

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 3 mars 2015

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

relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) pour le di-éthyl-hexyl-téréphtalate (DEHTP, N° CAS 6422-86-2)

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

Dans le cadre de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) adoptée en avril 2014, le gouvernement français souhaite amplifier la démarche d'évaluation des dangers et des risques de substances susceptibles d'être perturbatrices endocriniennes ou de substances utilisées par des populations sensibles. Ainsi, il est confié à l'Anses le soin d'expertiser au moins 15 substances dans les 3 prochaines années, afin d'identifier si elles présentent des propriétés de perturbation endocrinienne et un risque pour la santé ou l'environnement. Dans l'affirmative, il est demandé à l'Anses de proposer des mesures de gestion des risques appropriées dans le cadre de réglementations européennes (REACH, biocides, produits phytopharmaceutiques, cosmétiques ou autre).

Dans un courrier du 7 mai 2014, le ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie a adressé à l'Anses une liste de 5 substances qu'il convenait d'examiner en 2014 dans le cadre de la SNPE. Parmi ces substances figure le di-éthyl-hexyl-téréphtalate (DEHTP, n° CAS 642-86-2).

En réponse à cette demande, l'Anses a réalisé une analyse de meilleure option de gestion des risques pour la substance DEHTP selon le format européen de RMOA (Risk Management Option Analysis) proposé par l'ECHA et suivi par les différents Etats membres contribuant aux travaux de REACH.

L'objet de ce présent avis est de résumer les principaux éléments contenus dans cette analyse.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ ORGANISATION GENERALE

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

L'analyse de la meilleure option de gestion des risques pour le DEHTP a été réalisée par la Direction des Produits Réglementés avec l'appui du comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques dans le cadre de la mise en œuvre du règlement REACH ».

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

■ DEMARCHE SUIVIE DES TRAVAUX D'EXPERTISE

L'analyse de la substance DEHTP est basée sur les données disponibles dans le dossier d'enregistrement REACH¹, dans le rapport sur la sécurité chimique (CSR) du dossier d'enregistrement et sur la littérature scientifique et les évaluations précédentes disponibles pour cette substance, en particulier :

- Le rapport de la substance élaboré dans le cadre du programme HPV² de l'OCDE (SIAM 17, 2003)
- L'avis de l'autorité européenne de sécurité des aliments sur l'utilisation du DEHTP dans les matériaux au contact alimentaire (EFSA, 2008)
- L'évaluation des risques liés aux plastifiants non-phtalates dans les jouets réalisée par les Néerlandais (RIVM, 2009)
- Le rapport danois sur l'identification des alternatives pour certains phtalates (Danish EPA, 2010)
- L'évaluation du profil toxicologique du DEHTP faite par Tox Services (Tox services, 2012)
- Le rapport de l'U.S. CPSC (Consumer Product Safety Commission) sur les dangers liés aux phtalates et à leurs alternatives (U.S. CPSC, 2014).

Après consultation du comité d'experts spécialisé "Evaluation des risques liés aux substances chimiques dans le cadre de la mise en œuvre du règlement REACH", réuni le 16 décembre 2014, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

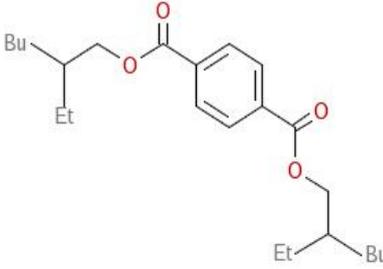
¹ Les rapports détaillés de certaines études résumées dans le dossier d'enregistrement ont été fournies à l'Anses par le déclarant principal de la substance.

² High Production Volume

3. ANALYSE DE LA SUBSTANCE DEHTP

3.1. Substance étudiée

Le diéthylhexyltéréphtalate (DEHTP, n° CAS 6422-86-2) a été développé par l'industrie chimique en substitution de phtalates, en particulier le diéthylhexylphtalate (DEHP), le dibutylphtalate (DBP) et le benzylbutylphtalate (BBP), interdits ou fortement limités dans de nombreux usages exposant potentiellement des publics sensibles.

nom	Bis(2-ethylhexyl)terephthalate
N° CAS	6422-86-2
N° EC	229-176-9
Formule:	$C_{24}H_{38}O_4$ 
Poids moléculaire:	390 g/mol
Synonymes	Di ethyl hexyl terephtalate (DEHT) Bis(2-ethylhexyl)terephthalate Di octyl terephtalate (DOTP) 1,4-benzene dicarboxylic acid 1,4-bis(2-ethylhexyl) ester di-2-ethyhexyl ester

Les utilisations du DEHTP couvrent des usages industriels, professionnels et consommateurs. Il est utilisé dans les articles en PVC, dans les articles en caoutchouc, dans les vernis, les encres, les adhésifs.

Il est particulièrement utilisé comme plastifiant de substitution pour les articles en contact avec un public sensible (dispositifs médicaux, jouets). Il est également autorisé dans la composition des matériaux en contact des aliments.

Le tonnage déclaré en Europe est confidentiel. Il est compris entre 10 000 et 100 000 t/an.

Classification

Il n'existe pas de classification harmonisée pour le DEHTP et aucune proposition de classification n'a été faite par les déclarants dans les dossiers d'enregistrement. Il n'y a aucune notification de classification enregistrée auprès de l'ECHA dans l'inventaire de classification pour cette substance.

3.2. Informations clés sur les dangers pour l'homme

Une analyse du profil toxicologique du DEHTP a été réalisée, dont les principaux éléments sont résumés ci-dessous.

3.2.1. Toxicocinétique

Le métabolite majoritaire du DEHTP est l'acide téréphtalique. Chez le rat, une hydrolyse complète a lieu, transformant le DEHTP en acide téréphtalique et 2-ethylhexanol, qui sont ensuite rapidement éliminés.

Le DEHTP est partiellement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, avec 36% de la substance retrouvée intacte dans les fèces.

La pénétration percutanée du DEHTP est très faible, limitant ainsi l'exposition systémique potentielle.

3.2.2. Toxicité aiguë

Pour la toxicité par voie orale, les trois études disponibles faites chez le rat montrent une DL₅₀³ supérieure à 3200 mg/kg, indiquant qu'aucune classification pour la toxicité aiguë par voie orale n'est nécessaire.

Pour la toxicité par voie cutanée, dans une étude faite chez le cochon d'inde, une DL₅₀ > 20 mL/kg est déterminée, indiquant qu'aucune classification aiguë n'est nécessaire pour cette voie d'exposition.

Aucune étude n'est disponible pour la voie respiratoire.

3.2.3. Irritation et sensibilisation

Dans une étude faite chez le lapin aucune irritation cutanée n'a été observée. Chez l'homme, une étude faite chez des volontaires était également disponible, dans laquelle une irritation légère a été observée et jugée non inhérente à la substance (absence de relation dose-effet).

Dans une étude conduite chez le lapin afin d'évaluer l'irritation oculaire du DEHTP, des effets ont été observés, réversibles en 72 heures. Ainsi, la substance ne peut être considérée comme un irritant oculaire.

Concernant la sensibilisation, un test HRIPT⁴ est disponible indiquant que le DEHTP n'est ni irritant, ni sensibilisant pour l'homme. Un test fait chez le cochon d'inde ne montre pas non plus de propriétés sensibilisantes pour le DEHTP.

Au vu de l'ensemble de ces données, le DEHTP est considéré comme non irritant et non sensibilisant.

³ DL₅₀ : dose létale entraînant 50% de mortalité

⁴ HRIPT : Human Repeat Insult Patch Test, test épicutané par applications répétées chez l'humain

3.2.4. Toxicité par administration répétée

Pour la voie orale, une étude clé est disponible où des rats sont exposés à 0 ; 0,1 ; 0,5 ou 1,0% de DEHTP pendant 90 jours. Aucune mortalité n'a été observée et peu d'effets toxiques ont été mis en évidence, si ce n'est sur certains paramètres hématologiques (concentration d'hémoglobine, hémocrite) ainsi qu'un effet sur le poids du foie à la plus forte dose. La NOEL⁵ est de 0,5%, équivalent à 277-309 mg/kg pc/jour. Deux autres études par voie orale sont disponibles, montrant peu d'effets hormis sur le poids corporel ou sur le poids du foie, avec des NOEL > 500 mg/kg pc/jour.

Deux études plutôt anciennes sont également disponibles pour la voie cutanée et la voie respiratoire. Dans l'étude par voie respiratoire conduite chez le rat albinos, aucun effet n'est observé. Concernant l'étude par voie cutanée, faite chez le cochon d'inde, si aucune mortalité n'a été observée, un érythème modéré à sévère ainsi qu'un léger œdème étaient présents au site d'application. Après 15 jours seul l'œdème disparaît.

3.2.5. Genotoxicité

Tous les tests *in vitro* de genotoxicité du DEHTP disponibles sont négatifs, que ce soit le test d'Ames (3 études disponibles), le test d'aberration chromosomique ou le test de mutation génique. Aucun test *in vivo* n'a été conduit.

Le DEHTP n'est pas considéré comme genotoxique.

3.2.6. Carcinogénicité

Une étude sur 104 semaines a été faite chez le rat Fisher dans laquelle aucun changement néoplasique n'a été observé. A la plus forte dose, une baisse du gain de poids corporel chez les deux sexes, et un effet oculaire (opacité) chez les femelles ont été observés. Des changements étaient à noter également dans les reins, le foie (augmentation du poids des reins et du foie sans modifications histologiques, les yeux (atrophie de la couche externe de la rétine) et les cornets nasaux aux deux plus fortes doses.

Le DEHTP n'est pas considéré comme une substance cancérigène.

3.2.7. Reprotoxicité

Une étude 2-génération par voie orale faite sur des rats exposé aux doses de 0, 0,3, 0,6 et 1% (suivant la ligne directrice OCDE 416) est disponible. Quelques effets sur le poids corporel ont été observés à 0,6 et 1%, mais aucun effet au niveau de la fertilité ou des organes reproducteurs. A la plus forte dose, une augmentation de la mortalité a été décrite chez les rats adultes F0 et F1. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité ou sur le poids des organes reproducteurs.

Trois études sur le développement prénatal sont disponibles. Chez la souris CD-1 (dans une étude conduite selon la ligne directrice OCDE 414) aucun effet n'a été observé sur le développement, même à des doses engendrant une toxicité maternelle puisque l'exposition entraînait une augmentation du poids absolu du foie aux deux plus fortes doses (3000 et 7000 ppm). Dans une

⁵ No Effect Level : niveau sans effet

autre étude sur le développement prénatal conduite chez le rat Sprague-Dawley (selon la ligne directrice OCDE 414) aucun effet sur le développement n'était rapporté. Il y avait uniquement un effet sur le poids corporel des mères à la plus forte dose. Finalement dans une troisième étude où des rats Sprague-Dawley étaient exposés au DEHTP du 14^{ème} jour de gestation au 3^{ème} jour post-natal, aucun effet n'a été observé.

Un test utéro-trophique était aussi disponible dans lequel l'exposition de rats immatures au DEHTP n'entraîne aucun effet sur le poids des utérus.

Un des métabolites minoritaires du DEHTP est l'acide 2-éthyl-héxanoïque, classé reprotoxique de catégorie 2 H361d (Susceptible de nuire au fœtus), ce qui questionne quant à la reprotoxicité du DEHTP, en particulier s'il s'avérait que ce métabolite était plus présent chez l'homme que chez le rat. Ce métabolite est actuellement en cours d'évaluation par l'Espagne dans le cadre de REACH (inscrit sur le CoRAP⁶ 2012). Plusieurs éléments à notre disposition permettent cependant d'écarter l'incertitude quant à la reprotoxicité du DEHTP due à ce métabolite pour l'homme. En effet, ce métabolite est aussi produit à partir de bis(2-éthylhexyle) phtalate (DEHP). Pour le DEHP, les études de reprotoxicité disponibles pour certains primates montrent qu'ils sont moins sensibles que les rongeurs aux effets reprotoxiques du DEHP et de ses métabolites (ECHA, 2014). Enfin, contrairement au DEHP, aucun effet sur la reproduction n'est observé dans l'étude 2-génération faite chez le rat pour le DEHTP. Ainsi, la formation d'un métabolite minoritaire classé reprotoxique ne semble pas induire de toxicité pour la reproduction suite à une exposition au DEHTP ni chez le rongeur ni *a fortiori* chez les primates.

3.3. Eléments clés sur les dangers et le devenir dans l'environnement

3.3.1. Devenir dans l'environnement et persistance

Le DEHTP est une substance faiblement soluble (solubilité : 0,4 µg/L), tensio-active (32,7 mN/m à 22°C) et légèrement volatile (0,001 Pa à 25°C).

Le DEHTP a un log K_{oc} de 5,07 indiquant une forte adsorption sur les particules du sol et les sédiments. D'après le CSR du DEHTP et le rapport d'évaluation OCDE (SIAM 17, 2003), l'hydrolyse n'est pas la voie majoritaire de dégradation. La photodégradation dans l'air du DEHTP est estimée à 0,487 jours (AOPWIN v1.90). Un test de biodégradation facile, dans lequel la biodisponibilité de la substance a été augmentée à l'aide d'un gel de silice, montre que 73% du DEHTP est minéralisé après 28 jours (suivi du CO₂). Néanmoins, les données obtenues lors d'un test d'écotoxicité sur larves de chironomes mettent en doute la dégradation facile du DEHTP. En effet, lors de ce test, les concentrations mesurées dans le sédiment (composé de 76% de quartz, 20% de kaolinite et 4% de tourbe) étaient de 90-121% de la concentration nominale à T=0 et 77-97% de la concentration nominale à T=28 jours, ce qui laisse penser que le temps de dégradation du DEHTP une fois adsorbé sur le sédiment pourrait être relativement long.

3.3.2. Bioaccumulation du DEHTP

Concernant le caractère bioaccumulable du DEHTP, un facteur de bioconcentration de 393 L/kg a été obtenu chez l'huître, ce qui est inférieur au seuil de 2000 L/kg caractérisant les substances bioaccumulables selon l'annexe XIII du règlement REACH. Néanmoins, aucune donnée chez les vertébrés aquatiques (poisson) pour conclure définitivement sur le critère bioaccumulable.

⁶ CORAP : Community Rolling Action Plan : Plan roulant d'action communautaire

3.3.3. Ecotoxicité du DEHTP

Les tests d'écotoxicité chronique et aiguë réalisés sur algues, invertébrés et poissons ne montrent pas d'effets toxiques du DEHTP. Dans la majorité des cas, ces tests ont été réalisés avec un ajout de solvant afin d'obtenir des concentrations en DEHTP supérieures à sa solubilité en milieu aqueux. Dans le sédiment, un effet est observé sur l'émergence des larves de chironome à 180 mg/kg mais l'EC₅₀ relative au développement de ces mêmes larves est >1000 mg/kg. Pour les organismes terrestres, seuls les tests de toxicité ont été réalisés sur 3 espèces de plantes en hydroponie et ne montrent pas d'effets. Aucun test sur vers de terre ou micro-organismes du sol n'est disponible.

Bien que le DEHTP montre peu/pas d'effet, la toxicité et la présence dans l'environnement de l'acide 2-ethylhexanoïque, un métabolite du DEHTP (Nalli *et al.*, 2002), soulèvent quelques inquiétudes. En effet, bien que ce métabolite ne soit pas considéré comme persistant d'après le dossier d'enregistrement de cette substance, des quantités appréciables ont été mesurées dans différents compartiments environnementaux et dans les stations d'épuration (Horn *et al.*, 2004 ; Barnabé *et al.*, 2008). Ce métabolite étant également produit par la dégradation d'autres phtalates (i.e. DEHP et DEHA), il est donc difficile d'évaluer la part attribuable au DEHTP.

L'acide 2-ethylhexanoïque est actuellement évalué par l'Espagne dans le cadre de la Réglementation REACH (CORAP 2012). En fonction des conclusions quant à l'écotoxicité et au devenir dans l'environnement de cette substance, il conviendra de voir si les conclusions sur le DEHTP sont remises en cause ou non.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Le DEHTP a été développé pour remplacer les phtalates interdits ou fortement limités dans diverses applications, notamment pour les usages entraînant des expositions de publics sensibles tels que les dispositifs médicaux ou les jouets. Dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, l'autorité compétente française a demandé à l'Anses d'évaluer le profil toxicologique du DEHTP et vérifier si des mesures de gestion des risques étaient nécessaires pour cette substance.

Les informations actuellement disponibles indiquent que le DEHTP ne pose *a priori* pas de risque sanitaire ou environnemental. En particulier aucune toxicité pour la reproduction n'a été observée et aucune alerte relative à un éventuel effet perturbateur endocrinien n'a été mise en évidence. Le DEHTP est considéré comme ayant une faible toxicité pour l'homme et présente des profils toxicologique et écotoxicologique beaucoup plus favorables que les phtalates qu'il doit substituer.

Néanmoins, quelques incertitudes persistent, en particulier quand au caractère PBT (persistant, bioaccumulable et toxique) du DEHTP. Si les éléments disponibles ne semblent pas montrer que le DEHTP répond aux critères PBT, des données expérimentales complémentaires permettraient de mieux en juger. De plus, un métabolite du DEHTP, l'acide 2-ethylhexanoïque, qui est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (H361d) est en cours d'évaluation par l'autorité

compétente espagnole dans le cadre de la réglementation REACH. Des informations complémentaires sont attendues sur sa toxicité pour l'environnement et son devenir. Une fois ces informations disponibles, l'évaluation du risque pour l'environnement pourra être affinée. En ce qui concerne la santé humaine, ce métabolite minoritaire ne semble pas entraîner de toxicité du DEHTP.

En l'état des connaissances disponibles, **l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail n'a pas identifié de danger ou risque sanitaire ou environnemental justifiant une mesure de gestion pour le DEHTP**. L'évaluation du DEHTP pourra être néanmoins reconsidérée en fonction des conclusions obtenues par l'Espagne sur l'acide 2-ethylhexanoïque, métabolite du DEHTP.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

DEHTP, substitut, REACH, Perturbateur Endocrinien, RMOA

BIBLIOGRAPHIE

Barnabé S., Beauchesne I., Cooper D.G. and Nicell J.A., 2008. Plasticizers and their degradation products in the process streams of a large urban physicochemical sewage treatment plant. *Water Research*, 42 (1–2), 153–162.

Danish EPA, 2010. Identification and assessment of alternatives to selected phthalates. Environmental Project No. 1341. Miljøprojekt.

ECHA, 2014, Support document for identification of DEHP as a SVHC

EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 18th list of substances for food contact materials. *Journal* 628-633, 1-19.

Horn, O., Nalli, S., Cooper, D., Nicell, J. 2004. Plasticizer metabolites in the environment. *Water Research*, 38 (17), 3693-3698.

Nalli S., Cooper D.G., Nicell J.A. 2002. Biodegradation of plasticizers by *Rhodococcus rhodochrous*. *Biodegradation*, 13 (5), 343-352.

RIVM, 2009. Risk assessment non-phthalate plasticizers in toys. PJCM Janssen and HJ Bremmer.

SIAM 17, 2003. OECD SIDS Initial Assessment Report. Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHT). CAS number: 6422-86-2.

Tox Services (2012) GreenScreen™ Assessment for Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT).

U.S. CPSC (U.S. Consumer Product Safety Commission), 2014. Chronic hazard advisory panel on phthalates and phthalate alternatives. Directorate for Health Sciences. Bethesda, MD 20814.