



FICHE  
CHOIX DE VALEUR  
TOXICOLOGIQUE  
DE RÉFÉRENCE

(ID Modèle = 2077345)

## Fiche choix de VTR Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP)

Ineris - 210872 - 2760840 - v1.0

13/03/2023

---

**Les fiches « choix de VTR » sont centrées sur les effets sur la santé humaine. Elles rapportent les valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes et en proposent une analyse scientifique, afin de retenir, si nécessaire, la plus pertinente à utiliser pour quantifier le risque. Ces fiches constituent un outil d'aide pour le volet sanitaire d'une évaluation des risques liés aux substances chimiques. Les données disponibles dans ces fiches sont également utilisables dans les situations réelles qui font suite par exemple à un accident, ou des négligences de gestion, ou d'absence de cadrage réglementaire.**

---

Responsable du programme : Michele BISSON

Expert ayant participé à la rédaction : BISSON Michele

Vérification : ANDRES SANDRINE

Approbation : Document approuvé le 13/03/2023 par BOUDET CELINE

Documentation :

Veillez citer ce document de la manière suivante :

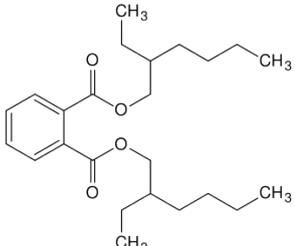
Institut national de l'environnement industriel et des risques, Fiche choix de VTR Phtalate de bis(2-éthylhexyle), Verneuil-en-Halatte : Ineris - 210872 - v1.0, 13/03/2023.

Validation groupe d'experts : Novembre 2022

## Table des matières

1. Identification de la substance .....	4
2. VTR retenue .....	4
3. Principales études .....	5
3.1 Effets à seuil .....	5
3.1.1 Inhalation .....	5
3.1.2 Voie orale.....	7
3.2 Effets sans seuil.....	12
3.2.1 Inhalation .....	12
3.2.2 Voie orale.....	12
4. Éléments complémentaires .....	14
5. Classification .....	15
6. Valeurs toxicologiques de référence et choix de VTR.....	16
Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence .....	17
6.1 VTR à seuil .....	17
6.1.1 Inhalation .....	17
6.1.2 Voie orale.....	18
6.2 VTR sans seuil.....	22
6.2.1 Inhalation .....	22
6.2.2 Voie orale.....	22
7. Bibliographie .....	24

## 1. Identification de la substance

<b>Substance chimique</b>	Phtalate de bis(2-éthylhexyle)
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	DEHP ; Phtalate de di(2-éthylhexyle) ; Phtalate de di-sec-octyle ; DOP
<b>Numéro CAS</b>	117-81-7
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

## 2. VTR retenue

Substances chimiques (n° CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
<b>Effet à seuil</b>				
DEHP 117-81-7	<i>Inhalation (sub-chronique)</i>			
	300	MRL : 3 µg.m <sup>-3</sup>	Elevé	ATSDR, 2022
	<i>Orale (aiguë)</i>			
	Valeur non retenue			Ineris, 2022
	<i>Orale (sub-chronique)</i>			
	Valeur non retenue			Ineris, 2022
	<i>Orale (chronique)</i>			
100	TDI : 0,05 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Elevé	Anses, 2012	
<b>Effets sans seuil</b>				
DEHP 117-81-7	<i>Inhalation (chronique)</i>			
	-	ERU <sub>i</sub> : 2,4 10 <sup>-6</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>	Faible	OEHHA, 2011
	<i>Orale (chronique)</i>			
-	ERU <sub>o</sub> : 0,0084 (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup>	Moyen	OEHHA, 2011	

## 3. Principales études

### 3.1 Effets à seuil

#### 3.1.1 Inhalation

##### Pour les études expérimentales

##### Kurahashi et al., 2005

**Espèce étudiée** : rat (Wistar)

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 mâles pré-pubères de 28 jours/dose/durée d'exposition

**Voie d'exposition** : inhalation (corps entier)

**Substance - forme chimique** : DEHP (pureté 99,9 %)

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 h/j, 5 j/7 pendant 4 ou 8 semaines

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 5 – 25 mg.m<sup>-3</sup> valeur nominale de 5,1 ± 1,3 mg.m<sup>3</sup> et 24,6 ± 5,2 mg.m<sup>-3</sup> (mesure 1 fois/j)

**Lot témoin** : oui

**Protocole** : Les auteurs ont examiné les effets de l'exposition subaiguë du DEHP administré par inhalation sur le développement des testicules de rats pré-pubères. Les mâles sont sacrifiés après 4 ou 8 semaines d'exposition. Du sang est prélevé par ponction cardiaque (dosages hormonaux). Les animaux sont pesés, de même que les organes sexuels prélevés (testicules, épидидymes, vésicules séminales et prostate). Des analyses histologiques sont réalisées sur l'un des testicules, le second faisant l'objet d'une extraction d'ARN (dosages de l'expression des hormones stéroïdiennes).

**Résultats / effets observés** : L'exposition de 4 ou 8 semaines au DEHP est sans effet sur le poids corporel et le poids des organes de la reproduction (testicules, épидидyme, prostate) des petits mâles, à l'exception des vésicules séminales dont le poids relatif est significativement réduit après 8 semaines de traitement ( $p < 0,01$ ). La concentration plasmatique de testostérone augmente significativement ( $p < 0,05$ ) dans tous les groupes traités (4 et 8 semaines), à l'exception du groupe de mâles exposé à 25 mg.m<sup>-3</sup> pendant 4 semaines (augmentation non significative). Les concentrations de la folliculostimuline (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) ne sont pas modifiées par l'exposition au DEHP, de même que l'expression des gènes de 4 enzymes impliqués dans la biosynthèse de testostérone. L'analyse semi-quantitative des lésions histologiques (proportion de tubes séminifères immatures) n'a pas montré d'effet significatif du DEHP sur les testicules des mâles exposés pendant 4 semaines au DEHP. Après 8 semaines d'exposition, les altérations histologiques, comprenant la dégénérescence des cellules germinales, sont restées discrètes. Les tubes séminifères de tous les mâles ont été classés comme étant matures et la spermatogénèse quantitativement satisfaisante.

**Dose critique** : Un LOAEL de 5 mg.m<sup>-3</sup> peut être retenu à partir de l'augmentation de testostérone plasmatique dans les deux groupes traités.

**Qualité de l'étude** : Klimisch 2. L'étude est de qualité acceptable ; l'exposition par inhalation de DEHP est bien contrôlée et le choix d'exposer des mâles immatures pour l'examen des effets sur la reproduction, particulièrement pertinent. Toutefois, les analyses statistiques réalisées sur un petit nombre de mâles (6 par groupe) limitent la puissance de cette étude.

## **Ma et al., 2006**

**Espèce étudiée :** rat (Wistar)

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 10 à 12 femelles pré-pubères de 21 jours/dose

**Voie d'exposition :** inhalation (corps entier)

**Substance - forme chimique :** DEHP (pureté 99 %)

**Temps et fréquence d'exposition :** 6 h/j, 5 j/7 pendant 9 semaines (protocole 1) ou 3 semaines (protocole 2)

**Doses d'exposition / formes chimiques :** 5 – 25 mg.m<sup>-3</sup> valeur nominale de 4,10 ± 1,96 mg.m<sup>-3</sup> et 19,78 ± 3,69 mg.m<sup>-3</sup> (mesure 1 fois/j) (protocole 1) ou 5,21 ± 2,73 mg.m<sup>-3</sup> et 22,72 ± 7,59 mg.m<sup>-3</sup> (mesure 1 fois/j) (protocole 2).

**Lot témoin :** oui

**Protocole :** L'étude évalue les effets d'une exposition au DEHP sur les marqueurs du développement sexuel et la fonction de reproduction chez des femelles prépubères (cycles œstraux). Dans le 1<sup>er</sup> protocole, les femelles sont observées quotidiennement (pesée et contrôle de l'ouverture vaginale). A partir de l'ouverture vaginale, des frottis quotidiens sont réalisés dans le but de déterminer l'âge du 1<sup>er</sup> cycle œstral et les effets à long terme sur leur fréquence. Dans le 2<sup>nd</sup> protocole, la consommation d'eau et de nourriture est enregistrée quotidiennement.

Un frottis vaginal est réalisé au 42<sup>ème</sup> j après la naissance (PND42). A la fin de chacun des protocoles (PND84 protocole 1 et PND42 protocole 2), les femelles sont sacrifiées. Du sang est prélevé par ponction cardiaque (dosages hormonaux), les animaux sont pesés de même que les organes (poumons, foie, reins, ovaires et utérus) après leur prélèvement. Des analyses histologiques sont réalisées sur les organes de la reproduction, y compris l'un des ovaires, le second faisant l'objet d'une extraction d'ARN (dosages de l'expression des hormones stéroïdiennes).

**Résultats / effets observés :** L'exposition au DEHP a entraîné une baisse de croissance pondérale des petites femelles à partir de la 3<sup>e</sup> semaine d'exposition, significative uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose de 25 mg.m<sup>-3</sup>. Le poids absolu ou relatif des organes (y compris les organes de la reproduction) n'a pas été modifié par l'exposition au DEHP (protocole 1 et 2). En revanche, l'âge de l'ouverture vaginale (30,3 et 29,7 j respectivement à la faible et forte dose, vs 32 j chez les témoins) et du 1<sup>er</sup> cycle œstral (30,6 et 29,8 j respectivement à la faible et forte dose, vs 32,7 j chez les témoins) est significativement plus précoce (p<0,05) aussi bien pour des expositions de 5 que 25 mg.m<sup>-3</sup> (protocoles 1 et 2). Concernant la durée des cycles œstraux examinés entre les 49 et 84<sup>e</sup> jours après la naissance, une augmentation significative de cycles irréguliers est rapportée chez les femelles exposées à la dose de 25 mg.m<sup>-3</sup> (p<0,05) (protocole 1). Concernant la sécrétion hormonale, seules les concentrations de LH et d'œstradiol (E2) ont augmenté à PND42 dans les groupes exposés à la plus forte dose de 25 mg.m<sup>-3</sup>. L'expression des gènes impliqués dans la production de ces hormones n'a pas été altérée par l'exposition au DEHP, en dehors de l'aromatase (145 % dans le groupe exposé à 25 mg.m<sup>-3</sup> par comparaison au groupe témoin) (p<0,05).

**Dose critique :** Un LOAEL de 5 mg.m<sup>-3</sup> peut être retenu sur la base de la précocité de l'ouverture vaginale significative dans les deux groupes traités.

**Qualité de l'étude :** Klimisch 1 L'étude est de bonne qualité ; l'exposition par inhalation de DEHP est bien contrôlée et le choix d'exposer des femelles immatures pour l'examen des effets sur la reproduction est particulièrement pertinent. En effet, les effets du DEHP sur le développement de l'appareil reproducteur chez la femelle (précocité) sont largement moins documentés que chez les mâles. Les analyses statistiques réalisées sur 10 à 12 femelles par dose renforcent la qualité de cette étude.

### 3.1.2 Voie orale

#### **Rajesh et Balasubramanian, 2014**

**Espèce étudiée** : rat (Wistar).

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : femelles gestantes ; 6 femelles/dose.

**Voie d'exposition** : orale, gavage.

**Substance - forme chimique** : DEHP (pureté non précisée)

**Temps et fréquence d'exposition** : du 9<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de gestation

**Doses d'exposition / formes chimiques** : doses de 0 - 1 - 10 - 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de DEHP administré dans l'huile d'olive

**Lot témoin** : oui (huile d'olive)

**Protocole** : cette étude a pour objectif de rechercher les effets de l'exposition *in utero* au DEHP sur l'homéostasie du glucose des petits au cours du développement post-natal jusqu'à l'âge adulte (60 jours après la naissance, PND60). Aucune donnée maternelle n'est mentionnée. A la naissance, une réduction de 4 femelles et 4 mâles par portée a été réalisée afin d'éviter les potentiels effets de l'allaitement. Des tests de tolérance au glucose (dose de 10 mL.kg<sup>-1</sup> de glucose administré par gavage après une nuit de jeûne de 16 heures) et à l'insuline (dose intra-péritonéale de 0,75 U/kg d'insuline humaine administrée après un jeûne de 6 heures) ont été réalisés sur 6 mâles et 6 femelles (1/portée) de la progéniture adulte à 60 jours (PND 60), avec des dosages sanguins de glucose réalisés avant et à intervalles réguliers après l'administration de glucose ou d'insuline. Des dosages sanguins d'insuline ont également été réalisés par une technique d'immunomarquage. La progéniture a été sacrifiée autour de PND 60. Le poids corporel et l'examen des viscères (dépôt de graisse mésentérique, rétro-péritonéale, urogénitale) ont été enregistrés. Les muscles squelettiques (muscle gastrocnémien) ont été disséqués sur 6 animaux de chacun des groupes pour l'analyse des gènes et des protéines impliqués dans la signalisation de l'insuline (RT-PCR, Western blot), dans la méthylation de l'ADN, pour le dosage des récepteurs de l'insuline, et pour des tests tissulaires d'absorption et d'oxydation du glucose et du dosage de glycogène.

**Résultats / effets observés** : A 60 jours, une augmentation de la glycémie à jeun chez les animaux traités *in utero* au DEHP a été observée chez les deux sexes (16 à 49 %), de même qu'une diminution de l'insuline (21 à 70 %), avec un effet dose-dépendant et significatif dès la plus faible dose testée de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (p<0,05). Les résultats indiquent également une intolérance au glucose et à l'insuline (test d'hyperglycémie et de résistance à l'insuline), avec dans tous les cas des concentrations de glucose sanguin supérieures à celles du groupe témoin (à 60, 120 et 180 minutes pour le test d'hyperglycémie et à 15, 30, 45 et 60 minutes pour le test à l'insuline). Les auteurs décrivent également une baisse significative, dose-dépendante, du poids maigre des mâles et des femelles dès la plus faible dose testée, alors que la masse grasseuse viscérale a augmenté significativement dans les groupes des deux sexes à partir de 10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (p<0,05). Concernant les muscles squelettiques, des résultats significatifs ont également été observés dans tous les groupes traités concernant notamment la diminution du nombre de récepteurs à l'insuline, du glycogène, ou encore de l'absorption du glucose (tests *ex in-vivo*). Les analyses rapportent également une altération de la régulation de plusieurs gènes/protéines impliqués dans la signalisation de l'insuline. A noter notamment la diminution de l'expression du gène du transporteur de glucose (*Glut4*) et l'augmentation de la phosphorylation de la protéine GLU4, conduisant à une diminution de son activité de transport du glucose plasmatique vers les muscles. De plus, des modifications épigénétiques de certains gènes dont *Glut4* induites par le DEHP semblent jouer un rôle important dans les anomalies du métabolisme du glucose.

**Dose critique** : LOAEL de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour plusieurs des paramètres biochimiques examinés dans l'étude (taux de glycémie et d'insuline à jeun, intolérance au glucose et à l'insuline)

**Qualité de l'étude** : 2. Cette étude est bien documentée pour l'approche mécanistique des effets sur l'homéostasie du glucose chez les animaux exposés *in utero*, mais ne mentionne aucune donnée sur la toxicité maternelle. Les analyses statistiques sont bien documentées.

## **Zhang et al., 2015**

**Espèce étudiée** : souris CD-1.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 femelles/dose.

**Voie d'exposition** : orale (non précisée)

**Substance - forme chimique** : DEHP (solution saline dans 0,1 % de DMSO)

**Temps et fréquence d'exposition** : du 0,5<sup>e</sup> j. au 18,5<sup>e</sup> j. de gestation.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Lot témoin** : oui (eau)

**Protocole** : Les auteurs ont recherché les effets transgénérationnels de l'exposition *in utero* au DEHP sur la fonction ovarienne des femelles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Les femelles exposées au cours de la gestation ont mis bas naturellement et élevé leurs petits. Arrivées à maturité sexuelle, des femelles F1 ont été accouplées avec des mâles non exposés. La folliculogénèse a été évaluée chez les petites femelles F1 et F2 au 21<sup>e</sup> jour après la naissance (PND 21). Dans un second protocole reprenant le même profil d'exposition, les souris F0 et F1 gravides ont été sacrifiées au 13,5<sup>e</sup> ou 17,5<sup>e</sup> jour de gestation afin de réaliser sur les fœtus femelles d'une part le séquençage des cellules germinales (13,5<sup>e</sup> j), puis l'étude de la méiose (17,5<sup>e</sup> j) (stade chromosomique des oocytes par immunomarquage, et l'expression des gènes et protéines spécifiques de la méiose (RT-PCR, Western blot)).

**Résultats / effets observés** : Chez les mères, le DEHP a entraîné une baisse significative de la concentration sérique d'œstradiol (E2) au 12,5<sup>e</sup> j de gestation ( $p < 0,05$ ), de même que sur les fœtus femelles, une altération de l'expression des gènes impliqués dans la production d'hormones stéroïdiennes (*Cyp17a1* et *Cyp19a1*) ( $p < 0,05$ ), ainsi que de celle des gènes des récepteurs aux œstrogènes, à la folliculostimuline (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) ( $p < 0,05$ ), ainsi qu'au facteur de croissance épidermique (EGF) ( $p < 0,01$ ). Par ailleurs, l'exposition *in utero* au DEHP retarde significativement la progression méiotique des oocytes fœtaux ( $p < 0,01$ ), et altère l'expression des gènes associés ( $p < 0,01$ ) au 17,5<sup>e</sup> jour de gestation des mères. Enfin, les auteurs ont mis en évidence une diminution des follicules primordiaux et une augmentation des follicules secondaires au 21<sup>ème</sup> jour post-natal aussi bien sur les petites femelles F1 ( $p < 0,05$ ) que F2 ( $p < 0,05$ ), témoignant d'un effet transgénérationnel de l'exposition *in utero* au DEHP sur la folliculogénèse.

**Dose critique** : LOAEL de 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> relative aux effets de l'exposition *in utero* au DEHP sur le profil folliculaire des petites femelles F1 et F2 à PND21 (seule valeur, retenue par défaut).

**Qualité de l'étude** : 2. Cette étude de type approche mécanistique montre clairement les effets délétères de l'exposition *in utero* au DEHP sur le développement ovarien des petites femelles. Le protocole est bien décrit et les résultats clairement mentionnés avec des analyses statistiques systématiques. Toutefois, bien que cette étude soit réalisée à partir d'une faible dose d'exposition (0,04 mg/kg/j), le protocole (1 seule dose testée) ne permet pas d'établir de relation dose-réponse. Par ailleurs, il n'est pas précisé dans l'article si le lot témoin a été traité avec de l'eau contenant 0,1 % de DMSO).

### **Wolfe et Layton, 2003; NTP, 2003**

**Espèce étudiée** : rat Sprague-Dawley.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 17 animaux/sexe/dose.

**Voie d'exposition** : orale (alimentation)

**Substance - forme chimique** : DEHP

**Temps et fréquence d'exposition** : 6 semaines avant accouplement de la génération F0 puis pendant toute la gestation et la lactation. Les animaux F1 et F2 ont été traités en continu après le sevrage. Néanmoins, le traitement à la plus forte dose s'est arrêté du fait d'une stérilité des animaux F1.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 10 - 30 - 100 - 300 - 1 000 – 7 500 - 10 000 ppm (soit 0,5 à 0,8 - 1,4 à 2,4 - 4,8 à 7,9 – 14 à 23 – 46 à 77 – 359 à 592 – 543 à 775 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> sur la base de la quantité d'aliments consommés par la génération F0, F1 et F2 pendant deux générations successives.

**Lot témoin** : 1,5 ppm soit 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (bruit de fond)

**Protocole** : Cette étude suit la ligne directrice de l'OCDE 416 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. Les examens réalisés sur les différents groupes ont permis d'évaluer la fertilité, le comportement des animaux, d'éventuels effets de perturbation endocrinienne (dosages de FSH, LH et E2 chez les deux sexes) ainsi que l'état des organes de la reproduction des différents groupes. 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.

**Résultats / effets observés** : Une baisse significative du poids des mâles F1 et F2 (respectivement 10 et 14 %) exposés à 7 500 ppm, de même que celui des mâles (respectivement 6 et 21 %) et femelles (respectivement 12 et 19 %) F0 et F1 exposés à 10 000 ppm a été rapportée en fin d'étude par comparaison au groupe témoin.

De nombreux effets sur la reproduction ont été rapportés dans les groupes exposés à 7 500 et 10 000 ppm : baisse du nombre de petits /portée, baisse du poids des petits (ajusté ou non sur la taille des portées) à la naissance et au cours de la lactation, retard des marqueurs sexuels du développement (descente des testicules, ouverture vaginale et séparation du prépuce). A noter également chez les petits mâles F1, une altération des marqueurs du développement sexuel se traduisant par une diminution de la distance anogénitale et la non-régression des tétons. Le taux de gestation a été réduit à 45 % lors des accouplements des animaux de génération F2 exposés à 7 500 ppm (aucune portée à 10 000 ppm pour la génération F1).

Les croisements entre les mâles traités (7 500 et 10 000 ppm) et des femelles non traitées ont entraîné une baisse du nombre de sites d'implantations et une diminution des indices de fertilité et de gestation. Lorsque seules les femelles ont été traitées, une diminution de la distance anogénitale chez les petits mâles est rapportée, de même qu'une diminution du poids de la progéniture mâle et femelle.

Les autopsies ont révélé une atteinte de la densité des spermatozoïdes chez les mâles F1, F2 et F3 exposés à 7 500 ppm et les mâles F0 et F1 exposés à 10 000 ppm. Le poids des organes, foie, reins et organes de la reproduction (testicules et épидидymes) ont également été altérés à partir de 1 000 ppm pour le foie uniquement (poids absolu et relatif), et 7 500 ppm chez les mâles de F1, F2, F3 ou encore 10 000 ppm chez les mâles F0. Des résultats similaires ont été rapportés chez les femelles (augmentation du poids absolu et/ou relatif du foie et des reins) le plus souvent à partir de 7 500 ppm dans toutes les générations. Une atrophie des testicules et des épидидymes est décrite chez les mâles F1 et F2 accouplés ou non dans les groupes exposés à 7 500 et 1 000 ppm. Chez les adultes mâles F1 et F2 non accouplés issus du groupe exposé à 300 ppm, les auteurs ont observé une légère augmentation du nombre de rats (3/45 (F1) et 1/21 (F2)) avec des testicules et/ou des épидидymes atrophiés (pas d'observation chez les mâles F0). Ces mêmes effets ont été largement décrits chez les mâles F1 et F2 à partir de 7 500 ppm.

Des lésions histologiques du foie, des reins et des glandes surrénales sont rapportées à partir de 1 000 ppm chez les animaux F1 et F2 (foie uniquement), d'intensité plus sévère aux plus fortes doses (hypertrophie hépatocellulaire, dilatation des tubules rénaux, pyélonéphrite, vacuolisation corticale des surrénales). En ce qui concerne les testicules, une atrophie de minime à sévère des tubes séminifères, caractérisée par l'absence de cellules germinales et la présence uniquement de cellules de Sertoli, ou la baisse occasionnelle de spermatozoïdes a été rapportée chez les mâles F1 à 10 000 ppm et F2 à 7 500 ppm. De même des lésions épидидymaires (détachement des cellules épithéliales et corps résiduels) sont observées. L'épididyme a été observé à 7 500 et 10 000 ppm chez les mâles F0 (10 000 ppm seulement) et les mâles F1 ainsi que chez les mâles F2 à 7 500 ppm.

**Dose critique** : un NOAEL de 100 ppm (5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) et un LOAEL de 300 ppm (14 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) ont été observés pour une taille réduite des testicules et une légère atrophie des tubes séminifères chez les générations F1 et F2.

**Qualité de l'étude** : 1, cette étude réglementaire, malgré de légères déviations (17 au lieu de 20 animaux /dose et exposition des animaux de génération F0 de 6 semaines au lieu de 10) suit la ligne directrice 416 de l'OCDE et a été réalisée selon les BPL. Elle propose 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 2 générations.

**Carpenter et al., 1953** (article non consultable)

L'étude a été menée sur plusieurs espèces (rats, cobayes, chiens), seuls les effets sur le cobaye sont présentés ci-dessous.

**Espèce étudiée** : cobaye.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 22 à 24 animaux/sexe/dose.

**Voie d'exposition** : orale (alimentation)

**Substance - forme chimique** : DEHP

**Temps et fréquence d'exposition** : exposition d'1 an (fréquence non précisée)

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0,04 – 0,13 % soit 19 - 64 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> calculée à partir de la consommation de nourriture.

**Lot témoin** : oui (24 mâles et 22 femelles)

**Protocole** : Les auteurs ont recherché les effets de l'exposition chronique au DEHP sur la toxicité systémique. Les cobayes ont été pesés toutes les semaines durant l'intégralité de la durée de l'étude. Les consommations d'eau et de nourriture ont été mesurées régulièrement. A la fin de l'étude les animaux ont été sacrifiés. A l'autopsie, les animaux ont été pesés, de même que les différents organes qui ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique.

**Résultats / effets observés** : L'exposition au DEHP administré pendant une année *via* la nourriture n'a eu aucun effet sur la mortalité et sur la croissance pondérale des animaux (mâles et femelles). Les autopsies n'ont pas permis d'observer d'effet sur le poids des reins et aucune lésion macroscopique ou histologique n'a été rapportée au niveau des reins, du foie, des poumons, de la rate ou des testicules. Une augmentation significative du poids relatif du foie a été observée chez les femelles des deux groupes exposés par comparaison au groupe témoin.

**Dose critique** : LOAEL de 19 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en raison de l'augmentation du poids relatif du foie observée uniquement chez les femelles des deux groupes exposés au DEHP (19 et 64 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)

**Qualité de l'étude** : 4, cette étude ancienne n'est pas consultable et ne peut donc être évaluée.

### **Morton, 1979**

**Espèce étudiée** : rat Sprague Dawley

**Sexe et nombre d'animaux par lot** :

**Voie d'exposition** : orale

**Substance - forme chimique** : DEHP

**Temps et fréquence d'exposition** : exposition quotidienne pendant 7 jours

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 2,5 – 25 – 50 - 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Lot témoin** : Non précisé

**Protocole** : Non précisé

**Résultats / effets observés** : On observe une augmentation du poids du foie et de l'activation mitotique transitoire aux doses supérieures à 50 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques qui correspondent à une prolifération peroxysomale est observée aux doses de 25 à 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Une réduction de la concentration des triglycérides sanguins a été rapportée à la plus faible dose testée de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Dose critique** : NOAEL de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> relative à l'absence d'effet sur la prolifération peroxysomale.

**Qualité de l'étude** : 4, étude non publiée.

### **Poon et al., 1997**

**Espèce étudiée** : rat Sprague Dawley

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 animaux par sexe/dose

**Voie d'exposition** : orale (alimentation)

**Substance - forme chimique** : DEHP (pureté 99,6 %)

**Temps et fréquence d'exposition** : exposition de 13 semaines de jeunes animaux (âge non précisée)

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 5 – 50 – 500 – 5 000 ppm soit 0,37 – 3,7 – 37 – 370 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de DEHP

**Lot témoin** : oui (4% huile de maïs)

**Protocole** : Les auteurs ont recherché les effets de l'exposition subchronique au DEHP par voie orale sur la toxicité systémique. Le poids et la consommation alimentaire des animaux ont fait l'objet d'un suivi hebdomadaire pendant toute la durée de l'étude. A la fin de l'étude, des prélèvements de sang sont réalisés sur les animaux anesthésiés afin de réaliser une analyse des paramètres hématologiques et biochimiques. A l'autopsie, les animaux sont pesés, de même que les différents organes qui ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique. Des homogénats de foie et des frottis de moelle osseuse fémorale sont également préparés.

**Résultats / effets observés** : Le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur la croissance pondérale ou la consommation d'aliments aussi bien chez les mâles que chez les femelles. A 5 000 ppm, une hypertrophie du foie est observée chez tous les mâles et 5 femelles (/10). Une augmentation du poids absolu et relatif du foie est rapportée pour les deux sexes (p<0,01) dans ces groupes de même que chez les femelles une augmentation de l'activité de la N-déméthylase de l'aminopyrine, enzyme microsomale hépatique (p<0,01). Certains des paramètres hématologiques (nombre de globules rouges et hémoglobine chez les mâles) et biochimiques (albumine chez les deux sexes, potassium chez les mâles, cholestérol chez les femelles) ont été significativement modifiés uniquement dans les groupes exposés à 5 000 ppm, en dehors de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) significativement diminuée dans tous les groupes traités chez les mâles et à 500 ppm chez les femelles.

Les analyses histologiques ont confirmé la présence d'une hypertrophie hépatocellulaire modérée à sévère chez les mâles et femelles exposés à 5 000 ppm, avec dans de rares cas des nécroses localisées. Au niveau des testicules, une vacuolisation des cellules de Sertoli a été rapportée, dans tous les groupes traités soit 4/10, 4/10, 7/10 et 9/10 versus 0/10 dans le groupe témoin, avec une intensité croissante en fonction de la dose de 0,2 – 0,5 – 1 – 2,4 (somme de la sévérité du score/nombre de tissus examinés) (aucune donnée statistique des résultats). Chez les mâles exposés à la plus forte dose, une atrophie bilatérale, multifocale ou complète des tubes séminifères avec parfois une absence totale de spermatozoïdes est rapportée. Selon les auteurs, la vacuolisation des cellules de Sertoli est un marqueur précoce de la toxicité testiculaire, clairement visible à partir de 500 ppm.

**Dose critique :** NOAEL de 50 ppm ou 3,7 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> relative à l'absence d'effet significatif sur la vacuolisation des cellules de Sertoli.

**Qualité de l'étude :** 2 Le protocole de cette étude de toxicité subchronique est comparable aux critères requis dans la ligne directrice 408 de l'OCDE. Toutefois, le choix de la NOAEL n'est fondé sur aucune analyse statistique ce qui rend l'argumentaire peu convaincant.

## 3.2 Effets sans seuil

### 3.2.1 Inhalation

A notre connaissance, il n'existe pas de données disponibles.

### 3.2.2 Voie orale

#### **NTP, 1982**

**Espèce étudiée :** rat (F344).

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 50 animaux/sexe/dose.

**Voie d'exposition :** orale (alimentation)

**Substance - forme chimique :** DEHP

**Temps et fréquence d'exposition :** exposition quotidienne pendant 103 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** 6 000 – 12 000 ppm soit 0,322 – 0,674 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 0,394 – 0,744 pour les femelles calculée à partir de la consommation de nourriture.

**Lot témoin :** oui (50 mâles et 50 femelles)

**Protocole :** Les auteurs ont recherché les effets néoplasiques et non néoplasiques dans le cadre d'une étude de cancérogenèse où les rats des deux sexes ont été exposés pendant 103 semaines au DEHP. Les rats sont examinés deux fois par jour et pesés individuellement 1 fois par mois. Les animaux moribonds en cours d'étude ou survivants jusqu'à la fin de l'étude sont sacrifiés par inhalation de CO<sub>2</sub>, puis autopsiés (105<sup>e</sup> semaine). Les différents organes font l'objet d'un examen macroscopique et microscopique, les données étant recueillies individuellement. Tous les résultats sont traités statiquement.

**Résultats / effets observés :** Une diminution dose-dépendante de la croissance pondérale est rapportée tout au long de l'étude chez les mâles, de même que chez les femelles uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose. La consommation quotidienne moyenne d'aliments a diminué légèrement à cette dose (86% et 75 % de la quantité par rapport aux témoins respectivement chez les mâles et les femelles). Aucun autre signe clinique de toxicité ou de mortalité (taux de survie) lié au traitement n'a été décrit.

Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée aussi bien chez les femelles que chez les mâles. Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : incidence des tumeurs hépatocellulaires chez les rats exposés pendant 103 semaines au DEHP (NTP, 1982)

sexe	Type de tumeur	Fréquence (%)		
		Témoin	6 000 ppm	12 000 ppm
mâles	Carcinomes	1/50 (2 %)	1/49 (2 %)	5/49 (10 %)
	Nodules néoplasiques	2/50 (4 %)	5/49 (10 %)	7/49 (14 %)
	Nodules néoplasiques ou carcinomes	3/50 (6 %)	6/49 (12 %)	12/49* (24 %)
femelles	Carcinomes	0/50 (0 %)	2/49 (8 %)	8/50* (16 %)
	Nodules néoplasiques	0/50 (0 %)	4/49 (8 %)	5/50* (10 %)
	Nodules néoplasiques ou carcinomes	0/50 (0 %)	6/49* (12 %)	13/50* (26 %)

\* p<0,05

A la plus forte dose de 12 000 ppm, les incidences des nodules néoplasiques et des carcinomes hépatiques ont augmenté significativement chez les femelles exposées, de même que l'incidence combinée des nodules néoplasiques et des carcinomes hépatocellulaires aussi bien chez les femelles que chez les mâles. A la plus faible dose de 6 000 ppm, seule l'incidence combinée des nodules néoplasiques et des carcinomes hépatocellulaires était significativement augmentée chez les femelles uniquement.

Concernant les lésions non néoplasiques, une dégénérescence des tubes séminifères a été observée chez les mâles du groupe exposé à la plus forte dose 43/48 (90 %) (p<0,05), *versus* 1/49 (2 %) chez les témoins et 2/44 (5 %) à la faible dose. Une hypertrophie des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse a également été observée chez les rats mâles du groupe exposé à 12 000 ppm (22/49 (45 %), p<0,05 par rapport au groupe témoin (1/46).

Le NTP a conclu que dans les conditions de l'essai, le DEHP était cancérigène pour le rat car il entraîne une augmentation de l'incidence des carcinomes et des nodules néoplasiques hépatocellulaires chez les femelles et provoque chez les mâles et les femelles une augmentation de l'incidence combinée des nodules néoplasiques et carcinomes hépatocellulaires.

**Dose critique :** NOAEL de 6 000 ppm soit 0,322 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles (effets non néoplasiques testiculaires) et LOAEL de 6 000 ppm soit 0,394 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles (effets néoplasiques hépatocellulaires).

**Qualité de l'étude :** 1, cette étude bien qu'ancienne, pour les effets néoplasiques satisfait les critères requis par des guides et critères nationaux des Etats Unis.

## **NTP, 1982**

**Espèce étudiée :** souris (B6C3F).

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 50 animaux/sexe/dose.

**Voie d'exposition :** orale (alimentation)

**Substance - forme chimique :** DEHP

**Temps et fréquence d'exposition :** exposition quotidienne pendant 103 semaines.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** 3 000 – 6 000 ppm soit 0,672 – 1,325 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 0,799 – 1,821 pour les femelles calculée à partir de la consommation de nourriture.

**Lot témoin :** oui (50 mâles et 50 femelles)

**Protocole :** Les auteurs ont recherché les effets néoplasiques et non néoplasiques dans le cadre d'une étude de cancérogenèse où les souris des deux sexes ont été exposées pendant 103 semaines au DEHP. Les souris sont examinées deux fois par jour et pesées individuellement 1 fois par mois. Les animaux moribonds en cours d'étude ou survivants jusqu'à la fin de l'étude sont sacrifiés par inhalation de CO<sub>2</sub>, puis autopsiés (105<sup>e</sup> semaine). Les différents organes font l'objet d'un examen macroscopique et microscopique, les données étant recueillies individuellement. Tous les résultats sont traités statistiquement.

**Résultats / effets observés :** Une diminution dose-dépendante de la croissance pondérale est rapportée chez les femelles à partir de la 25<sup>e</sup> semaine d'exposition jusqu'à la fin de l'étude. Aucun autre signe clinique de toxicité ou de mortalité (taux de survie) lié au traitement n'a été décrit.

Une augmentation de l'incidence des nodules néoplasiques et des carcinomes hépatocellulaires a été observée aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : incidence des tumeurs hépatocellulaires chez les souris exposées pendant 103 semaines au DEHP (NTP, 1982)

sexe	Type de tumeur	Témoin	3 000 ppm	6000 ppm
mâles	Carcinomes	9/50 (18 %)	14/48 (29 %)	19/50* (38 %)
	Nodules néoplasiques	6/50 (12 %)	11/48 (23 %)	10/50 (20 %)
	Nodules néoplasiques ou carcinomes	14/50 (28 %)	25/48* (52 %)	29/50* (58 %)
femelles	Carcinomes	0/50 (0 %)	7/50* (14 %)	17/50* (34 %)
	Nodules néoplasiques	1/50 (2 %)	5/50 (10 %)	1/50 (2 %)
	Nodules néoplasiques ou carcinomes	1/50 (2 %)	12/50* (24 %)	18/50* (36 %)

\* p<0,05

L'incidence des carcinomes hépatocellulaires a augmenté de façon significative par rapport aux témoins chez les souris mâles et femelles des groupes exposés à la plus forte dose de 6 000 ppm avec une fréquence de 19/50 (38%), p = 0,022 chez les mâles et 17/50 (34%), p <0,001] chez les femelles. L'incidence combinée des carcinomes et des nodules néoplasiques hépatocellulaires a également augmenté dans les groupes exposés aussi bien à faible dose avec une fréquence de 25/48 (p = 0,013) et 12/50 (p = 0,001)) respectivement chez les mâles et les femelles, qu'à forte dose avec une fréquence de 29/50 (p = 0,002) et 18/50 (p<0,001), respectivement chez les mâles et les femelles.

Les autres types de lésions néoplasiques ont été observés avec une incidence comparable dans les groupes exposés au DEHP et le groupe témoin. Aucune n'a été considérée comme étant liée au traitement.

Concernant les effets non néoplasiques, une dégénérescence des tubes séminifères a été observée chez les mâles du groupe exposé à la plus forte dose (7/49 (14%), et 2/48 (4 %) à la plus faible dose *versus* 1/49 (2%) dans le groupe témoin).

Les auteurs ont conclu que dans les conditions de l'essai, le DEHP augmentait l'incidence des carcinomes hépatocellulaires aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

**Dose critique :** NOAEL de 3 000 ppm chez les mâles soit 0,672 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (effet non néoplasique relative à la dégénérescence des cellules testiculaires) et LOAEL de 3 000 ppm mâle/femelle soit 0,672 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (effet néoplasique relatif à l'incidence combinée des nodules néoplasiques et carcinomes hépatocellulaire).

**Qualité de l'étude :** 1, cette étude bien qu'ancienne, satisfait les critères requis par des guides et critères nationaux des Etats Unis.

## 4. Éléments complémentaires

Le DEHP est une substance très peu volatile (tension de vapeur de 3,4 10<sup>-5</sup> Pa à 20°C), qui rend sa présence sous forme gazeuse à température ambiante inexistante, notamment dans le cadre d'expositions environnementales. Toutefois, la production et l'utilisation du DEHP sont maintenant soumises à autorisation, mais il peut encore être présent sous forme d'aérosol en milieu professionnel et/ou domestique.

## 5. Classification

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'information.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Année
<b>Cancérogénèse</b>	<b>CLP</b> : non classé	2008
	<b>IARC</b> : groupe 2B, l'agent pourrait être cancérogène pour l'homme.	2012
	<b>US EPA*</b> : groupe B2, substance cancérogène possible pour l'homme. Il existe des preuves suffisantes chez l'animal et des preuves non adéquates ou pas de preuve chez l'homme.	1988
<b>Mutagenèse</b>	<b>CLP</b> : non classé	2008
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	<b>CLP</b> : Repr 1B, H360FD, substance pouvant nuire à la fertilité et au fœtus.	2008

\* Nota : la codification alphanumérique n'est plus utilisée mais elle peut être retrouvée dans des documents avant 1999.

### Autres informations pertinentes :

Les derniers essais réalisés par le NTP à partir d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sont généralement négatifs. Les résultats positifs obtenus à partir d'essais *in vitro* d'échanges de chromatides soeurs sont observés en présence d'une forte cytotoxicité et ceux concernant les études *in vivo* (test du microyau) sont faiblement positifs, et non reproductibles. Un faible pouvoir génotoxique fait aujourd'hui consensus (NTP, 2021).

Le NTP a publié en 2021 deux études de cancérogénèse par voie orale chez le rat où les animaux ont été exposés à des doses de 300 à 10 000 ppm pendant 2 ans incluant la période périnatale (gestation et lactation) (étude 1) ou uniquement sur la période post-sevrage (étude 2). Les deux études mettent en évidence une augmentation de l'incidence combinée des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires et pancréatiques dans les deux sexes (études 1 et 2), ainsi que chez les femelles une augmentation de l'incidence des adénomes de l'utérus plus marquée dans l'étude 2. La plus faible BMDL<sub>10</sub> de 31 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été identifiée pour l'incidence combinée des tumeurs pancréatiques chez les mâles de l'étude 2 (NTP, 2021).

Contrairement aux tumeurs hépatiques (voie d'activation de récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$ ), les mécanismes conduisant à la formation de lésions néoplasiques pancréatiques et/ou utérine ne sont à ce jour pas totalement élucidés. Dans ce contexte, une approche sans seuil pour les effets cancérogènes est proposée par défaut.

**Appartenance à des listes de perturbateurs endocriniens** (liste des substances reconnues comme perturbateurs endocriniens (PE) dans la réglementation européenne **edlists.org** (<https://edlists.org/the-ed-lists>, mise à jour le sept/2022), ou liste DeDuCT (Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles) créée en 2019 par une équipe de l'Institut des sciences mathématiques de Chennai (Inde) sur laquelle s'appuie l'Anses dans le cadre de la seconde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2), pour établir une liste de substances d'intérêts.

Le DEHP est répertorié dans l'ED list I sur la base d'effets sur la santé et d'effet sur l'environnement, ainsi que dans la catégorie II de la DeDuCT list (effets PE rapportés à l'appui d'expériences *in vivo* (sur des rongeurs) et *in vitro* sur des cellules humaines).

Si des associations possibles entre l'exposition au DEHP et l'altération des concentrations sériques des hormones thyroïdiennes sont décrites dans des études épidémiologiques qui comportent néanmoins des limites méthodologiques, les données disponibles chez l'animal ne montrent pas d'effet sur la fonction thyroïdienne. Une atteinte de la fonction des glandes surrénales et de l'hypophyse est documentée à partir de données expérimentales. Les organismes au cours du développement sont particulièrement sensibles aux effets du DEHP liés à la perturbation endocrinienne, ciblant notamment le développement de l'appareil reproducteur des petits mâles par un mécanisme de type anti-androgénique (diminution de la distance anogénitale, atteinte de la stéroïdogénèse), mais aussi celui des petites femelles (puberté précoce, perturbation des cycles œstraux) (ATSDR, 2022).

## 6. Valeurs toxicologiques de référence et choix de VTR

Substances chimiques (n° CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
<b>Effet à seuil</b>				
<i>Inhalation (sub-chronique)</i>				
DEHP	300	MRL = 3 µg.m <sup>-3</sup> (0,0002 ppm)		ATSDR, 2022
<i>Orale (aiguë)</i>				
DEHP	300	MRL = 0,003 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		ATSDR, 2022
<i>Orale (sub-chronique)</i>				
DEHP	300	MRL = 0,0001 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		ATSDR, 2022
<i>Orale (chronique)</i>				
DEHP	100	TDI = 0,05 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		EFSA, 2005
DEHP	1000	RfD = 0,02 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		US EPA, 1987
DEHP	100	TDI = 0,025 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		OMS, 2003
DEHP	1000	TDI = 0,004 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		RIVM, 2001
Mélanges de Phtalates	-	TDI = 0,025 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>		RIVM, 2001
<b>Effets sans seuil</b>				
<i>Inhalation (chronique)</i>				
DEHP		ERUi = 2,4.10 <sup>-6</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>		OEHHA, 2011
<i>Orale (chronique)</i>				
DEHP		ERUo = 0,014 (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup>		US EPA, 1988
DEHP		ERUo = 8,4.10 <sup>-3</sup> (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )		OEHHA, 2011

## Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

### 6.1 VTR à seuil

#### 6.1.1 Inhalation

##### 6.1.1.1 Exposition sub-chronique

**L'ATSDR propose un MRL de 3 µg.m<sup>-3</sup> (0,0002 ppm) pour une exposition sub-chronique au DEHP par inhalation (ATSDR, 2022).**

Cette valeur est basée sur deux études expérimentales réalisées par la même équipe japonaise sur des rats prépubères, d'une part chez les mâles (Kurahashi *et al.*, 2005) et d'autre part chez les femelles (Ma *et al.*, 2006). L'exposition à des doses 5 et 25 mg.m<sup>3</sup> a été réalisée pendant 4 à 8 semaines pour les mâles et pendant 3 à 9 semaines pour les femelles. Les effets sur le développement de l'appareil reproducteur des mâles et des femelles ont été retenus comme effet critique dans ces deux études. Un même LOAEL de 5 mg.m<sup>-3</sup> (soit 0,3 ppm)<sup>1</sup> a été retenu comme point de départ dans les deux études à partir de la précocité de l'ouverture vaginale chez les femelles et l'augmentation de la concentration de testostérone plasmatique (pour 4 et 8 semaines d'exposition) et de la réduction du poids des vésicules séminales (pour 8 semaines d'exposition) chez les mâles. Un ajustement temporel pour une exposition continue a été pratiqué :

$$\text{LOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{LOAEL} (0,3 \text{ ppm}) \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 0,05 \text{ ppm}.$$

Une concentration équivalente pour l'homme est calculée en prenant un facteur de conversion par défaut de 1 en raison de l'absence de donnée sur le rapport des coefficients de partage air/sang pour le DEHP chez l'homme et l'animal.

$$\text{LOAEL}_{\text{HEC}} = \text{LOAEL}_{\text{ADJ}} (0,05 \text{ ppm}) \times 1 = 0,05 \text{ ppm}.$$

**Facteurs d'incertitude :** un facteur global d'incertitude 300 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, un facteur 3 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (après ajustement dosimétrique) et un facteur 10 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL.

**Calcul :** MRL = 0,05 ppm / 300 = 0,0002 ppm soit 0,003 mg.m<sup>-3</sup> ou 3 µg.m<sup>-3</sup>

**Indice de confiance :** cet organisme n'accorde pas d'indice de confiance.

#### Choix de l'Ineris :

**L'Ineris propose de retenir pour une exposition sub-chronique par inhalation au DEHP la VTR sub-chronique de 3 µg.m<sup>-3</sup> de l'ATSDR (2022).**

La seule valeur disponible est la valeur de l'ATSDR pour des expositions sub-chroniques. L'ATSDR a construit sa valeur à partir de deux études de toxicité à doses répétées allant de 3 à 9 semaines, réalisées sur des mâles et des femelles juvéniles. Les deux études sont de qualité acceptable. L'effet critique retenu est la toxicité sur les organes de la reproduction, particulièrement sensible au cours du développement. Les études réalisées sur des animaux sexuellement immatures contribuent à la pertinence des effets recherchés et ont permis de déterminer une même dose critique. La construction de la valeur est transparente, avec un ajustement pour une exposition continue et le choix des facteurs d'incertitude est cohérent.

L'Ineris retient la valeur proposée par l'ATSDR.

**Indice de confiance :** élevé en raison du choix de l'effet critique, la qualité des données et la construction de la VTR.

---

<sup>1</sup> 1 ppm = 15,94 mg.m<sup>-3</sup>

## 6.1.2 Voie orale

### 6.1.2.1 Exposition aiguë

**L'ATSDR propose un MRL de 0,003 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition aiguë au DEHP par voie orale (ATSDR, 2022).**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez la rate gestante Wistar exposée à 0 – 1 – 10 – 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de DEHP par gavage dans l'huile d'olive du 9<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de gestation (Rajesh et Balasubramanian, 2014). L'homéostasie du glucose a été étudiée sur la progéniture mâle et femelle à l'âge adulte (60 jours) et retenu comme effet critique par l'ATSDR. Parmi les nombreux paramètres étudiés, les auteurs ont observé une augmentation significative de la glycémie à jeun, en même temps que la diminution de la concentration sérique d'insuline, dose-dépendante, dans tous les groupes exposés *in utero* au DEHP par rapport au groupe témoin (LOAEL de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>). Aucune analyse Benchmark Dose satisfaisante n'a pu être réalisée, de telle sorte qu'un LOAEL de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été retenu comme point de départ dans l'élaboration de cette valeur. Aucune dose équivalente humaine n'a été calculée.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global d'incertitude de 300 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, un facteur 3 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (l'exposition *in utero* des petits est considérée comme une population dite sensible) et un facteur 10 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL.

**Calcul** :  $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} / 300 = 0,003 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : cet organisme n'accorde pas d'indice de confiance.

### Choix de l'Ineris :

**L'Ineris propose de ne pas retenir pour une exposition aiguë au DEHP par voie orale la VTR aiguë**

Seul l'ATSDR propose une valeur de toxicité aiguë (2022). Cette valeur a été élaborée à partir d'une étude d'exposition *in utero* au DEHP (Rajesh et Balasubramanian, 2014). L'approche mécanistique de cette étude conduit à un effet sur l'homéostasie du glucose qui représente un effet critique discutable pour la construction d'une VTR, en l'absence d'effet obésogène objectivé par l'augmentation de la masse grasse clairement mis en évidence. De plus la qualité de l'étude est limitée par l'absence de données sur la toxicité maternelle.

Par ailleurs, les éléments dont nous disposons, en faveur du choix de la valeur pour des expositions chroniques, ne nous permettent pas de retenir de valeur pour des expositions aiguës. Cette valeur n'est pas retenue par l'Ineris.

### 6.1.2.2 Exposition sub-chronique

**L'ATSDR propose un MRL de 0,0001 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition sub-chronique au DEHP par voie orale (ATSDR, 2022).**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez la souris gestante CD-1 exposée à 0 – 0,04.mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de DEHP par voie orale dans le DMSO (0,1 %) du 0,5<sup>e</sup> au 18,5<sup>e</sup> jour de gestation (Zhang *et al.*, 2015). L'exposition au DEHP a entraîné chez les mères une diminution de la sécrétion d'œstradiol sérique (au 12<sup>e</sup> jour de gestation) et de nombreux effets sur le développement de l'appareil reproducteur des fœtus femelles retenus comme effet critique. Chez les petites femelles de 21 jours, le profil folliculaire est significativement différent de celui du groupe témoin (diminution des follicules primordiaux et une augmentation des follicules secondaires (p<0,05), de même que chez les petites femelles F2 issues du croisement des femelles F1 traités *in utero* avec des mâles non exposés (p<0,05) (effet transgénérationnel). L'ATSDR a retenu un LOAEL de 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> comme dose critique (seule dose testée) comme point de départ pour la construction de sa valeur. Aucune dose équivalente humaine n'a été calculée.

**Facteurs d'incertitude :** un facteur global d'incertitude de 300 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, un facteur 3 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (l'exposition des petits *in utero* est considérée comme une population dite sensible) et un facteur 10 car cette valeur est établie à partir d'un LOAEL.

**Calcul :** 0,04 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> / 300 = 0,0001 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Indice de confiance :** cet organisme n'accorde pas d'indice de confiance.

#### Choix de l'Ineris :

**L'Ineris propose de ne pas retenir de valeur pour une exposition sub-chronique au DEHP par voie orale.**

Seul l'ATSDR propose une valeur de toxicité sub-chronique (2022). Cette valeur a été élaborée à partir d'une étude d'exposition *in utero* au DEHP (Zhang *et al.*, 2015). L'étude est construite sur une seule dose et ne permet pas d'identifier la contribution du DEHP dans les effets observés, elle n'est donc pas pertinente pour construire une VTR.

De plus, les éléments dont nous disposons, en faveur du choix de la valeur pour des expositions chroniques, ne nous permettent pas de retenir de valeur pour des expositions sub-chroniques.

Cette valeur n'est pas retenue par l'Ineris.

### 6.1.2.3 Exposition chronique

**L'Efsa propose une TDI de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique au DEHP par voie orale (EFSA, 2005).**

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat exposés à des doses de 1,5 (témoin) - 10 - 30 - 100 - 300 – 1 000 – 7 500 – 10 000 ppm (soit 0,1 (témoin) - 0,5 à 0,8 - 1,4 à 2,4 - 4,8 à 7,9 – 14 à 23 – 46 à 77 – 359 à 592 – 543 à 775 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (NTP, 2003 ; Wolfe et Layton, 2003). Les effets sur l'appareil reproducteur des mâles ont été retenus comme effet critique. Un NOAEL de 100 ppm (4,8 arrondi à 5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) a été retenu pour la construction de la VTR en raison de l'observation d'une taille réduite des testicules et une légère atrophie des tubes séminifères chez les mâles des générations F1 et F2 des groupes exposés à la dose de 300 ppm (LOAEL). Aucun ajustement temporel n'a été réalisé par l'Efsa en raison de l'exposition continue des animaux au DEHP *via* l'alimentation. Aucune dose équivalente humaine n'a été calculée.

**Facteurs d'incertitude :** un facteur global d'incertitude 100 est appliqué : un facteur 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme (variabilité inter-espèces) et un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine (variabilité intra-espèces).

**Calcul :** 5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> / 100 = 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Indice de confiance :** cet organisme n'accorde pas d'indice de confiance.

**L'US EPA propose une RfD de 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique au DEHP par voie orale (US EPA, 1987).**

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez les cochons d'Inde exposés *via* l'alimentation à des doses de 0 - 19 - 64 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pendant 1 année (5 j/7) (Carpenter *et al.*, 1953). L'effet critique retenu est la toxicité hépatique mise en évidence par l'augmentation significative du poids relatif du foie chez les femelles exposées aux deux doses de DEHP par comparaison au groupe témoin. Un LOAEL de 19 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> est retenu pour la construction de la RfD. Aucun ajustement n'est réalisé pour la durée discontinue (5 j/7) de l'exposition.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 1 000 est appliqué : 10 pour tenir compte des variations inter-espèces, 10 pour tenir compte des variations intra-espèces, un facteur 10 supplémentaire pour tenir compte de la durée d'exposition de 1 an, supérieure à une durée sub-chronique mais ne correspondant à la durée de vie du cochon d'Inde, de même que pour tenir compte de la construction de la RfD à partir d'un LOAEL, l'effet étant considéré comme peu spécifique.

**Calcul** : 19 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> x 1/1 000 = 0,019 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> arrondi à 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Indice de confiance** : moyen, tant pour la qualité de l'étude source, la complétude de la base de données ainsi que la VTR élaborée.

### L'OMS a établi une TDI de 0,025 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale au DEHP (OMS, 2003).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale non publiée chez le rat exposé à des doses de 0 - 2,5 - 25 - 50 - 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> par voie orale pendant 7 jours (Morton, 1979). La prolifération des peroxysomes hépatiques a été retenu comme l'effet critique, considéré comme particulièrement sensible. La DJT a été construite à partir d'un NOAEL de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Aucun ajustement pour la durée d'exposition n'a été réalisé.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 100 est appliqué : 10 pour tenir compte des variations inter-espèces et 10 pour tenir compte des variations intra-espèces.

**Calcul** : 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> / 100 = 0,025 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice.

### Le RIVM propose une TDI de 0,004 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique au DEHP par voie orale (RIVM, 2001).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale de toxicité subchronique chez des rats exposés *via* l'alimentation à des doses de 0 - 5 - 50 - 500 - 5 000 ppm soit 0 - 0,37 - 3,7 - 37 - 370 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de DEHP pendant 13 semaines (Poon *et al.*, 1997). L'effet critique retenu est la toxicité testiculaire mise en évidence par une vacuolisation des cellules de Sertoli, considéré comme étant un marqueur précoce de toxicité. Un NOAEL de 50 ppm soit 3,7 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été déterminé par les auteurs et considéré comme le point de départ dans la construction de la DJT. Le RIVM considère que les résultats de cette étude sont considérés comme pertinents aussi bien pour les adultes que les jeunes mâles. Aucun ajustement n'a été réalisé.

**Facteurs d'incertitude** : un facteur global de 1 000 est appliqué : 10 pour tenir compte des variations inter-espèces, 10 pour tenir compte des variations intra-espèces, et un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'exposition à long terme.

**Calcul** : 3,7 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> / 1 000 = 0,0037 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> arrondi à 0,004 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

Indice de confiance : cet organisme ne propose pas d'indice.

**L'Anses propose de retenir pour une exposition chronique au DEHP par voie orale la VTR chronique de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de l'Efsa (Anses, 2012).**

Quatre organismes ont établi des valeurs pour une exposition chronique au DEHP par voie orale (US EPA, 1987 ; RIVM, 2001 ; OMS, 2003, Efsa, 2005) et un organisme a établi une valeur pour l'ensemble des phtalates (RIVM, 2001). En 2012, l'Anses a réalisé un choix de VTR.

L'US EPA et l'OMS s'appuient sur des études anciennes, non disponibles à ce jour et qui ne peuvent être correctement évaluées. Ces deux organismes retiennent comme effet critique la toxicité hépatique se traduisant notamment par la prolifération des peroxyosomes faisant intervenir chez les rongeurs l'activation de récepteurs spécifiques (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors ou PPAR). Dans le foie humain, il a été démontré que le récepteur PPAR- $\alpha$  est présent à un niveau plus faible que chez le rat et qu'il a également une activité plus faible ce qui permet de considérer que le mécanisme par lequel le DEHP induit des effets sur le foie chez les rongeurs est peu pertinent chez l'homme. Ces valeurs ne sont donc pas retenues.

L'Efsa et le RIVM retiennent comme effet critique les effets sur la reproduction et plus particulièrement la toxicité testiculaire (taille réduite des testicules pour l'Efsa et atteinte des cellules de Sertoli pour le RIVM). 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 à la suite d'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.

Le RIVM construit sa valeur à partir d'une étude de toxicité subchronique chez le rat (Poon *et al.*, 1997). L'étude est de bonne qualité et la vacuolisation des cellules de Sertoli un marqueur particulièrement sensible de la toxicité testiculaire. Cependant, le choix de la dose critique n'est justifié par aucune donnée statistique et des effets sont visibles à de plus faibles doses d'expositions. Cette VTR n'est pas retenue.

L'Efsa construit sa valeur à partir d'une étude réglementaire de reproduction sur deux générations par voie orale chez le rat réalisée sous les Bonnes Pratiques de Laboratoire (NTP, 2003 ; Wolfe et Layton, 2003). L'atteinte testiculaire (taille réduite des testicules et une légère atrophie des tubes séminifères) cible les petits mâles des générations F1 et F2 exposés au cours du développement qui représente une période particulièrement sensible. La dose critique retenue est pertinente, la construction de la valeur transparente et le choix des facteurs d'incertitude cohérent.

Dans son choix de VTR, l'Anses retient la valeur de l'Efsa, cette approche est également retenue par l'Ineris.

**Indice de confiance** : Elevé en raison du choix de l'effet critique, de la qualité des données et de la transparence dans la construction de la VTR.

- **Ensemble des phtalates**

**Le RIVM a établi une TDI de 0,025 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour une exposition chronique par voie orale à tous les phtalates (2001).**

Cette valeur est directement basée sur la DJT de 0,025 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> du DEHP établi par l'OMS en 1996. Le RIVM justifie sa valeur en considérant que les autres phtalates présentent tous une toxicité plus faible ou équivalente au DEHP.

**Facteurs d'incertitude** : aucun facteur n'est appliqué.

**Calcul** : -

**Indice de confiance** : cet organisme ne propose pas d'indice.

## Choix de l'Ineris :

**L'Ineris ne retient pas de valeur pour l'ensemble des phtalates.**

Le RIVM établit une valeur pour l'ensemble des phtalates en argumentant d'une part sur le fait que tous les phtalates présentent une toxicité égale ou plus faible que le DEHP et en s'appuyant d'autre part sur la TDI de  $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  du DEHP établie par l'OMS en 1996 (révisée en 2003). Bien que le DEHP semble effectivement présenter un profil toxicologique plus sévère que les autres phtalates, les données sont lacunaires pour certains d'entre eux, de telle sorte que cette affirmation ne peut être vérifiée. Par ailleurs, dans le même rapport, le RIVM propose une nouvelle valeur plus contraignante pour le DEHP (TDI de  $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) et recommande dans sa conclusion qu'en cas de mélange la TDI de  $0,004 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  du DEHP doit être utilisée. Le RIVM est en contradiction avec la valeur établie précédemment, elle n'est donc pas retenue.

## 6.2 VTR sans seuil

### 6.2.1 Inhalation

**L'OEHHA a établi un ERU<sub>i</sub> de  $2,4 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  pour une exposition chronique par inhalation au DEHP (OEHHA, 2011).**

Cette valeur est calculée en 2011. Elle repose sur une extrapolation voie à voie à partir de l'ERU<sub>o</sub> de l'OEHHA (voir ci-après), en considérant le poids moyen d'un homme de 70 kg, un volume de respiratoire de  $20 \text{ m}^3$  par jour et un taux d'absorption de 100 %. Aucune autre indication n'est mentionnée.

## Choix de l'Ineris :

**L'Ineris propose de retenir pour une exposition chronique au DEHP par inhalation la VTR chronique de  $2,4 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$  de l'OEHHA (2011)**

Seule une valeur est disponible. La valeur proposée par l'OEHHA est une extrapolation voie à voie à partir de la VTR établie pour la voie orale.

La valeur de l'OEHHA par inhalation est donc retenue.

**Indice de confiance :** faible en raison de la construction à partir d'une extrapolation voie à voie.

### 6.2.2 Voie orale

**L'US EPA a établi un ERU<sub>o</sub> de  $0,014 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$  pour une exposition chronique par voie orale au DEHP (US EPA, 1988).**

Cette valeur est issue d'une étude de cancérogenèse chez le rat (Wistar) et la souris (B6C3F1) exposés au DEHP par voie orale pendant 103 semaines à des doses de 0 – 6 000 – 12 000 ppm (soit 0 -  $0,322 - 0,674 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour les mâles et 0 -  $0,394 - 0,744 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour les femelles) chez le rat et 0 – 3 000 – 6 000 ppm (soit 0 -  $0,672 - 1,325 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour les mâles et 0 -  $0,799 - 1,821$  pour les femelles) chez la souris (NTP, 1982). Au cours de cette étude, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques (carcinomes et/ou adénomes hépatocellulaires) a été observée chez les mâles et les femelles à la fois chez le rat et la souris. L'US EPA a retenu pour la construction de sa valeur l'augmentation de l'incidence combinée des carcinomes et adénomes hépatocellulaires chez la souris mâle, le détail des valeurs étant rapporté dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Incidence combinée des tumeurs hépatocellulaires chez la souris mâle exposée pendant 103 semaines au DEHP (NTP, 1982).

Administrée (ppm)	Dose		Incidence tumorale
	mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	Equivalente Humaine (mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> )	
0	0	0	14/50
3 000	0,672	32	25/48
6 000	1,325	65	29/50

L'US EPA précise que le calcul de la dose a été réalisé en tenant compte d'un taux de consommation alimentaire standard de 13 % du poids corporel de la souris. En effet, dans cette étude, la farine alimentaire ayant servi au calcul de dose par le NTP pourrait contenir des résidus et déchets en quantité importante, ne constituant pas un véritable apport alimentaire.

Le calcul de la dose équivalente humaine n'est pas renseigné.

La valeur d'excès de risque unitaire a été dérivée au moyen d'un modèle linéarisé multi-étapes et correspond à un **ERU<sub>o</sub> de 0,014 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup>**.

L'US EPA précise que chez le rat, la valeur d'ERU<sub>o</sub> de 0,0045 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> a été calculée pour l'incidence combinée des carcinomes et adénomes hépatocellulaires chez la femelle et de 0,0032 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> chez le mâle. L'ERU<sub>o</sub> basé sur l'incidence combinée des carcinomes et adénomes hépatocellulaire chez la souris femelle est de 0,01 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup>.

**L'OEHHA a établi un ERU<sub>o</sub> de 0,003 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> pour une exposition par voie orale (OEHHA, 2011).**

Cette valeur élaborée en 2011. Elle repose sur une étude de cancérogenèse chez le rat (Wistar) et la souris (B6C3F1) exposés au DEHP par voie orale pendant 103 semaines à des doses de 0 – 6 000 – 12 000 ppm (soit 0 - 0,322 – 0,674 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 0 - 0,394 – 0,744 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les femelles) chez le rat et 0 – 3 000 – 6 000 ppm (soit 0 - 0,672 – 1,325 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour les mâles et 0 - 0,799 – 1,821 pour les femelles) chez la souris (NTP, 1982). Au cours de cette étude, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques (carcinomes et/ou adénomes hépatocellulaires) a été observée chez les mâles et les femelles à la fois chez le rat et la souris. L'OEHHA a retenu pour la construction de sa valeur l'augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le rat et la souris des deux sexes, le détail des valeurs étant rapporté dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Incidence des carcinomes hépatocellulaires chez la souris et le rat des deux sexes exposés pendant 103 semaines au DEHP (NTP, 1982).

Espèces)	Doses (ppm dans l'alimentation)	Incidence des carcinomes hépatocellulaires	
		mâles	femelles
Rats (F344)	0	3/50	0/50
	6 000	6/49	2/49
	12 000	12/49* (p<0,05)	8/50* (p<0,01)
Souris (B6C3F)	0	9/50	0/50
	3 000	14/48	7/50
	6 000	19/50* (p<0,05)	17/50* (p<0,001)

L'OEHHA précise que le calcul de la dose a été réalisé en tenant compte d'un taux de consommation alimentaire standard de 13 % du poids corporel de la souris. En effet, dans cette étude, la farine alimentaire ayant servi au calcul de dose par le NTP pourrait contenir des résidus et déchets en quantité importante, ne présentant pas un véritable apport nutritif.

La dose équivalente humaine (HED) a été calculée à partir de l'équation suivante :

$$HED = D \times l_e / L_e \times (P_a / P_h)^{1/3} \times (L_a / L)^3$$

D : dose

P<sub>a</sub> : poids corporel de l'animal ; P<sub>h</sub> : poids corporel homme

L<sub>e</sub> : durée d'exposition ; L<sub>e</sub> : durée de l'étude ; L : durée de vie de l'animal.

Un excès de risque unitaire a été dérivé au moyen d'un modèle linéarisé multi-étapes pour chacune des espèces et pour les deux sexes.

Tableau 5 : valeurs d'excès de risque unitaire dérivées par l'OEHHA à partir de l'étude du NTP (1982) en fonction des espèces et du sexe

Espèce	Sexe	ERU <sub>o</sub> [(mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> ) <sup>-1</sup> ]
Rats (F344)	mâle	2,95 10 <sup>-3</sup>
	femelle	3,52 10 <sup>-3</sup>
Souris (B6C3F)	mâle	8,36 10 <sup>-3</sup>
	femelle	4,73 10 <sup>-3</sup>

La valeur la plus grande et la plus protectrice de 8,36 10<sup>-3</sup> (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> (arrondie à 8,4 10<sup>-3</sup> (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup>) dérivée à partir de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles, a été retenue.

### Choix de l'Ineris :

**L'Ineris propose de retenir pour une exposition chronique au DEHP par voie orale la VTR chronique de 0,0084 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> de l'OEHHA (2011)**

Deux organismes proposent des valeurs, l'US EPA (1988) et l'OEHHA (2011).

Les valeurs proposées par ces deux organismes sont basées sur la même étude de cancérogénèse réalisée chez le rat et la souris par le NTP (1982). Cette étude, bien qu'ancienne, mais réalisée à partir de protocoles standardisés, est de bonne qualité. Dans les deux cas, l'augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques au niveau du foie a été retenue pour dériver ces valeurs. Bien que la formation de tumeurs hépatiques soit particulièrement documentée chez les rongeurs, la pertinence chez l'homme est peu probable en raison du mécanisme d'action impliquant l'action des récepteurs nucléaires (PPAR), peu présents et peu actifs chez l'humain.

Pour l'extrapolation des données aux faibles doses, réalisée par les deux organismes à partir du même modèle mathématique, l'OEHHA a retenu l'incidence des carcinomes hépatiques, alors que l'US EPA retient l'incidence cumulée des adénomes et carcinomes hépatique. La construction de l'OEHHA apparaît plus précise car elle tient compte des mâles et femelles et se base uniquement sur la survenue des carcinomes.

Cette valeur d'ERU<sub>o</sub> de 0,014 (mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)<sup>-1</sup> correspond à une dose de 1,19.10<sup>-3</sup> mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour un excès de risque de 10<sup>-5</sup> et 1,19.10<sup>-4</sup> mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour un excès de risque de 10<sup>-6</sup>.

**Indice de confiance :** moyen en raison de la non transposabilité à l'homme.

## 7. Bibliographie

**Anses** (2012) - 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). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/system/files/CHIM2012sa0180.pdf>

**ATSDR** (2022) - Toxicological Profile for Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=684&tid=65>

**Carpenter C.P., Weil C. and Smyth Jr H.** (1953) - Chronic Oral Toxicity of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate for Rats, Guinea Pigs, and Dogs. *Arch. Indust. Hyg. & Occupational Med.*, **8**, 3, 219-226.

**EFSA** (2005) - Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *EFSA Journal*, **3**, 9, 243.

**Kurahashi N., Kondo T., Omura M., Umemura T., Ma M. and Kishi R.** (2005) - The effects of subacute inhalation of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on the testes of prepubertal Wistar rats. *Journal of occupational health*, **47**, 5, 437-444.

**Ma M., Kondo T., Ban S., Umemura T., Kurahashi N., Takeda M., et al.** (2006) - Exposure of prepubertal female rats to inhaled di (2-ethylhexyl) phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicological Sciences*, **93**, 1, 164-171.

**Morton S.J.** (1979) - The hepatic effects of dietary di-2-ethylhexyl phthalate, The Johns Hopkins University

**NTP** (1982) - Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed studies). NTP-TR-217. NTP-80-37. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.

**NTP** (2003) - Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when Diethylhexylphthalate (CAS 117-81-7) was administered to Sprague Dawley rats in the diet. TherImmune Research Corporation, TRC Study No 7244-200, NTP-RACB-98-004, NTP, National Institutes of Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC, USA, NTIS# PB2004-104000.

**NTP** (2021) - Toxicology and Carcinogenesis Studies of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr601\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr601_508.pdf)

**OEHHA** (2011) - Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for Cancer Potencies. Appendix B. <https://oehha.ca.gov/chemicals/di2-ethylhexylphthalate>

**OMS** (2003) - Di(2-ethylhexyl)phthalate in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization. Geneva.

**Poon R., Lecavalier P., Mueller R., Valli V., Procter B. and Chu I.** (1997) - Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, **35**, 2, 225-239.

**Rajesh P. and Balasubramanian K.** (2014) - Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling. *J Endocrinol*, **223**, 1, 47-66.

**RIVM** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

**US EPA** (1987) - IRIS Summary - Di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) - Reference Dose for Oral Exposure (RfD). United States Environmental Protection Agency.

**US EPA** (1988) - IRIS Summary - Di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) - Cancer Assessment. United States Environmental Protection Agency.

**Wolfe G. and Layton K.** (2003) - Multigeneration reproduction toxicity study in rats (unaudited draft): Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. *TherImmune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland), TRC Study, 7244-200.*

**Zhang X.-F., Zhang T., Han Z., Liu J.-C., Liu Y.-P., Ma J.-Y., et al.** (2015) - Transgenerational inheritance of ovarian development deficiency induced by maternal diethylhexyl phthalate exposure. *Reproduction, Fertility and Development*, **27**, 8, 1213-1221.