie | Classe d'âge en mois | | | |
|---------------------------|----------------------|-------|--------|---------|
| | Tout âge | 3 -12 | 12- 24 | 24 - 36 |
| Jouet en plastique souple | 50 | 43 | 58 | 47 |
| Objet en plastique souple | 80 | 78 | 88 | 73 |

Annexe 16 : Résultats des calculs de DJE pour les poupons et jeux de bain

Résultats de la DJE exprimées sous la forme d'histogrammes de densité de fréquence, de fonction de répartition et de tableaux de percentiles en µg/kg pc/j selon la catégorie de jouet - POUPON - 3 classes d'âge

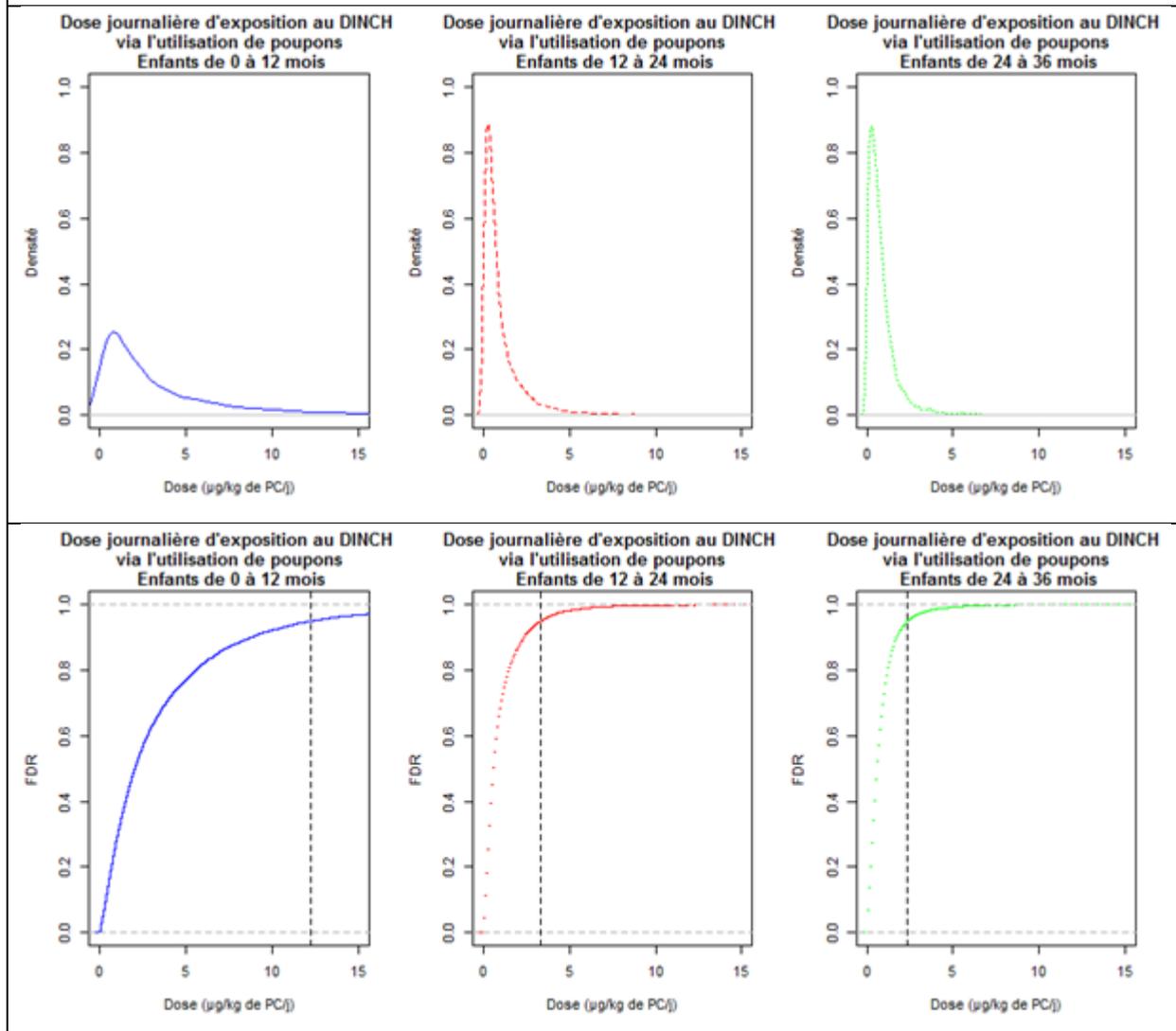


DEHTP

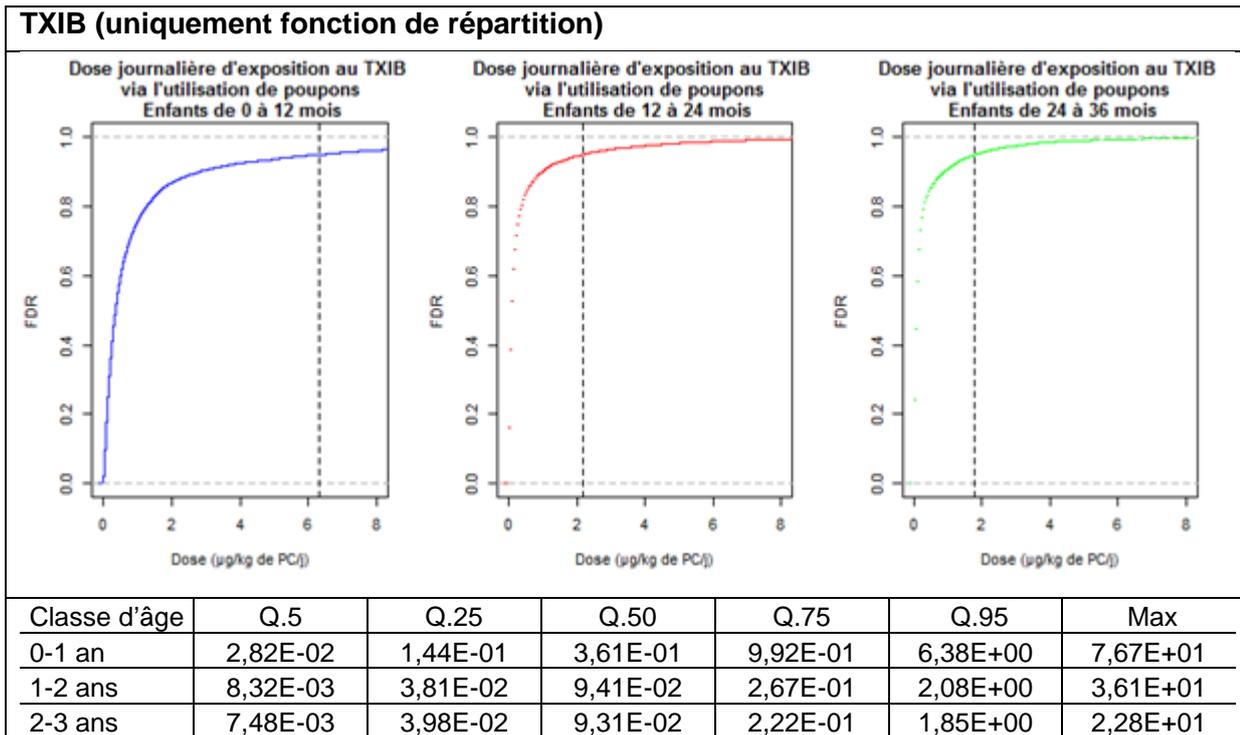


| Classe d'âge | Q.25 | Q.50 | Q.75 | Q.95 | Max |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 0-1 an | 1,83E-01 | 4,26E-01 | 9,02E-01 | 2,33E+00 | 7,32E+00 |
| 1-2 ans | 5,16E-02 | 1,13E-01 | 2,43E-01 | 6,98E-01 | 3,59E+00 |
| 2-3 ans | 5,50E-02 | 1,16E-01 | 2,17E-01 | 4,90E-01 | 2,31E+00 |

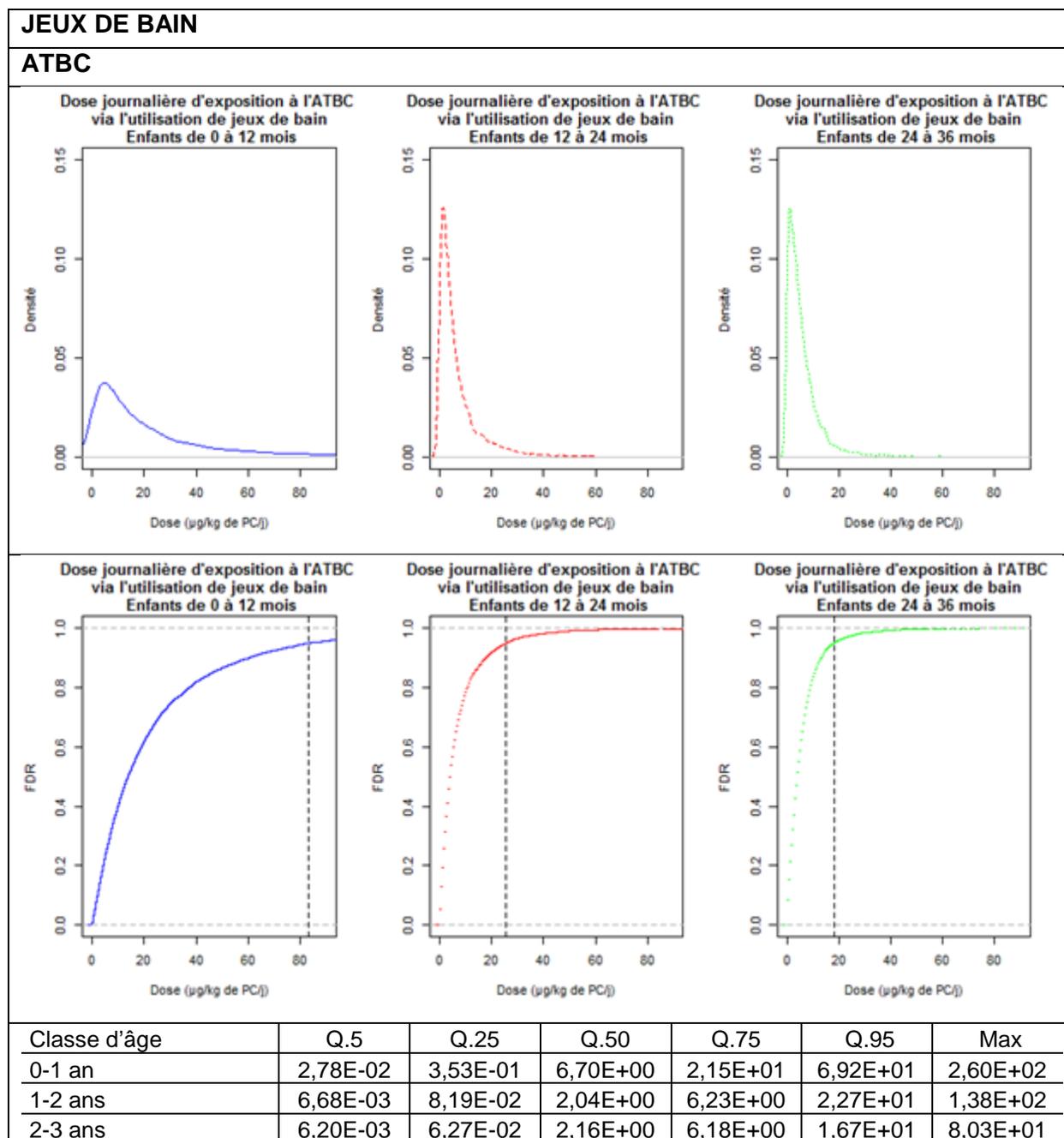
DINCH

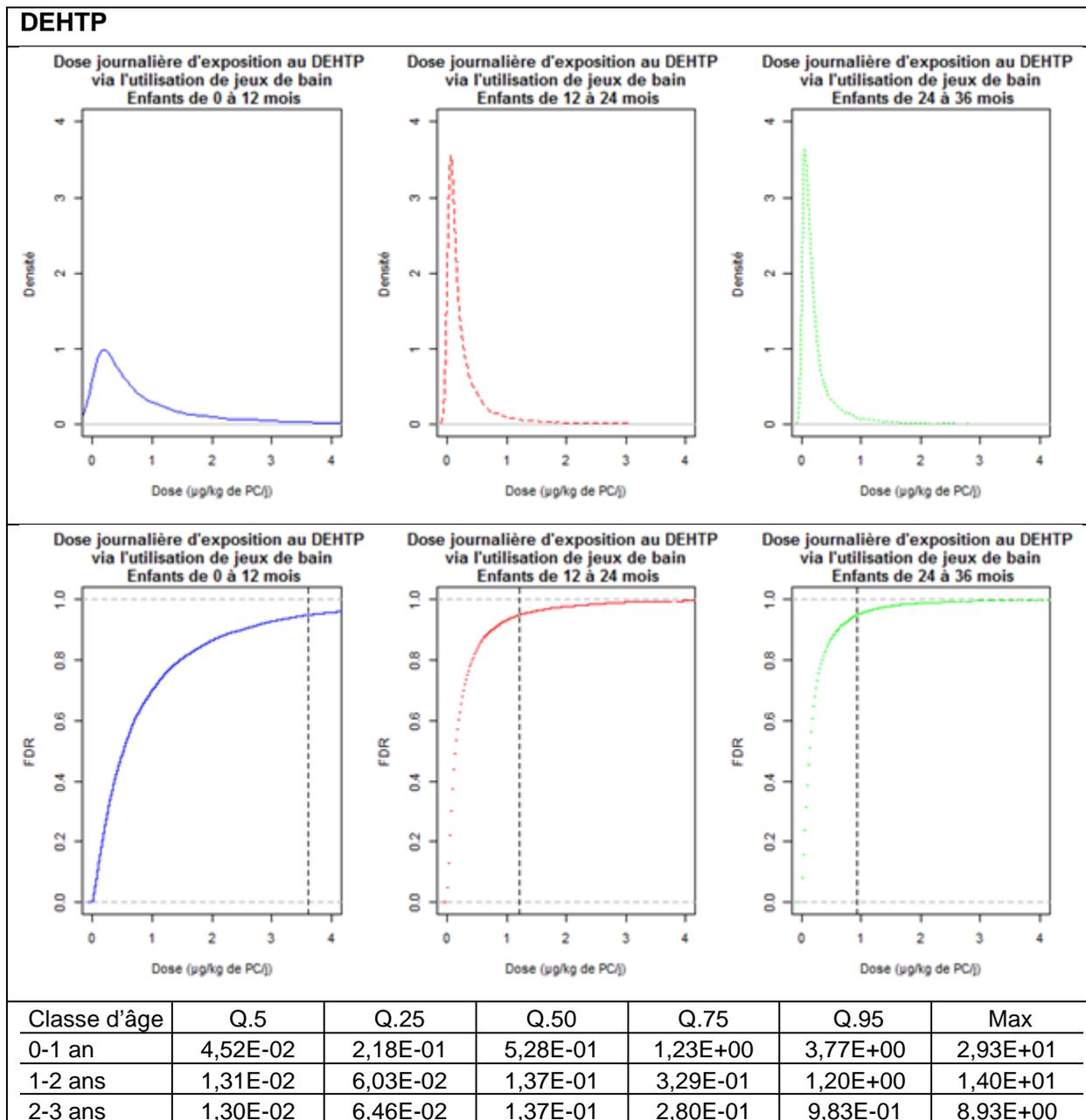


| Classe d'âge | Q.5 | Q.25 | Q.50 | Q.75 | Q.95 | Max |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 0-1 an | 1,76E-01 | 8,95E-01 | 2,13E+00 | 4,67E+00 | 1,25E+01 | 5,23E+01 |
| 1-2 ans | 5,86E-02 | 2,63E-01 | 5,63E-01 | 1,21E+00 | 3,26E+00 | 1,60E+01 |
| 2-3 ans | 5,81E-02 | 2,78E-01 | 5,84E-01 | 1,06E+00 | 2,30E+00 | 1,39E+01 |

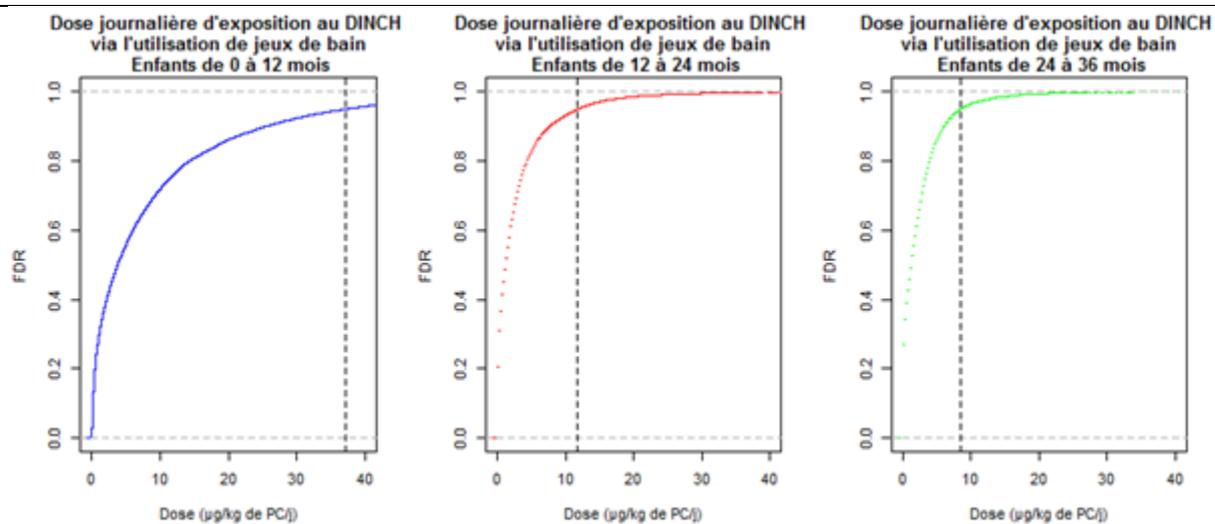
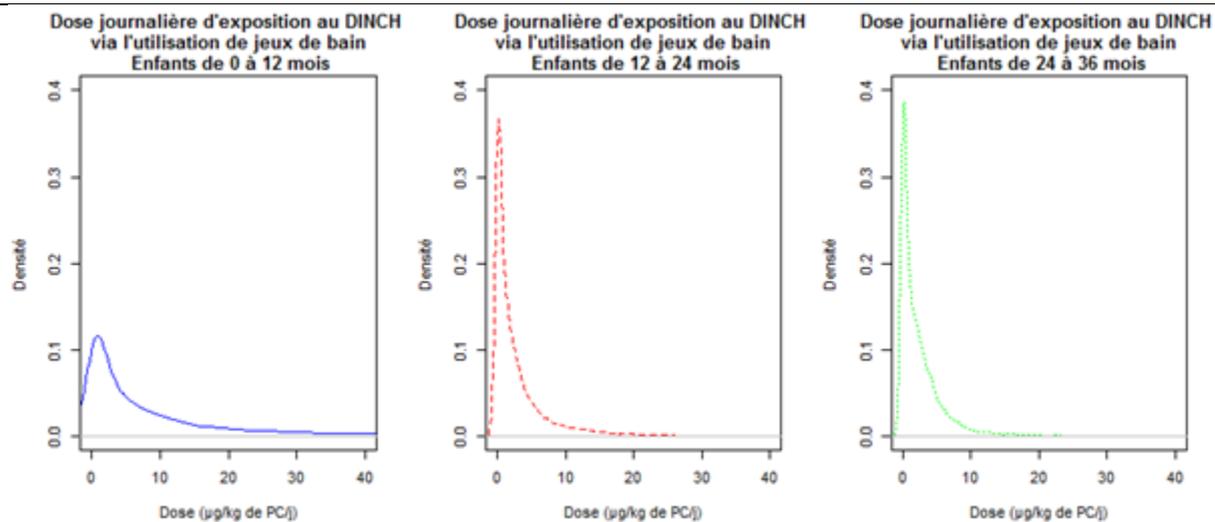


Résultats de la DJE exprimées sous la forme d'histogrammes de densité de fréquence, de fonction de répartition et de tableaux de percentiles en µg/kg pc/j selon la catégorie de jouet – JEUX DE BAIN - 3 classes d'âge

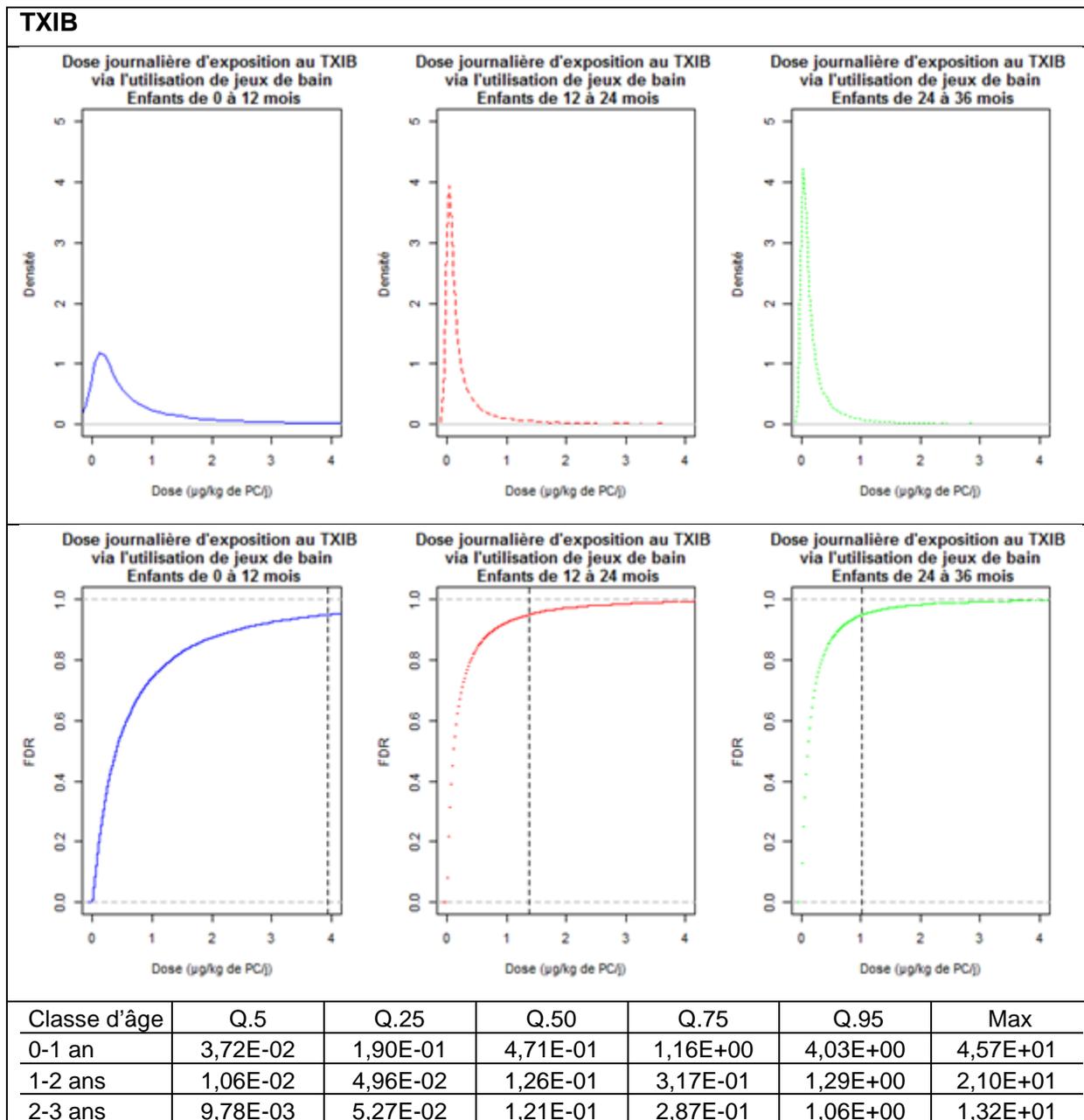


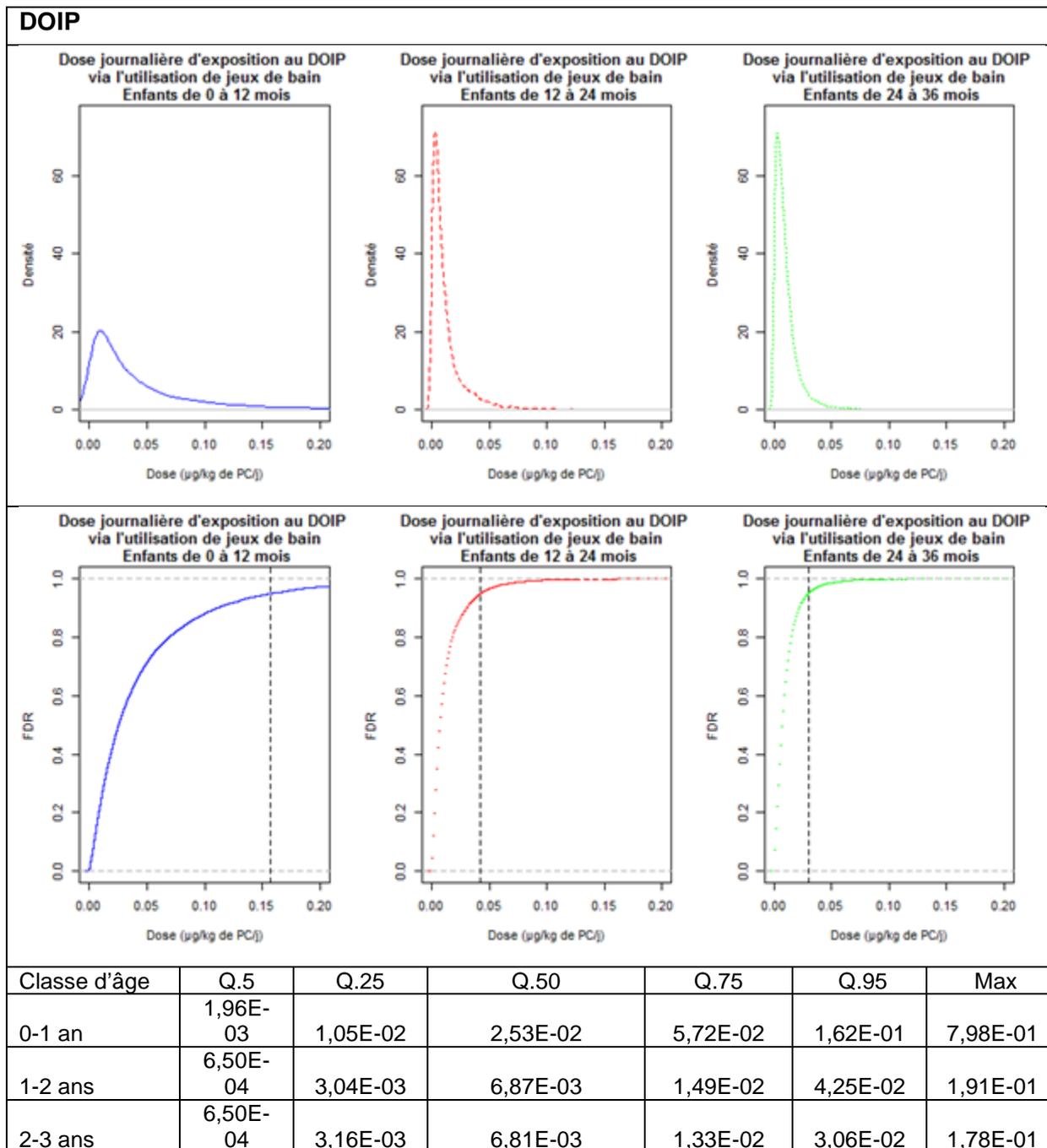


DINCH



| Classe d'âge | Q.5 | Q.25 | Q.50 | Q.75 | Q.95 | Max |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 0-1 an | 9,81E-02 | 7,35E-01 | 3,95E+00 | 1,16E+01 | 3,64E+01 | 1,31E+02 |
| 1-2 ans | 2,28E-02 | 1,87E-01 | 1,19E+00 | 3,36E+00 | 1,18E+01 | 6,50E+01 |
| 2-3 ans | 2,04E-02 | 1,61E-01 | 1,26E+00 | 3,34E+00 | 8,49E+00 | 4,01E+01 |





Annexe 17 : Suivi des actualisations du rapport

| Date | Version | Page | Description de la modification |
|---------|---------|------|--|
| 03/2016 | 01 | | Première version validée |
| 08/2016 | 02 | 29 | Correction dans le dernier paragraphe : « <i>ces directives seront applicables en mai et novembre 2017</i> » au lieu de « <i>sont applicables depuis le 14 décembre 2015 et les Etats membres ont jusqu'au 24 mai 2017 pour les mettre en application</i> ». |
| | | 31 | La phrase suivante « <i>Cette norme française, dont la dernière version date du 12 Juillet 2013, a également été adoptée par le CEN (Comité Européen de Normalisation).</i> » a été modifiée comme suit « <i>Cette norme européenne adoptée par le CEN (Comité Européen de Normalisation), a été publiée en français le 12 juillet 2013 et est reprise au catalogue de l'Afnor.</i> » |
| | | 33 | Une précision est apportée sur la classification des jouets |
| | | 35 | La phrase suivante « <i>Afin de déterminer l'âge auquel un jouet est destiné à un enfant, le fabricant doit se référer au rapport du CEN n° 14379 sur la classification des jouets ...</i> » a été modifiée comme suit « <i>Afin de déterminer l'âge auquel un jouet est destiné à un enfant, le fabricant peut se référer au rapport du CEN n° 14379 sur la classification des jouets ...</i> ». |
| | | 148 | <p>Suite à la réunion de restitution organisée en juin 2016, la recommandation indiquant « <i>d'augmenter les contrôles au niveau de la filière du jouet afin d'éviter la présence sur le marché français de jouets non conformes à la réglementation</i> » a été modifiée comme suit : « <i>le CES rappelle l'utilité des contrôles au niveau de la filière du jouet afin d'éviter la présence sur le marché français de jouets non conformes à la réglementation et recommande de maintenir a minima une telle pression de contrôle.</i> »</p> <p>La recommandation indiquant « <i>d'intégrer dans la Directive « Jouets » ou dans les normes NF 71 l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans.</i> » a été modifiée comme suit : « <i>Le CES recommande d'intégrer, en particulier dans la Directive « Jouets », l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. Les normes de la</i></p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <i>série NF EN 71 devront prévoir l'obligation de réaliser des essais de migration dans un simulant de salive avant la mise sur le marché des jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans. »</i> |
|--|--|--|--|

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
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)