

0 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 DINCH® (1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, n° CAS 166412-78-8)**

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 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 DINCH (1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, n° CAS 166412-78-8).

En réponse à cette demande, l'Anses a réalisé une analyse de meilleure option de gestion des risques pour la substance DINCH selon le format européen de RMOA (Risk Management Option Analysis) proposé par l'ECHA et suivi par les différents Etats-membre 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 DINCH 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 DINCH 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 sur cette substance, en particulier :

- Le rapport public de l'organisme australien d'évaluation des produits chimiques (NICNAS) sur l'Hexamoll® DINCH (NICNAS, 2012)
- L'avis de l'autorité européenne de sécurité des aliments sur l'utilisation du 1,2-cyclohexyldicarboxylic acid, diisononyl ester dans les matériaux au contact avec les aliments (EFSA, 2006).
- L'avis du SCENIHR² sur la sécurité pour les nouveau-nés ou autres groupes sensibles des dispositifs médicaux contenant des plastifiants (SCENHIR, 2008)
- Le rapport 7/14 du KEMI sur la stratégie suédoise sur les phtalates (KEMI, 2014).
- Les rapports danois sur l'identification des alternatives pour certains phtalates (Danish EPA, 2010) et les alternatives aux phtalates dans les dispositifs médicaux (Danish EPA, 2014)
- L'évaluation du profil toxicologique du DINCH faite par Tox Services (Tox services, 2013)
- La publication de Bhat *et al.* : Derivation of an Oral Dose (RfD) for the Nonphthalate Alternative Plasticizer DINCH ; Journal of Toxicology and Environmental Health, 2014)
- 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 consultations 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 17 juin 2014, le 21 octobre 2014 et 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 CSR ont été fournies à l'Anses par le déclarant principal de la substance.

² Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks

3. ANALYSE DE LA SUBSTANCE DEHTP

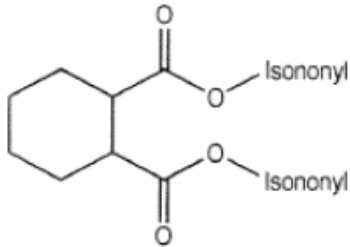
3.1. Substance étudiée

L'Hexamoll® DINCH a été développé par BASF en 2002 en substitution de phtalates interdits ou fortement limités dans de nombreux usages exposant potentiellement des publics sensibles.

Les utilisations du DINCH couvrent des usages industriels, professionnels et consommateurs. Il est utilisé en tant que plastifiant dans les polymères, dans les matériaux de construction. Il est utilisé entre autres dans les vernis, les encres, les adhésifs et les lubrifiants, en tant que stabilisant des peroxydes.

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

Le tonnage produit ou importé en Europe est confidentiel. Il est déclaré comme supérieur à 10 000 t/an.

Nom IUPAC	1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, reaction products of hydrogenation of di-isononylphthalates (n-butenes based)
N° CAS	166412-78-8
N° EC	431-890-2
Formule:	 $C_{26} H_{48} O_4$
Poids moléculaire	424,7 g/mol
Synonymes	1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester Hexamoll® DINCH

Classification

Il n'existe pas de classification harmonisée pour le DINCH 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 DINCH a été réalisée, dont les principaux éléments sont résumés ci-dessous.

3.2.1. Toxicocinétique

L'absorption du DINCH par voie orale est rapide mais saturable. Elle est de 40-49% à faible dose et de l'ordre de 5-6% pour une dose de 1000 mg/kg.

La distribution a lieu dans la plupart des tissus en une à huit heures, et les niveaux les plus importants se retrouvent dans le tractus gastro-intestinal, les glandes surrénales et le foie. Il n'y a pas d'accumulation de la substance dans les tissus.

Concernant le métabolisme, pour l'homme, seules des études dans l'urine sont disponibles. Le métabolite le plus présent chez le rat et chez l'homme dans les urines est le cyclohexane-1,2-acide dicarboxylique (CHDA) qui est formé suite à une première étape d'hydrolyse partielle en ester cyclohexane dicarboxylique mono isononyl (MINCH). Quant au rat, le DINCH absorbé est principalement éliminé dans les fèces, essentiellement sous forme inchangée.

3.2.2. Toxicité aiguë

Pour la toxicité par voie orale, l'étude disponible faite chez le rat Wistar (males et femelles) montre une DL₅₀³ supérieure à 50000 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 rat Wistar (males et femelles), une DL₅₀ > 2000 mg/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 (ligne directrice OCDE 404) faite chez le lapin, une légère irritation cutanée a été observée, mais ne justifiant pas la nécessité d'un classement.

Dans une étude conduite chez le lapin afin d'évaluer l'irritation oculaire du DINCH, seule une conjonctivite a été observée, réversible en 48 heures. Ainsi, la substance ne peut être considérée comme un irritant oculaire.

Concernant la sensibilisation, un test de maximisation fait chez le cochon d'inde ne montre aucune propriété sensibilisante pour le DINCH.

3.2.4. Toxicité par administration répétée

Dans une étude 28-jours (ligne directrice OCDE 407) faite chez le rat Wistar, où les animaux étaient exposés via leur alimentation à 0 ; 600 ; 3000 ou 15000 ppm de DINCH (soit 0, 64, 318 et 1585 mg/kg de poids corporel par jour chez les mâles et 0, 66, 342 et 1670 mg/kg de poids corporel par jour chez les femelles), la fonction rénale était altérée à partir de 600 ppm chez les mâles, identifiée par une augmentation des cellules épithéliales dégradées détectées dans les urines à 15000 ppm et une augmentation du niveau de potassium dès 600 ppm. Chez les femelles, l'induction d'enzymes hépatiques est suggérée puisqu'une augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT) et une baisse du niveau de bilirubine sérique totale ont été observées à 15000ppm, sachant que l'ensemble de ces effets étaient réversibles après une période de récupération de 14 jours.

Une NOAEL⁴ de 3000 ppm a été dérivée. Il est à noter que dans cette étude le poids de la thyroïde et les taux d'hormones (TSH, T₄ et T₃) n'ont pas été mesurés.

³ DL₅₀ : dose létale entraînant 50% de mortalité

Dans une étude 90-jours (ligne directrice OCDE 408) des rats Wistar ont été exposés via leur alimentation à 0 ; 1500 ; 4500 ou 15000 ppm de DINCH (soit 0, 107, 325 et 1102 mg/kg de poids corporel par jour chez les mâles et 0, 128, 389 et 1311 mg/kg de poids corporel par jour chez les femelles). On observe à toutes les doses et chez les deux sexes, une hyperplasie et/ou une hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien de manière dose-dépendante plus marquée chez le mâle que chez la femelle.

Aux effets macroscopiques sur la thyroïde sont associés des effets fonctionnels : on observe une élévation dose-dépendante des taux circulants de TSH, significative à 30 jours dès la plus faible dose et uniquement à la plus forte dose à 62 et 91 jours de traitement chez les femelles. A 91 jours, cette augmentation n'est retrouvée qu'à la dose moyenne chez les mâles, ce qui suggère un phénomène d'habituation au traitement. Ces modifications des concentrations sériques en TSH ne sont pas associées à une modification des concentrations circulantes en T₄ et T₃ totales.

Dans le même temps, il existe une augmentation du poids du foie, une élévation de la GGT et une diminution de la bilirubinémie pouvant correspondre à un phénomène d'induction enzymatique hépatique, dès la dose de 4500 ppm. Cette induction d'enzymes hépatiques pourrait expliquer les effets thyroïdiens observés chez le rongeur. Ce mode d'action probable a été étayé dans le cas du DINCH par des études complémentaires menées chez le rat Wistar et qui ont mis en évidence une augmentation importante des enzymes hépatiques (notamment le cytochrome P450, ainsi que des enzymes de phase I tel qu'EROD⁵, PROD⁶ ou BROD⁷) après une exposition de deux semaines. Une prolifération cellulaire accrue au niveau du foie, du rein et de la thyroïde a également été mise en évidence après une semaine d'exposition au DINCH. Cette prolifération cellulaire diminuait ensuite après quatre semaines pour atteindre un niveau similaire aux contrôles après 13 semaines. Néanmoins, l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes était dose- et temps-dépendante.

Ainsi, comme montré par Curran et de Groot (1991), l'augmentation du poids de la thyroïde, une hypertrophie/hyperplasie de l'épithélium folliculaire de la thyroïde associés à une augmentation des niveaux de GGT et de TSH semblent indiquer un processus d'activation enzymatique. L'activation enzymatique hépatique est caractérisée par un élargissement du foie, suivie par une augmentation de l'activité d'enzymes hépatiques comme la GGT. L'activation enzymatique hépatique conduit à un catabolisme accru de la thyroxine (T₄) et conséquemment à des niveaux plus élevés de TSH via un mécanisme de retro-contrôle. L'augmentation de la TSH mène à une hypertrophie folliculaire thyroïdienne. Cette hypothèse est appuyée par l'absence d'effets sur les niveaux circulants de T₃ et T₄, malgré l'élévation du taux de TSH.

Par ailleurs, dans cette étude, une augmentation du poids relatif des testicules était observée chez les mâles à toutes les doses mais sans modification histopathologique et sans suivre une courbe dose-réponse.

Des effets sur le poids du rein, la présence de cellules épithéliales dans l'urine et des dépôts protéiques au niveau des tubules rénaux ont été observés. Aucune donnée n'est disponible afin d'évaluer de possibles conséquences fonctionnelles de ces modifications à long terme. On peut par exemple s'interroger sur l'effet de ces modifications histologiques sur la fonctionnalité du rein, notamment sur le cycle de l'iode, qui pourrait expliquer également les effets thyroïdiens observés.

La NOAEL, déterminée sur la base des effets rénaux, est de 1500 ppm (soit 107,1 mg/kg/j) chez le mâle et de 4500 ppm (soit 389,4 mg/kg/j) chez la femelle selon le SCHENIR (2008) et le NICNAS (2012). Bhat *et al* (2014) considèrent que les effets observés sur la thyroïde à toutes les doses et pour les deux sexes conduisent à une NOAEL inférieure à 1500 ppm.

⁴ NOAEL : « No Observed Adverse Effect Level ». Dose maximale sans effet néfaste observé

⁵ éthoxyrésorufin-O-dééthylase

⁶ pentoxyrésorufin O-dépentylase

⁷ benzoxyrésorufin O-débenzylase

Pour identifier les modes d'action possibles du DINCH sur la thyroïde des rongeurs, des rats Wistar ont été exposés via leur alimentation à une dose de 15 000 ppm de DINCH (soit 1301 mg/kg de poids corporel/jour), au propylthiouracile (PTU, ce dernier bloquant l'incorporation d'iode par les cellules thyroïdiennes folliculaires) ou au phénobarbital (connu, chez le rat, pour induire une induction enzymatique hépatique). L'exposition au DINCH a induit une augmentation du volume thyroïdien similaire à celle observée avec le phénobarbital, sans modification du taux d'hormones thyroïdiennes circulantes et de TSH, mais en augmentant fortement la captation iodée par le parenchyme thyroïdien (+ 134 % pour le DINCH et + 57 % pour le phénobarbital). Cela pourrait indiquer que le DINCH aurait un mécanisme d'action similaire au phénobarbital. Néanmoins cette étude n'est pas parfaitement concluante puisque l'augmentation des niveaux de T₃ et T₄ n'était pas significative, tant pour le phénobarbital que pour le DINCH.

A l'inverse, le PTU, qui bloque la captation de l'iode, a induit une augmentation du volume thyroïdien associée à une diminution des hormones thyroïdiennes circulantes et à une augmentation compensatoire de la sécrétion hypophysaire de TSH (profil comparable à celui observé chez l'homme en cas d'hypothyroïdie par carence iodée).

Ainsi, si le DINCH semble agir selon un mécanisme identique à celui du phénobarbital, les résultats peu clairs de cette étude ne peuvent dissiper les incertitudes existant sur le mécanisme possible par lequel DINCH exerce ses effets.

Dans l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse de 2 ans (ligne directrice OCDE 453), exposant des rats Wistar via leur alimentation à des doses de 0, 40, 200 et 1000 mg/kg de poids corporel, on observe une fois encore une augmentation du volume thyroïdien de manière dose-dépendante dans les deux sexes, significative uniquement à 24 mois. Histologiquement, cette augmentation de volume s'accompagne d'altérations de la substance colloïde de la thyroïde à 12 mois. L'augmentation du volume thyroïdien observée dans cette étude s'accompagne d'altérations de la substance colloïde à 12 mois, ainsi que de l'existence d'une hyperplasie des cellules folliculaires et d'adénomes thyroïdiens à 24 mois. Cependant aucune lésion cancéreuse maligne n'a été observée dans l'étude. Les lésions cancéreuses observées chez le rat étant liées à un mode d'action spécifique du rongeur, le DINCH n'est pas considéré comme cancérogène pour l'homme. En effet, il a été clairement montré depuis plusieurs décennies que chez le rat une augmentation de la TSH était responsable d'une sur-incidence de néoplasies thyroïdiennes (adénomes et cancers) (McClain, 1995). En revanche, l'impact possible de telles modifications et notamment d'une augmentation chronique des taux de TSH circulante, en termes de carcinogenèse thyroïdienne apparaît comme peu pertinent pour l'homme.

Dans le même temps, et comme rapporté dans l'étude de toxicité à 90 jours (OCDE 408), il existe une élévation importante de l'activité de la GGT à la plus forte dose chez les femelles et une diminution de la bilirubinémie à la plus forte dose chez les deux sexes pouvant correspondre à un phénomène d'induction enzymatique hépatique.

La NOAEL déterminée pour cette étude est de 40 mg/kg/j chez le mâle et de 200 mg/kg/j chez la femelle sur la base des effets hépatiques et rénaux observés.

Ainsi, les études de toxicité subchronique et chronique disponibles pour le DINCH mettent en évidence des signes habituellement associés à une suractivation hépatique (effets sur le poids du foie, augmentation de la GGT et diminution de la bilirubine totale), une toxicité rénale (hématurie avec élimination de cellules uro-épithéliales dégradées) et une augmentation du volume thyroïdien (les mâles semblant plus sensibles). Les effets thyroïdiens observés conduisent à une augmentation de l'incidence des adénomes thyroïdiens folliculaires. Aucune augmentation d'adénocarcinome n'est observée suite au traitement avec le DINCH.

Une suractivation enzymatique hépatique pourrait expliquer les effets thyroïdiens observés, néanmoins, les études mécanistiques disponibles ne permettent pas de confirmer totalement ce mode d'action.

Etant donnée l'absence d'expression chez le rat adulte, contrairement à l'homme, de la protéine de liaison des hormones thyroïdiennes de forte affinité (la globuline liant la thyroxine) qui aurait un rôle protecteur des hormones thyroïdiennes vis-à-vis du métabolisme hépatique, les effets thyroïdiens sont considérés et ont été jugés par l'Anses comme généralement non pertinents pour l'homme. Néanmoins, il a été souligné que la perturbation de l'homéostasie thyroïdienne lors des phases précoces de développement (durant la grossesse ou chez un nouveau né) pouvait conduire à des troubles neuro-cognitifs (Haddow *et al*, 1999). Etant donné la sensibilité du fœtus en développement aux variations hormonales, une incertitude persiste donc quant à la non pertinence des effets observés chez le rat pour les nouveaux-nés prématurés.

3.2.5. Mutagénicité

Les études de génotoxicité conduites *in vitro* (test sur bactéries, test de mutation génique sur cellules CHO⁸ et test d'aberration chromosomique sur des cellules V79 de hamster chinois) et *in vivo* (test du micro-noyau chez la souris) ont montré que le DINCH était non génotoxique.

3.2.6. Reprotoxicité

Dans l'étude de reprotoxicité sur 2 générations (ligne directrice OCDE 416) dans laquelle des rats Wistar étaient exposés via leur alimentation à des doses de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg de poids corporel par jour, on observe une augmentation du volume thyroïdien dose-dépendante dans les deux sexes, plus marquée chez les femelles, et des altérations de la substance colloïde de la thyroïde chez les descendants. Parallèlement, il existe également une élévation de la GGT et une diminution de la bilirubinémie mise en rapport avec un phénomène d'induction enzymatique hépatique. Il existe également un effet sur les poids du foie et des reins chez les parents F1 dès 100 mg/kg poids corporel/jour et chez F0 adultes dès 300 mg/kg poids corporel/jour. Aucun effet sur la fertilité, sur les fonctions reproductrices des parents, sur les organes reproducteurs ou sur le développement des petits n'a été observé.

La NOAEL déterminée pour les effets systémiques observés dans cette étude (sur la base des effets rénaux et thyroïdiens) est de 100 mg/kg/jour pour les parents F1 et F0 et de 1000 mg/kg de poids corporel par jour (la plus forte dose) pour les effets sur la reproduction et la fertilité pour les parents et pour les effets sur le développement chez les petits F1 et F2.

Dans une étude de toxicité prénatale (ligne directrice OCDE 414), des rats et des lapins ont été exposés au DINCH par voie orale du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation pour le rat et du 6^{ème} au 29^{ème} jour de gestation pour le lapin. Les rats ont été exposés à 0, 200, 600 et 1200 mg/kg de poids corporel par jour et à 0, 100, 300, 1 000 mg/kg de poids corporel par jour pour le lapin. Aucun effet n'a été rapporté chez les deux espèces.

Enfin, dans une étude de toxicité sur le développement pré- et postnatal (ligne directrice OCDE 414-415) des rates gestantes ont été exposées au DINCH du 3^{ème} au 20^{ème} jour de gestation à 0, 750 et 1000 mg/kg poids corporel/jour. Aucun effet n'a été observé sur le développement dans cette étude si ce n'est une diminution significative de la distance ano-génital (AGD) chez les mâles et une diminution significative de l'index ano-génital (AGI) chez les mâles et les femelles à la plus forte dose. Cependant cet effet n'était relié à aucun autre effet sur le tractus génital ni dans cette étude ni dans l'étude 2-génération, et n'a donc pas été considéré comme biologiquement significatif. Ainsi, si le DINCH peut être considéré comme ayant une activité endocrinienne, au vu des différents effets observés sur la thyroïde, les données disponibles ne permettent pas de conclure en ce qui concerne une activité anti-androgénique.

⁸ CHO : Chinese Hamster Ovary

Les études de reprotoxicité et de toxicité prénatale conduites chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'anomalies de la fertilité ou de la fonction reproductrice chez les parents F0 et F1, ni de toxicité sur le développement des descendants F1 et F2. Pour des doses supérieures à 1000 mg/kg de poids corporel/jour, une diminution significative de la distance ano-génitale chez le rat mâle et de l'index ano-génital chez les deux sexes ont été observés. Ces effets ayant été rapportés de manière isolée sans aucune autre anomalie du tractus génital, ils n'ont pas été considérés comme biologiquement significatifs.

Ainsi, le DINCH n'induit pas d'effets sur les fonctions reproductrices ni sur le développement.

3.2.7.Effets critiques et valeurs toxicologiques de référence

Sachant que les rongeurs sont considérés comme étant plus sensibles de part une morphologie et un fonctionnement thyroïdiens spécifiques, les effets observés sur leur fonction thyroïdienne dans les études sub-chroniques et chroniques n'ont pas été considérés comme pertinents par la plupart des instituts ayant évalué les effets du DINCH.

En 2006, l'EFSA a établi une dose journalière acceptable (DJA) de 1,0 mg/kg de poids corporel par jour basée sur les effets rénaux observés suite à une exposition à 300 mg/kg (NOAEL de 100 mg/kg de poids corporel/jour).

Le NICNAS, en 2012, a établi une dose de référence de 0,4 mg/kg de poids corporel par jour basée sur les effets rénaux observés dans l'étude combinée chronique/cancérogénicité (NOAEL de 100 mg/kg de poids corporel/jour).

Bhat *et al.* (2014) ont établi une dose de référence (R(f)D) de 0,7 mg/kg de poids corporel par jour basée sur une BMLD₁₀⁹ de 21 mg/kg de poids corporel/jour pour qui concerne les hyperplasie et hypertrophie observées dans l'étude de développement puisque les auteurs considèrent ces effets comme pertinents pour l'homme.

Enfin dans le dossier d'enregistrement, différentes doses dérivées sans effets (DNELs)¹⁰ ont été établies pour les travailleurs et les consommateurs.

	DNEL pour des effets systémiques suite à une exposition long-terme	
	travailleurs	Population générale
Voie respiratoire	35 mg/m ³	21 mg/m ³
Voie cutanée	41 mg/kg pc/j	25 mg/kg pc/j
Voie orale	Pas dérivée pour les travailleurs	2 mg/kg pc/j

La DJA, la R(f)D et les DNELs (notamment pour la population générale) sont dans la même gamme.

⁹ Lower limit of a one-sided 95% confidence interval on the BMD : dose située à l'extrémité inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la Benchmark dose

¹⁰ Derived No-effect Level

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

3.3.1. Devenir dans l'environnement et persistance du DINCH

Le DINCH a une très faible solubilité dans l'eau (inférieure à 0,02 mg/L à 25°C) et ainsi sa transformation hydrolytique abiotique n'a pas pu être déterminée. Une demi-vie de 11,3 ans (à 25°C et pH = 7) a été estimée par calcul à l'aide d'EPIWIN. Une demi-vie plus courte est attendue à pH = 9 et plus longue à pH = 4.

Sur la base d'une modélisation, il a été estimé qu'après évaporation ou exposition à l'air, la substance va rapidement être dégradée par ces processus photochimiques ($t_{1/2} = 0,5$ jour).

Aucune information n'existe concernant la biodegradation du DINCH dans les sédiments ou l'eau de surface. Néanmoins dans une étude de biodégradabilité facile (ligne directrice OCDE 301) il a été déterminé une dégradation de 40-50% après 28 jours et de 90-100% après 60 jours. Dans une étude complémentaire il a été montré que la substance était rapidement biodégradable, puisque 75% de la substance était dégradée après 29 jours. Le DINCH ne peut pas être classé comme facilement biodégradable.

Avec un $\log K_{oc} = 6,59$, une adsorption du DINCH dans le sol est attendue.

Sur la base d'un calcul à l'aide du logiciel SRC HenryWin v3.10, la constante de Henry pour le DINCH est 7,15 Pa m³/mol à 25 °C, ce qui signifie que la substance va s'évaporer lentement dans l'atmosphère.

Toujours à l'aide de modélisation, la distribution du DINCH dans les différents compartiments serait de 50,1% dans les sédiments, 49,5% dans le sol, 0,32% dans les sédiments en suspension et 0,03% dans les organismes vivants.

3.3.2. Bioaccumulation du DINCH

Le DINCH ne s'accumule pas de façon significative dans les organismes vivants. En effet, selon les résultats d'une étude (ligne directrice OCDE 305) conduite chez le *Danio rerio* pendant 14 jours à des concentrations de 0,04 et 0,4 µg/L, un BCF de 189,3 a été déterminé.

Aucune donnée n'est disponible sur la bioaccumulation terrestre.

3.3.3. Ecotoxicité du DINCH

La toxicité aiguë du DINCH a été déterminée dans trois niveaux trophiques du compartiment aquatique. Aucun effet toxique aigu pour les trois niveaux n'a été observé dans la gamme de solubilité du DINCH dans l'eau. Concernant la toxicité long-terme, aucun test poisson n'est disponible. Un test de reproduction a été conduit (selon la ligne directrice OCDE 211) chez la daphnie dans des conditions semi-statiques, où aucun effet toxique n'a été observé ; ainsi la NOEC¹¹ à 21 jours est $\geq 0,021$ mg/L. Enfin pour les algues, la NOEC à 72h est ≥ 100 mg/L sur la base de la CE₅₀.

Concernant la toxicité pour le compartiment terrestre, une étude court-terme chez le ver de terre (*Eisenia fetida*) (ligne directrice OCDE 207) exposé au DINCH pendant 14 jours conduit à une CL₅₀

¹¹ NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé

supérieure à 1000 mg/kg. Dans une étude long-terme chez les plantes terrestres (ligne directrice OCDE 208) la CE₅₀ pour les trois plantes testées était supérieure à 1000 mg/ kg de sol.

Concernant la toxicité pour les micro-organismes, dans une étude, conduite selon la ligne directrice OCDE 209, une CE₅₀ après 180 minutes supérieure à 1000 mg/L a été calculée sur une boue activée.

Ainsi, les données disponibles ne montrent pas de toxicité du DINCH pour les organismes de l'environnement. Par ailleurs le DINCH ne répond pas aux critères PBT¹² ou vPvB¹³.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Le DINCH a été développé pour remplacer les phtalates 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 (SNPE), l'autorité compétente française a demandé à l'Anses d'évaluer le profil toxicologique du DINCH et de vérifier si des mesures de gestion des risques étaient nécessaires pour cette substance.

Le DINCH est une substance très bien documentée pour laquelle de nombreuses études récentes et de bonne qualité sont disponibles, en particulier sur la toxicité chronique de la substance (cancérogénicité, toxicité pour la reproduction). L'ensemble des données requises au titre du règlement REACH a été fourni. Cette base de données importante ne met pas en évidence d'effet reprotoxique, contrairement aux phtalates que le DINCH est censé remplacer. Il convient également de noter que deux États membres (Danemark et Suède) ont effectué des évaluations comparatives de plastifiants alternatifs, dont le DINCH, et ont tous les deux conclu que DINCH est une alternative prometteuse pour des utilisations sensibles comme les dispositifs médicaux ou les jouets.

Selon les données disponibles, l'exposition au DINCH entraîne des modifications du volume de la glande thyroïde, une hyperplasie conduisant finalement à l'apparition d'adénomes de la thyroïde chez les rongeurs. A ces modifications histologiques sont associées, lorsque mesurées, une modification du taux de TSH. Etant donné que les rongeurs ont une morphologie et un fonctionnement thyroïdien très spécifique et une sensibilité accrue à développer un cancer de la thyroïde lors de modifications du niveau de TSH, et étant donné également que les doses de DINCH entraînant des effets sont élevées, l'Anses considère que les effets cancérogènes du DINCH sur la thyroïde ne sont pas pertinents pour l'homme. Il est à noter que ces effets n'ont pas été évalués dans d'autres espèces que le rat.

Il n'y a pas d'étude disponible suffisamment concluante pour affirmer que la suractivation des enzymes hépatiques est le mode d'action unique pour expliquer les effets thyroïdiens observés. Par ailleurs, il est à noter que la perturbation de l'homéostasie thyroïdienne lors des phases précoces de développement (durant la grossesse ou chez un nouveau né) peut conduire à des troubles neuro-cognitifs. Ainsi, étant donné, d'une part, la sensibilité du fœtus en développement aux variations hormonales, et d'autre part le fait que le DINCH est destiné à remplacer les phtalates dans les dispositifs médicaux notamment dans les services de néonatalogie, une incertitude subsiste quant à l'innocuité de l'exposition au DINCH via les dispositifs médicaux destinés aux nouveaux-nés prématurés.

¹² Persistant, bioaccumulable, toxique

¹³ Très persistant et très bioaccumulable

Ainsi, 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 dangers ou risques sanitaire ou environnemental justifiant une mesure de gestion du DINCH dans le cadre de REACH.** L'incertitude demeurant quant au risque lié à l'usage du DINCH dans les dispositifs médicaux destinés aux nouveaux nés prématurés doit être soigneusement évaluée dans le cadre de la réglementation spécifique.

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

DINCH, substitut, REACH, Perturbateur Endocrinien, RMOA

BIBLIOGRAPHIE

Bhat VS, Durham JL, Ball GL and English JC (2014), Derivation of an Oral Reference Dose (RfD) for the Nonphthalate Alternative Plasticizer 1,2-Cyclohexane Dicarboxylic Acid, Di-Isononyl Ester (DINCH). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 17:2, 63-94.

US Consumer Product Safety Commission (CPSC)(2008) Review of Exposure and Toxicity Data for Phthalates Substitutes.

Curran PG and DeGroot LJ (1991) The Effect of Hepatic Enzyme-inducing Drugs on Thyroid Hormones and the Thyroid Gland. *Endocr Rev.* 12(2): 135-50.

Danish EPA (2010) Identification of alternatives to selected phthalates. Environmental Project No. 1341

Danish EPA (2014) Alternatives to classified phthalates in medical devices, Environmental Project No. 1557, 2014.

EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. EFSA/AFC/FCM/293-Rev.IB/45705 of June 2006. Ref 45705 EFSA Journal 395 to 401, 1-21

Gray (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences.* 58: 350-365.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 341(8):549-55.

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

KEMI (2014). The Phthalates strategy

McClain R (1995) Mechanistic considerations for the relevance of animal data on thyroid neoplasia to human risk assessment. *Mutation Research* 333: 131-142.

The Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) (2012) Public report on 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester ('Hexamoll DINCH'). File No: EX/170 (STD/1259).

Registration dossier under REACH Regulation for 1,2-Cyclohexane Dicarboxylic Acid, Di-Isononyl Ester (DINCH).

RIVM, 2009. Risk assessment non-phthalate plasticizers in toys. PJCM Janssen and HJ Bremmer. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR), (2008) Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk.

Tox Services (2013) Green Screen Assessment for Hexamoll DINCH (Diisononyl cyclohexanedicarboxylate).