

Maisons-Alfort, le 14 novembre 2012

Le directeur général

AVIS

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

relatif à l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence chronique par ingestion pour le
phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP)
(CAS 117-81-7)

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) constitue une des missions pérennes de l'agence qui s'appuie sur l'expérience antérieure de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Des travaux méthodologiques ont ainsi été conduits depuis plusieurs années, notamment en application du Plan National Santé Environnement (PNSE) 1 (2004-2008), du PNSE 2 (2009-2013) et du Plan Cancer (2003-2007), et a abouti à la rédaction de plusieurs guides méthodologiques pour la production de VTR pour des substances chimiques fondées sur des effets reprotoxiques d'une part et des effets cancérogènes d'autre part.

Cette démarche a ensuite été étendue au domaine des substances chimiques cancérogènes qui a abouti à l'élaboration d'une méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérogènes en 2007. Une phase pilote a été organisée afin de s'assurer de la mise en pratique de la méthode de construction proposée. Le benzène, le cadmium, l'éthanol, le naphtalène et la chlorure de vinyle ont été sélectionnés comme substances d'étude dans le cadre de cette phase pilote. Le présent avis est relatif à la VTR du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP).

Une VTR est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances.

On parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets

néfastes pour cet organisme. Les VTR à seuil s'expriment généralement comme des doses ou concentrations journalières admissibles ou tolérables (Doses Journalières Admissibles : DJA, Dose Journalière Tolérable : DJT, Acceptable Daily Intake : ADI, Tolerable Daily Intake : TDI, Concentration Admissible dans l'Air : CAA, Tolerable Concentration in Air : TCA, etc.), ou des doses ou concentrations de référence (Reference Dose : RfD ou Reference Concentration : RfC). Les VTR sans seuil d'effet s'expriment généralement comme des excès de risque unitaire (Excès de Risque Unitaire : ERU, Drinking Water Unit Risk : DWUR, Inhalation Unit Risk : IUR, Reference Concentration : CR, etc.).

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

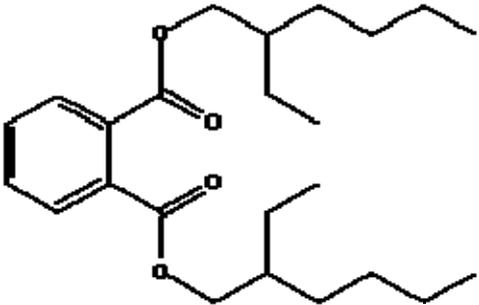
- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose-réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la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

L'élaboration des VTR¹ suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) fait partie de la famille des phtalates. Les phtalates ont principalement des applications comme plastifiants pour les matières plastiques et les polymères, en particulier les polymères du chlorure de vinyle, de l'acétate de vinyle et de la cellulose.

Le DEHP est ou a été évalué dans différents travaux d'expertises de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), notamment dans le cadre de l'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI), de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et de l'évaluation des risques des substances reprotoxiques de catégorie 2B et /ou suspectées d'être des perturbateurs endocriniens.

Identification du DEHP

Numéro CAS, EINEICS, etc.	CAS : 117-81-7 EINECS : 204-211-0 INDEX : 607-317-00-9
Nom	Phtalate de bis(2-éthylhexyle)
Synonymes	Phtalate de di(2-éthylhexyle) Phtalate de di-sec-octyle DEHP DOP
Formule brute	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Formule développée	

¹ Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances chimiques cancérigènes, édition scientifique Anses, Mars 2010

Réglementation

Le règlement 12172/2008, dit CLP et relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage, classe le DEHP en tant que toxique pour la reproduction de catégorie 1B (Phrases de sécurité : 53 – 45 ; Danger identifié : T).

Dans le cadre du règlement REACH n°1907/2006, l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) a proposé l'inscription du DEHP parmi la liste des substances à inclure à l'annexe XIV pour les procédures d'autorisation². Un dossier de restriction a ainsi été déposé en 2011.

Par ailleurs, le DEHP est soumis à une interdiction d'usage (0,1 %) dans les jouets et articles de puériculture, dans les produits cosmétiques et dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires.

Le DEHP est évalué dans différents travaux d'expertises de l'Anses, notamment dans le cadre de l'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) et de l'évaluation des risques des substances reprotoxiques de catégorie 2B et /ou suspectées d'être des perturbateurs endocriniens. Ces travaux sont réalisés sous l'égide respectivement du comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » et du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » l'élaboration d'une VTR orale pour le DEHP.

Pour ce travail, les travaux d'expertise du groupe de travail (GT) « VGAI II », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », relatifs à la démarche de construction de valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI) et valeur guide de poussières intérieures (VGPI) pour le DEHP ont été valorisés. Ces travaux ont aussi été présentés pour commentaires au GT « Valeurs Toxicologiques de Référence » le 19 novembre 2010.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 15 septembre 2011, le 31 mai, le 28 juin et le 20 septembre 2012.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

² Le dispositif d'autorisation vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé ou l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Recueil des données toxicologiques

Toxicocinétique

Après administration orale, le DEHP est rapidement hydrolysé en métabolite monoéthyl (MEHP) par des hydrolases et estérases digestives. En conséquence, l'absorption se produit sans doute essentiellement sous forme hydrolysée. La biodisponibilité du DEHP est variable selon les espèces animales et le stade physiologique.

La distribution tissulaire est large (foie, reins, testicules, etc) sans accumulation tissulaire préférentielle. Les sites de biotransformation sont nombreux. Outre le tube digestif, le pancréas, les poumons, la peau, le tissu adipeux et les reins sont des sites de localisation des lipases. Des oxydations microsomales suivies d'une conjugaison participent également à la formation d'une vingtaine de métabolites (alcools, acide etc.) parmi lesquels certains ont été proposés dans le cadre du suivi d'exposition.

L'élimination se produit par voie urinaire et fécale. Une excrétion dans le lait maternel et une distribution placentaire (détection dans les tissus fœtaux) ont également été rapportées. Les voies et vitesses d'élimination varient en fonction des niveaux de doses.

Des modèles PBPK ont été publiés pour l'ingestion de DEHP chez l'Homme et le rat mais leur utilisation au cours de cette expertise n'a pas donné des résultats assez fiables en vue de construire une VTR.

Effets sur la santé

D'une manière générale, les données épidémiologiques humaines relatives aux DEHP présentent des limites liées notamment à l'estimation des expositions (pas de mesure directe de DEHP mais estimation indirecte via l'usage de matériaux plastiques, co-expositions importantes en milieu professionnel, etc...), ou à d'autres faiblesses des études (non prise en compte des facteurs de confusion, faibles effectifs étudiés...). Ceci limite la portée des conclusions de ces études et surtout rend difficile l'identification d'un lien causal entre un niveau d'exposition au DEHP et un effet sanitaire.

Les nombreuses études animales sont convergentes, notamment concernant les effets sur la reproduction. Il est à noter que, même pour ces études, certains biais expérimentaux peuvent exister, rendant plus délicate l'interprétation des études. En particulier une contamination par les phtalates du matériel de laboratoire peut biaiser la mesure des expositions.

Effets non cancérogènes

Toxicité aiguë

Chez l'Homme et l'animal, il n'y a pas de toxicité aiguë observée par ingestion de DEHP.

Toxicité subchronique et chronique autre que reprotoxique

Chez l'Homme, les données sont peu nombreuses et non concluantes.
Chez l'animal, les organes affectés par une exposition orale au DEHP sont principalement le foie, les reins, et dans une moindre mesure le système nerveux.

Au niveau hépatique, l'exposition au DEHP entraîne une hyperplasie (premier effet observé chez le rat). Chez les rongeurs, l'ingestion chronique de DEHP entraîne également des nécroses, des infiltrations lipidiques, des spongioses hépatiques ainsi que des lésions néoplasiques.

Au niveau rénal, une augmentation du poids du rein et une minéralisation des papilles rénales sont essentiellement observées après des expositions chroniques au DEHP par voie orale chez le rat, la souris et le lapin. Chez le singe, en revanche une diminution du poids relatif des reins est observée chez la femelle.

Reprotoxicité

Chez l'homme, plusieurs études épidémiologiques ont mis en avant une relation entre l'exposition au DEHP (estimée par la concentration en métabolites urinaires ou sanguins) et l'apparition de troubles de la fonction testiculaire. En particulier, il a été montré une diminution de la concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat, une association négative entre la concentration en MEHP urinaire et la vélocité des spermatozoïdes, et une corrélation entre l'excrétion des métabolites du DEHP et des altérations de la qualité du sperme (motilité, concentration et morphologie des spermatozoïdes). Des auteurs ont également relié l'exposition au DEHP avec une diminution de la concentration sérique en testostérone. Les études épidémiologiques évaluant les effets toxiques sur la reproduction du DEHP sont toutefois limitées par les effectifs réduits d'individus ou des biais de confusion.

Ces effets sont également observés chez les rongeurs (rats et souris) et, dans une moindre mesure, chez les primates (quelques études disponibles). De nombreux effets, incluant notamment une diminution du poids des testicules, une dégénérescence des tubules séminifères, une atrophie testiculaire conduisant à une aspermatogénèse et à des variations des taux sériques en testostérone, ont été observés chez l'animal.

Chez la femme, il existe peu de données. Une corrélation significative entre des taux élevés de DEHP et MEHP sanguins et le développement prématuré de la poitrine (thélarchie) a été observée chez des petites filles âgées de 2 à 8 ans.

Chez l'animal, malgré le peu de publications disponibles, les données confortent les observations faites des effets du DEHP sur le système reproducteur féminin. Des effets, incluant notamment une suppression de l'ovulation ou une diminution des cellules de la granulosa à l'état de follicule préovulatoire et de l'œstradiol sérique, ont ainsi été rapportés.

Chez l'animal, d'autres effets sur la fonction endocrine ont été décrits suite à l'ingestion de DEHP. Par exemple, chez les femelles rats Fischer 344, le métabolisme de l'œstradiol et les récepteurs aux œstrogènes ont été atteints suite à une exposition subchronique via l'alimentation.

Chez le rat et la souris, des effets tératogènes, incluant notamment une augmentation de la mortalité fœtale, du nombre de fœtus résorbés ou du nombre de malformations chez les survivants, ont également été décrits suite à l'ingestion de DEHP.

Cohérence animal - Homme

Les principaux effets reprotoxiques observés chez les rongeurs sont une altération du tractus reproducteur mâle avec une inhibition des fonctions de stéroïdogénèse et de gamétogénèse chez le mâle (plus importante lors d'une exposition pendant certaines périodes de la vie). Il est probable que les phtalates, dont le DEHP, exercent également un effet anti-androgénique directement au niveau des organes reproducteurs. Bien que ces effets n'aient pas (ou peu) été observés chez les primates de laboratoire, les résultats chez le rat sont cohérents avec les études réalisées chez l'Homme. La mise en évidence d'une diminution de

la distance anogénitale chez le nourrisson masculin, en relation avec un taux de phtalate et de métabolites élevés chez la mère à 29 semaines de gestation suggère un déficit d'androgénisation durant le développement foetal. Par ailleurs, chez l'homme adulte, la majorité des études montrent un lien entre taux de phtalates et altérations de certaines caractéristiques du sperme.

L'altération du nombre ou de la viabilité des spermatozoïdes peut avoir des conséquences plus sévères dans l'espèce humaine chez laquelle la fertilité est plus sensible à de faibles altérations de ces gamètes. Il existe des différences de métabolisme et de physiologie entre les rongeurs et l'Homme. Il est difficile cependant de se prononcer sur l'importance de cet effet sans connaître précisément les effets sur les cellules humaines correspondant aux types et stades les plus sensibles chez les rongeurs.

Ainsi, l'exposition aux phtalates peut entraîner chez l'homme des altérations de certains paramètres de la fonction de reproduction et ce particulièrement si cette exposition se situe à des périodes sensibles, comme la vie intra-utérine et la période néonatale.

Cancérogénicité

Les résultats des études avec ou sans activation métabolique (études sur *S. typhimurium*, *S. cerevisiae*, cellules de lymphome de souris, lymphoblastes humains, etc.) n'ont pas indiqué d'activité génotoxique du DEHP.

Concernant les effets cancérogènes, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a reclassé le DEHP en 2011 comme substance cancérogène possible pour l'Homme (du groupe 3 au groupe 2B) sur la base de données animales et d'hypothèses sur les mécanismes d'action. Les tumeurs hépatiques observées chez le rat et la souris sont en partie dues à un mécanisme d'action spécifique au rongeur, non transposable à l'Homme. Néanmoins, le CIRC évoque l'hypothèse d'autres mécanismes d'action concernant les tumeurs hépatiques et testiculaires observées chez le rat. Le DEHP n'étant pas génotoxique, une hypothèse de mécanisme à seuil de dose pourrait être retenue, mais les données actuelles apparaissent insuffisantes en termes quantitatifs pour la construction d'une VTR.

Populations sensibles

Les études de reprotoxicité réalisées sur l'animal montrent que les jeunes sont plus sensibles aux effets testiculaires que les adultes. Le DEHP affecte la fertilité et le développement des rongeurs des deux sexes et induit des effets développementaux post natus chez les animaux juvéniles ou exposés in utero. Chez le mâle juvénile, le DEHP provoque des effets testiculaires sévères chez plusieurs espèces (rat, souris, furet et hamster) incluant des atrophies. L'European Chemical Bureau indique que le rat mâle en développement apparaît plus sensible à la toxicité testiculaire induite par le DEHP que les animaux sexuellement matures. L'apparition des lésions suite à l'exposition au DEHP est plus rapide chez les rats juvéniles que chez les rats adultes. Les rats juvéniles répondent à des doses plus faibles que les rats adultes ou développent des lésions plus sévères à des doses équivalentes chez les rats adultes. Les études indiquent que ces effets peuvent être irréversibles affectant donc le développement de l'animal et notamment des organes de la reproduction.

Le rapport d'expertise collective « reproduction et environnement » de l'Inserm (2011) indique que les périodes d'exposition les plus sensibles sont les expositions lors de la vie intra-utérine et néonatale. Il n'est pourtant pas évident que les mécanismes mis en jeu durant ces deux périodes soient identiques.

Revue des VTR existantes

Le tableau suivant recense les différentes VTR orales à seuil pour des expositions chroniques.

Organisme	Effet critique (espèce animale)	Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL)	UF	VTR (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Etude source
ATSDR (2002)	Aspermatogenèse (rats F344)	NOAEL = 5,8 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Par l'alimentation 104 semaines	100	MRLc = 0,06	David <i>et al.</i> , 2000
Santé Canada (1994)	Toxicité du développement (souris)	NOAEL = 44 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Par l'alimentation	1000	TDI = 0,044	Wolkowski-Tyl <i>et al.</i> , 1984
RIVM (2000)	Vacuolisation des cellules de Sertoli (rats SD)	NOAEL = 3,7 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Par l'alimentation 13 semaines	1000	TDI = 0,004	Poon <i>et al.</i> , 1997
US EPA (1987)	Augmentation du poids du foie (cochons d'Inde)	LOAEL = 19 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Par l'alimentation 1 an	1000	RfD = 0,02	Carpenter <i>et al.</i> , 1953
EFSA (2005)	Toxicité testiculaire et toxicité du développement (rats SD)	NOAEL = 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Par l'alimentation 3 générations	100	TDI = 0,05	Wolfe and Layton, 2003

Analyse et évaluation des choix pour la sélection d'une VTR

Choix de l'effet critique

De nombreuses études animales mettent en évidence une atteinte de la reproduction suite à l'ingestion de DEHP à des doses de l'ordre du mg.kg⁻¹.j⁻¹. Ces résultats sont corroborés par certaines études épidémiologiques humaines suggérant un lien entre exposition au DEHP et l'apparition d'effets reprotoxiques. Les effets les plus pertinents et les plus sensibles sont observés au niveau de l'appareil reproducteur mâle suite à une exposition durant la gestation. L'atteinte est aussi bien histologique que fonctionnelle.

L'effet critique retenu, en l'occurrence l'atteinte histologique et fonctionnelle de l'appareil reproducteur mâle, est en cohérence avec l'ensemble de la littérature.

Choix de la VTR

Le CES a retenu la VTR proposée par l'European Food Safety Authority (EFSA) en se fondant sur des critères d'explicitation de la démarche mais aussi de la qualité de l'étude clé, le choix de la dose critique et des facteurs d'incertitude.

Il s'agit d'une étude multi-générationnelle (Wolfe and Layton, 2003 ; NTP, 2004) chez le rat Sprague-Dawley (17 par sexe et par groupe). Cette étude suit la ligne directrice 416 de l'OCDE relative à l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations et les essais ont été réalisés en respectant les bonnes pratiques de laboratoire. Il est à noter dans cette étude quelques écarts quant aux recommandations de la ligne directrice notamment le nombre d'animaux par lot de 17 mâles et 17 femelles (F0) au lieu de 20 ainsi que

l'administration de DEHP *via* l'alimentation pendant 6 semaines avant accouplement de la génération F0 au lieu de 10 semaines. Toutefois, ces écarts ne sont pas susceptibles de compromettre les résultats car dans cette étude sur 3 générations les mâles F1 et F2 ont été traités pendant tout le cycle de la spermatogenèse.

Cette étude robuste, notée 1 sur la base de la classification de Klimisch, est l'une des rares études sur trois générations disponibles et les résultats permettent d'identifier deux doses sans effet sur la fertilité et sur le développement. Par ailleurs, les auteurs ont tenu compte du bruit de fond d'exposition au DEHP pour le groupe contrôle.

Les rats ont été exposés par l'alimentation à 1,5 ; 10 ; 30 ; 100 ; 300 ; 1 000 ; 7 500 et 10 000 ppm (0,1 ; 0,5-0,8 ; 1,4-2,4 ; 4,8-7,9 ; 14-23 ; 46-77 ; 359-592 et 543-775 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sur la base de la quantité d'aliments consommés par la génération F0, F1 et F2) pendant deux générations successives.

L'administration, initiée 6 semaines avant l'accouplement, a été poursuivie pendant toute la gestation et l'allaitement. Les animaux F1 et F2 ont été traités après sevrage. Le traitement du groupe à 10 000 ppm a été arrêté du fait d'une stérilité des animaux F1.

Les examens réalisés sur les différents groupes ont permis d'évaluer la fertilité, le comportement des animaux, d'éventuels effets de perturbation endocrinienne (mâle et femelle) ainsi que l'état des organes de la reproduction des différents groupes. Ils comportent des évaluations statistiques par des tests conventionnels (Shirley or Dunn test, Wilcoxon, Cochran et Xhi-2). Un examen macroscopique des animaux, des examens histologiques et des analyses biologiques ont été réalisés. En complément des exigences de la ligne OCDE 416, des études de croisement ont été réalisées entre des animaux sélectionnés des groupes F1 et F2.

Chez les adultes mâles F1 non accouplés issus du groupe exposé à 300 ppm, les auteurs ont observé une légère augmentation du nombre de rats (3/45) avec des testicules et/ou des épидидymes atrophiés (pas d'observation chez les mâles F0).

Pour les effets sur le développement, un **NOAEL de 100 ppm (5 mg.kg⁻¹.j⁻¹)** et un **LOAEL de 300 ppm (14 mg.kg⁻¹.j⁻¹)** ont été observés pour une taille réduite des testicules et une légère atrophie des tubes séminifères chez les générations F1 et F2.

Cette étude est l'une des rares à proposer une évaluation approfondie du « syndrome des phtalates » en utilisant un nombre important de jeunes rongeurs mâles afin de détecter des effets sur la reproduction, à des niveaux faibles d'exposition et ce, sur plusieurs générations.

Ajustement

Aucun ajustement temporel n'a été réalisé par l'EFSA en raison de l'exposition continue des animaux au DEHP *via* l'alimentation.

Choix des facteurs d'incertitude

L'EFSA a retenu un facteur d'incertitude de 100 :

- UF_A (variabilité inter-espèces) de 10
- UF_H (variabilité intra-espèces) de 10

VTR chronique par ingestion

Après application d'un facteur d'incertitude de 100, l'EFSA propose une TDI (tolerable daily intake) = 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ / 100 soit 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

3- CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

Le CES a retenu la VTR proposée par l'EFSA en se fondant sur des critères d'explicitation de la démarche mais aussi sur la qualité de l'étude clé, le choix de l'effet, de la dose critique et des facteurs d'incertitude.

La VTR chronique pour la voie orale pour les effets sur la reproduction du DEHP proposée à l'issue de l'expertise est :

phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) n°CAS : 117-81-7

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR
Anomalies développementales des organes reproducteurs mâles Etude multi générationnelle Wolfe and Layton (2003)	LOAEL = 14 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ NOAEL = 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100 UF _A 10 UF _H 10	0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹

Sur la base des études de reprotoxicité réalisées chez l'animal, le CES conclut que les enfants prépubères et les femmes enceintes sont plus sensibles aux effets reprotoxiques du DEHP.

L'exposition de la population au DEHP étant permanente au cours de la vie, la VTR s'applique pour une exposition des adultes (incluant les femmes enceintes) et des enfants.

Etant donné l'absence de connaissance précise sur le mécanisme d'action et la période critique de sensibilité, le CES préconise que la valeur calculée pour une exposition long terme et basée sur des effets reprotoxiques, soit également respectée pour les expositions de courte durée.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence pour le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) et adopte ces VTR.

Le Directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, population générale.

