

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR par voie orale fondée sur des effets reprotoxiques pour le benzylbutylphthalate

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Octobre 2017

Édition scientifique

Édition révisée de l'avis de 2010 et du rapport de 2009



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR par voie orale fondée sur des effets reprotoxiques pour le benzylbutylphthalate

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Octobre 2017

Édition scientifique

Édition révisée de l'avis de 2010 et du rapport de 2009

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 octobre 2017

AVIS du 8 avril 2010 révisé¹ **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'élaboration de VTR par voie orale fondée sur des effets reprotoxiques pour le
benzylbutylphthalate (CAS n°85-68-7)

L'avis du 8 avril 2010 de l'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, portait lors de sa publication sur la recommandation de VTR pour six substances chimiques : le linuron, le di-n-butylphthalate (DnBP), le benzylbutylphthalate (BBP), le nonylphénol, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol (EGEE). La VTR du toluène ayant fait l'objet d'une actualisation des travaux d'expertise en juin 2017, il était nécessaire de procéder à la révision de l'avis de 2010 susmentionné et d'individualiser l'avis pour chacune de ces substances par l'Anses. Le présent avis révisé relatif au benzylbutylphthalate reprend les conclusions et recommandations des travaux d'expertise publiés par l'Afsset en 2010 sans aucune actualisation.

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 à 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 publiés sur son site internet.

Dans le cadre du Plan national santé environnement (PNSE) 2004-2008, l'Afsset s'est auto-saisie en 2003 pour proposer une méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) fondées sur des effets reprotoxiques. Le 25 juillet 2007, l'Afsset s'est vu confiée la mission de construction de VTR par ses ministères de tutelles.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La caractérisation du danger d'une substance a pour objectif, lorsque les données disponibles le permettent, la construction d'une VTR, indice toxicologique permettant d'établir une relation qualitative, voire quantitative, entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'homme. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable.

¹ Annule et remplace l'avis du 8 avril 2010 sans actualisation des travaux d'expertise menés en 2010 – voir annexe 1

Les VTR sont spécifiques d'un type d'effet, d'une substance, d'une durée d'exposition et d'une voie d'exposition. Leur construction diffère en fonction de l'hypothèse formulée ou des données acquises sur les mécanismes d'action toxique de la substance : on parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour cet organisme.

Les VTR à seuil s'expriment comme des doses (ou concentrations) journalières admissibles et correspondent à une estimation théorique de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste. Les VTR sans seuil s'expriment comme des excès de risque unitaire et correspondent à la probabilité théorique qu'un individu contracte une pathologie s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance.

Les VTR sont utilisées dans le cadre des évaluations des risques sanitaires. Il s'agit le plus souvent de prévenir l'apparition d'un effet dans une population exposée ou d'estimer un risque en fonction des niveaux d'exposition de la population étudiée.

En accord avec le plan d'action relatif aux éthers de glycol préparé par la Direction générale de la santé (DGS) et annoncé lors du Comité national de sécurité sanitaire du 26 février 2003, et avec l'action 21 du PNSE 2004-2008, l'Afsset s'est auto-saisie pour établir un programme national sur les VTR visant à la constitution d'une expertise française solide et partagée par les différentes instances compétentes. Conformément à la demande originelle du Conseil supérieur d'hygiène public de France (CSHPF), et compte tenu des préoccupations nationales et internationales actuelles, le domaine des substances chimiques toxiques sur la reproduction et le développement embryofœtal présentes dans différents milieux de vie a été proposé en priorité.

Le 25 juillet 2007, le Directeur général de la santé (DGS) et le Directeur général de la prévention des risques (DGPR) ont saisi l'Afsset afin de soumettre au CES concerné les VTR proposées à l'issue de la phase pilote mise en place lors de l'élaboration de la méthode de construction de VTR fondées sur des effets reprotoxiques, à savoir le linuron, le di-n-butylphtalate (DnBP), le benzylbutylphtalate (BBP), le nonylphénol, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol (EGEE).

■ **Élaboration d'une méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement**

Afin de proposer une méthode de référence pour la construction de VTR pour les substances toxiques sur la reproduction et le développement et d'identifier quelles pourraient être les substances prioritaires devant faire l'objet de la construction de telles VTR, l'Afsset a mis en place en 2004 un groupe de travail inter établissements regroupant l'Ineris, l'INRS, l'Afssa, l'InVS, l'ENSP, le Cnam, l'Inserm, le CNRS, les CAP et l'UIC. Cette réflexion, qui s'inscrit dans un contexte européen, vise principalement à développer une analyse critique sur le choix et la construction de VTR pour les substances chimiques reprotoxiques les plus préoccupantes. Parallèlement, le groupe de travail s'est réuni à 12 reprises entre 2004 et 2006, et a rendu deux rapports d'expertise :

- Un rapport intitulé « Identification d'une liste de substances toxiques pour la reproduction et le développement, et proposition d'une méthode de hiérarchisation pour l'analyse des valeurs toxicologiques de référence ». Ce rapport a été présenté au Comité d'experts spécialisés (CES) « évaluation des risques liés aux substances chimiques » le 28 janvier 2005 ;

- Un rapport intitulé « Document de référence pour la construction d'une valeur toxicologique de référence fondée sur des effets reprotoxiques », présenté au CES évaluation des risques liés aux substances chimiques le 29 septembre 2006 ;

Ces 2 rapports ont fait l'objet d'un avis de l'Agence daté du 16 avril 2007 ; l'ensemble de ces documents sont publiés sur le site internet de l'Afsset.

■ **Élaboration de VTR de substances reprotoxiques dans le cadre d'une phase pilote**

Dans le cadre du développement de la méthode de construction de VTR reprotoxiques, une phase pilote a été réalisée pour « tester » la méthodologie proposée par le groupe de travail sur quelques substances modèles. À cette fin, l'Agence a fait appel à différents organismes d'expertise prestataires pour construire, selon le document de référence du groupe de travail, les VTR reprotoxiques des substances suivantes :

- Toluène (INERIS)
- Ether éthylique de l'éthylène glycol ou EGEE (INERIS)
- Linuron (Vincent Nedellec Consultant)
- Benzyl butyl phtalate ou BBP (Vincent Nedellec Consultant)
- Nonylphenol (ESMISAB/UBO, Technopôle Brest-Iroise)
- Di-n-butyl-phtalate ou DnBP (ESMISAB/UBO, Technopôle Brest-Iroise)

La construction et les propositions de VTR pour les six substances étudiées lors de la phase pilote font l'objet des annexes 2 et 3 du « document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques. Afsset. Décembre 2006 » disponible en ligne sur le site de l'Agence. L'élaboration de ces VTR avait pour objet de valider la méthode proposée et les valeurs obtenues n'avaient donc pas fait l'objet d'un avis du CES.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Le 25 juillet 2007, le Directeur général de la santé (DGS) et le Directeur général de la prévention des risques (DGPR) ont demandé à l'Afsset par courrier de faire valider ces VTR proposées à l'issue de la phase pilote. L'Afsset a subséquemment confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de cette saisine lors de sa séance du 20 septembre 2007. Le CES a mandaté un expert rapporteur pour chaque substance, nommés par décision du Directeur général de l'Afsset, avec pour mission de :

- faire une relecture attentive et une analyse critique du rapport du prestataire ;
- réaliser une analyse critique des choix effectués aux différentes étapes de la construction de VTR au regard des éléments disponibles dans la méthode de construction des VTR pour les effets sur la reproduction et le développement ;
- faire une analyse critique des données bibliographiques publiées depuis la parution de ce rapport ;
- participer à la rédaction du rapport d'expertise collective.

Les travaux des experts rapporteurs ont été soumis et discutés par le CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

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) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

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

Le présent avis se fonde, pour ce qui concerne les aspects scientifiques, sur les rapports des organismes experts prestataires regroupés dans le document de référence de l'Afsset, décembre 2006, annexe 2 cité ci-dessus, sur les rapports d'expertise qui ont été adoptés par le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » entre le 16 juin 2008 et le 17 septembre 2009 et sur la note de synthèse du CES pour le benzylbutylphtalate : Validation de VTR fondées sur des effets reprotoxiques : le benzylbutylphtalate (CAS 85-68-7). Version finale. Août 2008 ; Note de synthèse adoptée le 25 septembre 2008.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

- Le benzylbutylphtalate (BBP) est un plastifiant de la famille des phtalates. Bien que l'exposition par voie respiratoire ou cutanée soit possible, l'exposition de la population générale est principalement orale. Il a donc été jugé pertinent de construire une VTR par voie orale.
- Aucune étude humaine ayant investigué les effets sur la reproduction ou le développement n'est disponible spécifiquement pour le benzylbutylphtalate (BBP), mais de nombreuses études ont été réalisées sur l'animal, en particulier pour évaluer les effets développementaux chez le rongeur. Le BBP est capable d'induire des effets sur le développement lors d'exposition in utero et des effets sur la fertilité lors d'exposition sur plusieurs générations chez l'animal (rat). Ces effets observés chez le rat paraissent pertinents pour l'homme bien que des différences de métabolites aient été constatées. La diminution de la distance anogénitale peut être retenue comme effet critique.
- Le mécanisme avancé (perturbation endocrinienne par action anti-androgène) est plausible.
- Depuis 2004, le BBP est classé par l'UE comme substance reprotoxique chez l'homme de catégorie 2 pour le développement et de catégorie 3 pour la fertilité en application de la Directive 67/548/CE.

L'Afsset propose ainsi la construction d'une VTR spécifique aux effets sur le développement. Compte tenu des effets mis en évidence sur le développement de l'appareil génital, qui signent une perturbation endocrinienne et dont la fenêtre d'exposition critique correspond à la période de gestation, la VTR sera applicable pour une exposition subchronique (pendant la durée de la gestation). Par manque de données chez la femme, cette VTR s'applique par défaut aux deux sexes.

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR
Diminution de la distance anogénitale chez les descendants mâles	NOAEL = 50 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ LOAEL = 250 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	100	VTR = 0,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Etude sur deux générations chez le rat Sprague Dawley exposé par gavage	Pas de construction de BMDL	UF _A 10 UF _H 10	
Tyl <i>et al.</i> 2004			

LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; BMD = Benchmark Dose; UF = *uncertainty factors* (facteurs d'incertitude). UF : facteur d'incertitude global (appliqué), UF_A : variabilité inter-

espèces, UF_H : variabilité individuelle, UF_L : utilisation d'un LOAEL plutôt que d'une dose sans effet, GD : Gestation Day, PND : Post Natal Day.

* Facteurs de conversion temporels, coefficients allométriques : NEANT.

Compte tenu des différences de métabolisme entre l'animal et l'homme, l'agence recommande de réaliser une veille scientifique sur le métabolisme du BBP afin de mieux connaître les métabolites qui seraient responsables de la toxicité reproductive du BBP. Cette veille bibliographique permettra de réévaluer la VTR à l'issue de la publication de nouvelles données.

Il est également proposé de réaliser une veille scientifique sur les études de toxicité sur le développement conduites selon le même protocole que l'étude de Lee *et al.* (2004) qui a investigué les effets du di-n-butylphtalate (DnBP) sur le développement et a mis en évidence une diminution spermatocytaires et des dysplasies mamelonaires pour des doses aussi faibles que $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Compte tenu de la différence dans les protocoles d'études toxicologiques retenues, l'existence d'un LOAEL plus fort pour le BBP n'implique pas qu'il soit moins toxique que le DnBP.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES qui portent sur l'élaboration d'une VTR reprotoxique par voie orale pour le benzylbutylphtalate.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Benzylbutylphtalate, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, effets santé, population générale

ANNEXE 1 : SUIVI DES ACTUALISATIONS DU RAPPORT

Date	Version	Description de la modification
Novembre 2009	01	Rapport relatif à l'élaboration de VTR reprotoxiques pour le linuron, le di-n-butylphtalate, le benzylbutylphtalate, les nonylphénols, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol
Juin 2017	02	Séparation du précédent rapport pour avoir un rapport par substance Pas d'actualisation de l'expertise collective

Valeurs toxicologiques de référence

Elaboration d'une VTR reprotoxique par voie orale pour le benzylbutylphthalate
(n°CAS 85-68-7)

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »
Saisine n°2017-SA-0208
Saisine liée n°2003/AS03-3

RAPPORT **d'expertise collective de novembre 2009 révisé** **en juin 2017¹**

Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances
chimiques »

Novembre 2009

¹ Annule et remplace le rapport de novembre 2009 – voir annexe 2

Mots clés

Benzylbutylphthalate, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, effets santé, population générale.

Key words

Butyl benzyl phthalate, reprotoxicity, development, fertility, TRV, Toxicological reference value, critical dose, uncertainty factor, health effects, general population

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

Mme Annie LAUDET-HESBERT – Pharmacien toxicologue, retraitée de l'INRS, membre du CES « évaluation des risques liés aux substances chimiques »

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- Evaluation des risques liés aux substances chimiques – 29 mai 2008, 10 juillet 2008 et 25 septembre 2008

Président

M. Michel GUERBET – Professeur des Universités en toxicologie

Membres

M. Pierre-Marie BADOT – Professeur des Universités en biologie environnementale

Mme Claire BEAUSOLEIL – Pharmacien toxicologue responsable des évaluations européennes des substances chimiques. Démission le 28 septembre 2009.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche, responsable du laboratoire de toxicologie environnementale à l'INRA

Mme Christine CEZARD – Pharmacien toxicologue en centre anti-poison

M. Michel DESLAURIERS – Médecin toxicologue, pôle de toxicologie industrielle

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET – Evalueur de risque en santé environnement

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Pharmaco-toxicologue

M. Olivier FARDEL – Professeur des Universités en toxicologie

Mme Hélène FENET – Pharmacien, Maître de conférence en sciences de l'environnement et santé publique

M. Luc FERRARI – Pharmacien toxicologue

M. Luc FONTANA – Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier, Médecine, Santé au travail

Mme Nathalie FOUILHE SAM-LAI – Pharmacien toxicologue en centre anti-poison

Mme Barbara GOUGET – Chercheur en toxicologie des contaminants physico-chimiques. Démission le 1er juillet 2009.

Mme Dominique GUENOT – Chercheur en cancérologie et neurosciences

M. Cong Khanh HUYNH – Dr ès Science, ingénieur chimiste spécialisé en santé au travail

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, évaluation des risques liés à la femme enceinte en entreprise

Mme Béatrice LALERE – Docteur en chimie analytique et en environnement

Mme Annie LAUDET-HESBERT – Pharmacien toxicologue, retraitée de l'INRS

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN – Professeur des universités en dermatochimie

Mme Anne-Christine MACHEREY – Docteur en toxicologie, spécialisée dans la prévention du risque chimique

Mme Florence MENETRIER – Pharmacien, chef de projet dans le domaine de la toxicologie nucléaire, CEA

Mme Annie PFOHL-LESZKOWICZ – Professeur d'Université en toxicologie et sécurité alimentaire, Pharmacien-Toxicologue

M. Daniel PICART – Retraité de l'enseignement et de la recherche en chimie structurale

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur en statistique et analyse de risque

Mme Béatrice SECRETAN – Docteur en toxicologie spécialisée dans l'évaluation de la cancérogénicité des substances

Mme Anne STEENHOUT – Chimiste, spécialiste en évaluation intégrée des risques sanitaires

M. Robert TADRIF – Chimiste et toxicologue, spécialisé en santé environnement et santé au travail

M. Eric THYBAUD – Ecotoxicologue.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Nathalie BONVALLOT – Chef de projet scientifique – toxicologue – Afsset

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité - toxicologue – Afsset

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Afsset

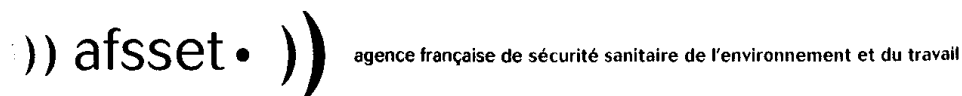
CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU COLLECTIF

« Construction d'une VTR reprotoxique pour le BBP (benzyle butyle phtalate), selon la méthode proposée dans le document de référence. Rapport final. Juin 2006 » M. Vincent NEDELLEC – Evalueur de risque. Vincent Nedellec Consultant. Saulx-les-Chartreux.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	6
Sigles et abréviations	15
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	16
1.1 Contexte.....	16
1.2 Objet de la saisine.....	16
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	17
2 Recueil des données toxicologiques.....	18
2.1 Toxicocinétique.....	18
2.2 Toxicité générale.....	18
2.3 Effets reprotoxiques	19
2.3.1 Etudes de toxicité prénatale.....	19
2.3.2 Etudes de fertilité	19
2.3.3 Etudes sur plusieurs générations	20
2.4 Mécanisme d'action	20
3 Analyse et évaluation des choix pour la construction de la VTR	21
3.1 Choix de l'effet critique.....	21
3.2 Choix de l'étude	21
3.2.1 Choix de la dose critique.....	22
3.2.2 Choix des facteurs d'incertitude.....	22
4 Conclusions de l'expertise collective	23
5 Bibliographie.....	24
ANNEXES	25
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	26
Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport.....	28

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions



EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

**Relatives à la construction d'une VTR fondée sur les effets reprotoxiques du
benzylbutylphthalate (N°CAS 85-68-7)**

Saisine Afsset n°2003/AS03

Ce document synthétise les travaux du prestataire et du rapporteur et présente les compléments du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indices permettant d'établir une relation qualitative, voire quantitative, entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'homme. Elles sont largement impliquées dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires, processus décisionnel visant à fournir les éléments scientifiques essentiels à la proposition d'actions correctives par les gestionnaires de risque.

L'Afsset s'est auto-saisie en 2003 afin d'établir un programme national sur les VTR visant à la constitution d'une expertise française solide et partagée par les différentes instances compétentes. Le domaine des substances chimiques reprotoxiques a été proposé comme priorité d'action. Pour répondre à cet objectif, l'Afsset a constitué un groupe de travail en 2004 afin d'élaborer une méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets reprotoxiques. Dans le cadre de ces travaux, un appel à contributions restreint a été proposé par l'Afsset pour la construction de VTR reprotoxiques pour 6 substances (le linuron, le DnBP, le BBP, le nonyl-phénol, le toluène et l'EGEE), la finalité étant de :

- s'assurer que la méthode proposée est, en l'état, suffisante pour permettre de construire une VTR reprotoxique ;
- permettre, par un retour d'expérience pratique, d'améliorer la méthode proposée.

La construction et les propositions de VTR pour les 6 substances étudiées lors de la phase pilote font l'objet des annexes 2 et 3 du « document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques. Afsset. Décembre 2006 » disponible en ligne sur <http://www.afsset.fr/>.

Cette note de synthèse reprend les principales données rassemblées par le prestataire et prises en compte pour la construction de la VTR du benzylbutylphthalate ainsi que les conclusions du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » la validation des VTR produites dans le cadre de la phase pilote. Ce dernier a mandaté un rapporteur pour l'expertise du benzylbutylphthalate (BBP).

Les travaux d'expertise du rapporteur ont été soumis au CES le 29 mai et le 10 juillet 2008. Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en

1 / 9

))) afsset •))) 253 Avenue du Général Leclerc – 94701 Maisons-Alfort Cedex – n° siren 180092348
☎ 01 56 29 19 30 – ☎ 01 43 96 37 67 – site : <http://www.afsset.fr> – mél : afsset@afsset.fr

expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode de travail

Sur la base du document « construction/ choix d'une VTR reprotoxique pour le BBP » réalisé par l'équipe de Vincent Nedellec Consultant¹, le rapporteur a évalué la conformité de la méthode employée par rapport aux préconisations du groupe de travail sur les points suivants : i) recherche d'informations et ii) profil toxicologique en vue de sélectionner l'effet critique et l'étude source à exploiter.

La construction des VTR diffère en fonction de l'hypothèse formulée ou des données acquises sur les mécanismes d'action toxique de la substance. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et des conventions, on considère généralement que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose pour les effets reprotoxiques (à l'exception des effets mutagènes sur cellules germinales). Ce postulat peut néanmoins être remis en cause dans les cas où des informations montrant le contraire sont disponibles.

Mathématiquement, la construction d'une VTR est donc définie de la manière suivante :

$$VTR = \frac{\text{Dose} \cdot \text{critique}}{UF} \quad \text{avec} \quad \begin{array}{l} \text{Dose critique} = \text{NOAEL, LOAEL ou BMDL}^2 \\ UF = \text{facteur d'incertitude global appliqué} \end{array}$$

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

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

La méthode est détaillée dans le document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques (Afsset. Décembre 2006) et la construction de la VTR du BBP s'appuie sur cette méthode.

Une discussion collégiale au sein du CES a ensuite permis de se prononcer sur le choix de la dose critique et des facteurs d'incertitude. Le CES a insisté sur la nécessité de restituer les études complémentaires qui, si elles ne sont pas directement exploitées pour l'identification de la dose critique, sont utiles au choix des facteurs d'incertitudes (études de toxicocinétique, disponibilité d'autres NOAEL ou LOAEL, etc.).

¹ Annexe 2 du document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques

² NOAEL : « no observed adverse effect level » ; LOAEL : « lowest observed adverse effect level » ; BMDL : limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose.

Résultats de l'expertise collective

Recueil des données toxicologiques

Cette partie est fondée sur le résumé des travaux réalisés en 2006 par le prestataire dans le cadre de la phase pilote. Pour plus d'information, le lecteur pourra se reporter au document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques, annexe 2. Compte tenu de la richesse de la littérature scientifique sur les effets toxiques du BBP, le rapport est principalement basé sur la monographie du CERHR (2003), le rapport d'évaluation des risques de l'Union Européenne (2007) et la littérature parue postérieurement à cette monographie.

Le BBP est un plastifiant de la famille des esters de phtalates. En Europe, plus de 90 % du BBP produit est utilisé pour la fabrication de PVC et d'autres polymères retrouvés dans les revêtements de sol, les joints... Il est également présent dans les emballages alimentaires. Peu lié chimiquement à la matrice des polymères dans lesquels il est incorporé, il peut facilement migrer vers la nourriture ou les milieux de l'environnement. Bien que l'exposition par voie respiratoire ou cutanée soit possible, l'exposition de la population générale est de ce fait principalement orale. En outre, les données disponibles ont été principalement obtenues par voie orale. Il a donc été jugé pertinent, dans le cadre de cette expertise, de construire une VTR par voie orale.

Le BBP est classé depuis 2004 (29^{ème} ATP) par l'Union Européenne comme substance reprotoxique chez l'homme de catégorie 2 pour le développement (risque pendant la grossesse d'effet néfaste pour l'enfant) et de catégorie 3 pour la reproduction (risque possible d'altération de la fertilité).

Toxicocinétique

Chez le rat, le BBP est métabolisé par des estérases en mono-butylphtalate (MBuP) et en mono-benzylphtalate (MBeP) avec une formation préférentielle en MBuP. Les métabolites sont majoritairement retrouvés dans les urines sous forme libre. Chez l'homme, contrairement au rat, le principal métabolite est le MBeP et est surtout retrouvé à l'état conjugué dans les urines (glucuroconjugués). L'impact de ces différences sur la toxicité du BBP entre l'animal et l'homme reste cependant à déterminer (Saillenfait et Laudet, 2005).

Toxicité générale

La toxicité aiguë du BBP est faible par voie orale et cutanée. Dans des études orales subchroniques et chroniques (2 à 26 semaines) chez le rat, des augmentations du poids du foie et des reins sont d'abord observées (≥ 120 - 151 mg/kg/j). Elles sont accompagnées de modifications histologiques ponctuelles aux doses supérieures (foie ≥ 960 mg/kg/j ; reins ≥ 500 mg/kg/j chez les mâles et ≥ 1200 mg/kg/j chez les femelles).

Les essais de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* sont pour la plupart négatifs. Concernant la cancérogénicité, une étude du NTP (1995) de 2 ans chez le rat conclut à l'observation d'une cancérogénicité chez le mâle sur la base d'une augmentation de l'incidence des tumeurs pancréatiques. Il existe des preuves équivoques chez la femelle (augmentation marginale d'adénomes du pancréas et de papillomes de la vessie) à une dose élevée (1200 mg/kg/j). Aucun signe de cancérogénicité n'est en revanche présent chez la souris (NTP, 1995 ; Saillenfait et Laudet, 2005).

Effets reprotoxiques

Il est clairement établi que le BBP a des effets toxiques sur la reproduction chez le mâle, comme l'indiquent les lésions des organes reproducteurs et la diminution du nombre de spermatozoïdes notées chez le rat exposé oralement. En outre, l'administration orale de BBP à des rats et des souris pendant la gestation provoque une augmentation de la mortalité embryonnaire, des retards de croissance et des malformations chez les petits. Le

développement de l'appareil reproducteur et la différenciation sexuelle mâles sont particulièrement affectés après exposition pendant une période sensible. Les altérations observées chez les descendants mâles sont des malformations (cryptorchidies, hypospadias...), une diminution de la distance anogénitale, une absence de régression des mamelons et/ ou des altérations de la production de sperme.

A partir de la revue récente de la littérature sur la reprotoxicité du BBP ou de ses métabolites principaux (monoesters), plusieurs études réalisées chez l'animal ont été retenues. Elles sont jugées représentatives des effets reprotoxiques observés. Elles sont synthétisées ci-après.

Etudes de toxicité prénatale

Une première étude (NTP, 1990) a été réalisée chez la souris CD-1 exposée *in utero* via l'alimentation de la mère du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation. Une mortalité fœtale et des malformations ont été observées pour des expositions de 910 mg/kg/j, accompagnées d'une toxicité maternelle. Le NOAEL a été identifié à 182 mg/kg/j. Dans une autre étude chez le rat Wistar exposé *in utero* du 1^{er} au 20^{ème} jour de la gestation (Ema, 1990), une réduction du gain de poids corporel a été mise en évidence avec un LOAEL de 375 mg/kg/j. Le NOAEL a été identifié à 185 mg/kg/j.

Une troisième étude a été réalisée chez des rats Harlan cpb WU exposés *in utero* par gavage de la mère du 6^{ème} au 15^{ème} ou au 20^{ème} jour de la gestation (Piersma, 2000). Les auteurs ont observé des variations squelettiques (apparition d'une 13^{ème} vertèbre), une diminution du poids des testicules et une augmentation de l'incidence des testicules non descendus dans la progéniture. Des benchmark doses (BMDL) ont été calculées pour différents effets. Une BMD à 5 % a été calculée à 171 mg/kg/j (intervalle de confiance à 95 % 145 à 206 mg/kg/j) ou de 211 mg/kg/j (intervalle de confiance à 95 % de 182 à 254 mg/kg/j) en fonction de la durée de l'exposition (6-20 ou 6-15 GD) et pour les variations squelettiques (plusieurs modèles, maximum de vraisemblance, « additional risk »), mais les auteurs considèrent l'apparition d'une 13^{ème} vertèbre comme une variation mineure non néfaste. Une BMD à 1 % a été proposée pour les testicules non descendus à 163 mg/kg/j (IC95 = 95 à 280 mg/kg/j) ou 251 mg/kg/j (IC95 = 153 à 433 mg/kg/j) en fonction de la durée d'exposition (plusieurs modèles, maximum de vraisemblance, « additional risk »). Le NOAEL est à 350 mg/kg/j pour la plupart des effets (LOAEL à 450 mg/kg/j), excepté pour l'apparition d'une 13^{ème} vertèbre, observée dès la première dose testée (LOAEL = 270 mg/kg/j).

Les effets du MBeP, métabolite principal du BBP chez l'homme, ont été testés chez la rate Wistar exposée par gavage du 15^{ème} au 17^{ème} jour de gestation. Une augmentation significative de l'incidence des testicules non descendus et une réduction de la distance anogénitale ont été observées chez les rats mâles à partir de 250 mg/kg/j (NOAEL = 167 mg/kg/j), mais une toxicité maternelle a été observée à 167 mg/kg/j (gain de poids et consommation alimentaire significativement réduits) (Ema, 2003). Dans une étude de la même équipe, une diminution de la distance anogénitale avait été observée chez les descendants mâles de rates Wistar exposées du 15^{ème} au 17^{ème} jour de la gestation à 500 mg/kg/j, également en présence de toxicité maternelle (Ema, 2002).

Etudes de fertilité

Chez le rat F344 mâle exposé pendant 10 semaines avant accouplement avec des femelles non exposées, une diminution du compte spermatique, sans modification de la fertilité, a été mise en évidence à 200 mg/kg/j (NTP, 1997).

Chez le rat WU exposé par gavage pendant deux semaines avant l'accouplement, aucune baisse de fertilité n'a été observée à 500 mg/kg/j mais une baisse significative de la fertilité et des lésions testiculaires ont été observées à 1000 mg/kg/j (Piersma, 1995).

Chez le rat Wistar, aucune baisse de fertilité n'a été observée dans une étude sur une génération pour des expositions pendant 10 semaines avant l'accouplement, puis jusqu'à la naissance, à la dose de 418 mg/kg/j (absence de LOAEL) (TNO, 1993).

Etudes sur plusieurs générations

Chez le rat Sprague-Dawley exposé avant l'accouplement puis pendant la gestation, un NOAEL de 100 mg/kg/j a été identifié. Une diminution du poids des ovaires chez les rates F0 a été mise en évidence à 500 mg/kg/j mais les performances reproductives (taux d'accouplement, taux de fertilité, durée de la gestation, et nombre de naissances vivantes) restent identiques au groupe témoin. Les descendants F1, exposés *in utero*, pendant la lactation puis par la nourriture (10 semaines) à la dose de 500 mg/kg/j, conservent également des performances reproductives normales bien qu'une diminution de la distance anogénitale et du poids des testicules et épидидymes soit observée. Une diminution transitoire du poids de naissance de la génération F1 est observée à partir de 100 mg/kg/j (NOAEL = 20 mg/kg/j). Aucun effet toxique systémique, développemental ou reproductif n'est observé à la génération F2 (Nagao *et al.* 2000).

Dans une étude plus récente conduite selon les lignes directrices de l'US EPA sur deux générations chez le rat Charles River (Tyl *et al.* 2004), on note une baisse des indices de fertilité (taux d'accouplement et taux de fertilité) des mâles F1 exposés à 750 mg/kg/j *in utero*, pendant l'allaitement, puis par la nourriture jusqu'à l'accouplement pour la génération suivante, ainsi qu'une absence de régression des mamelons et une diminution du poids absolu mais pas relatif des testicules et des épидидymes. La fertilité dans la génération F2 n'est pas étudiée. Une diminution de la distance anogénitale est observée à 250 mg/kg/j.

Mécanisme d'action

Les malformations du squelette semblent dues à une modification des ostéoblastes Py1a chez le rat. La morphologie des cellules exposées au BBP est modifiée au niveau des micro-filaments. Cette modification du cytosquelette compromet la bonne adhésion ultérieure des ostéocytes. Le BBP agirait en outre comme un anti-androgène par une réduction des taux de testostérone foetale, lui conférant des effets sur la distance anogénitale ou la descente des testicules. Le BBP a donc un mécanisme de perturbation endocrinienne.

En l'état actuel des connaissances, malgré l'absence de données sur la reproduction chez l'Homme et les différences de métabolisme constatées entre l'Homme et l'animal, le CES estime que les effets reprotoxiques et développementaux observés chez l'animal pourraient également se produire chez l'Homme.

Analyse et évaluation des choix pour la construction de la VTR

Choix de l'effet critique

Les différentes études analysées montrent que le BBP est capable d'induire des effets sur le développement lors d'exposition *in utero* mais également des effets sur la fertilité lors d'exposition sur plusieurs générations. En outre, les études récentes tendent à confirmer le caractère de perturbateur endocrinien du BBP, avec une absence de régression des mamelons, une diminution du poids des testicules et des épидидymes ou une diminution de la distance anogénitale chez les descendants mâles lors d'exposition *in utero* ou sur plusieurs générations. A noter que la diminution de la distance anogénitale est le marqueur le plus sensible, puisqu'il est observé aux doses les plus faibles (LOAEL = 250 mg/kg/j dans une étude sur plusieurs générations). **Le CES retient donc la diminution de la distance anogénitale comme effet critique. Cet effet signe une perturbation endocrinienne.**

Choix de l'étude

Les études analysées sont de bonne qualité et toutes classées 1 selon Klimisch (protocoles respectant ceux des lignes directrices OCDE ou autres). Dans les études multigénérationnelles, des marqueurs précoces d'une activité anti-androgénique ont été mis en évidence (diminution de la distance anogénitale ou persistance des mamelons) à des

doses faibles en l'absence d'une toxicité maternelle. Ces éléments sont en accord avec les données sur le BBP qui suggèrent une perturbateur endocrinienne. L'Union Européenne a effectué l'évaluation des risques sanitaires et a classé le BBP reprotoxique de catégorie 2 sur la base de la diminution de la distance anogénitale observée dans l'étude de Tyl (2004) (European Union, 2007). Le CES estime donc cohérent de retenir l'étude de Tyl *et al.* (2004) comme étude source.

Le choix final de l'étude de Tyl *et al.* (2004) pour l'élaboration d'une VTR reprotoxique du BBP repose sur :

- La qualité de l'étude (Klimisch 1) ;
- L'observation d'effets signant une perturbation endocrinienne en l'absence de toxicité maternelle ;
- La prise en compte de l'effet toxique le plus sensible (un NOAEL de 50 mg/kg/j a été mis en évidence dans l'étude de Tyl *et al.* en 2004 pour la réduction de la distance anogénitale et un NOAEL de 100 mg/kg/j a été mis en évidence dans l'étude de fertilité de Nagao *et al.* en 2000 pour la diminution du poids des ovaires).

Par ailleurs, le choix de l'étude de Tyl *et al.* (2004) est renforcé par le fait que cette étude a été retenue par l'Union Européenne pour l'établissement du NOAEL pour le BBP.

Dans cette étude, des lots de 30 rats CD mâles et femelles ont été exposés à des doses de BBP de 0 – 50 – 250 et 750 mg/kg/j, *via* la nourriture, pendant les 70 jours précédant l'accouplement (génération F0). La génération suivante (F1) a ensuite été exposée jusqu'à 70 jours après la naissance et enfin, la deuxième génération (F2) a été exposée pendant 28 jours. A 750 mg/kg/j, les auteurs notent une baisse des indices de fertilité (taux d'accouplement et taux de fertilité) des mâles F1, une augmentation du nombre de mamelons conservés et une diminution du poids absolu mais pas relatif des testicules et des épидидymes. Une diminution de la distance anogénitale est observée à 250 mg/kg/j ($p < 0,001$). Le NOAEL, pour cet effet, est donc de 50 mg/kg/j.

Choix de la dose critique

Dans l'étude retenue (Tyl *et al.*, 2004), la diminution significative de la distance anogénitale est constatée à **250 mg/kg/j**, correspondant au LOAEL. Le NOAEL est donc identifié à **50 mg/kg/j**.

Pour déterminer ce LOAEL, les auteurs ont utilisé les méthodes d'analyse de la variance (ANOVA) et de la covariance (ANCOVA). L'hypothèse d'homogénéité de la variance a été examinée à l'aide du test de Levene. Aucune benchmark dose (BMD) n'a été proposée à partir de cette étude compte tenu des difficultés méthodologiques attendues pour le choix du niveau de réponse. En effet, la distance anogénitale est un indicateur biologique continu. La construction d'une BMD nécessiterait de définir la variation de la distance anogénitale considérée comme néfaste au regard des données toxicologiques.

Le CES estime cependant que le couple de valeur LOAEL / NOAEL peut être proposé pour la construction de la VTR. Le faible écart entre les deux valeurs, par rapport aux autres études de la littérature, renforce la précision de la VTR.

Choix des facteurs d'incertitude

- UF_A : variabilité inter-espèces : des différences importantes de métabolisme ont été observées entre l'homme et le rongeur et le facteur retenu est le facteur maximal de 10 par défaut car il n'existe pas de données sur l'impact sanitaire spécifique du MBuP ou du MBeP, métabolites principaux respectivement chez le rat et chez l'homme.

Expertise collective : synthèse et conclusions

Saisine n° 2003/AS03

- UF_H : variabilité intra-espèce : le facteur 10 est conservé par défaut lors de l'utilisation d'études réalisées chez l'animal, pour tenir compte de la plus grande variabilité de l'espèce humaine.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » adopte les résultats de l'expertise collective lors de sa séance du 10 juillet 2008 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

Le CES attire l'attention sur les différences de métabolisme du BBP chez le rat et chez l'Homme et l'absence de connaissance de l'impact de ces différences sur les effets sanitaires du BBP.

Conclusions de l'expertise collective

- ▶ Aucune étude humaine ayant investigué les effets sur la reproduction ou le développement n'est disponible spécifiquement pour le BBP, mais de nombreuses études ont été réalisées sur l'animal, en particulier pour évaluer les effets développementaux chez le rongeur.
- ▶ Le mécanisme avancé (perturbation endocrinienne par action anti-androgène) est plausible.
- ▶ Les effets observés chez l'animal (rat) paraissent pertinents pour l'Homme bien que des différences de métabolites aient été constatées.
- ▶ La diminution de la distance anogénitale peut être retenue comme effet critique.

Le CES propose ainsi la construction d'une VTR spécifique aux effets sur le développement. Compte tenu des effets sur le développement de l'appareil génital mis en évidence, qui signent une perturbation endocrinienne et dont la fenêtre d'exposition critique correspond à la période de gestation, la VTR sera applicable pour une exposition subchronique (pendant la durée de la gestation). Cette VTR protège également des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, pour lesquels des NOAEL étaient beaucoup plus élevés.

-- Benzyl butyl phtalate (BBP) 85-68-7 --			
Effet critique	Dose critique*	UF	VTR
Diminution de la distance anogénitale chez les descendants mâles Etude sur deux générations chez le rat Sprague Dawley exposé par gavage Tyl <i>et al.</i> 2004	NOAEL = 50 mg/kg/j LOAEL = 250 mg/kg/j	100 UF _A 10 UF _H 10	VTR = 0,5 mg/kg/j Niveau de confiance Recueil de données : fort Etude : fort Dose critique : fort VTR : fort

*Coefficients allométriques : NEANT. Le CES n'a pas souhaité appliquer d'ajustement allométrique² à la dose critique car ce type d'ajustements n'a pas encore fait l'objet d'une étude approfondie en France, et le document de référence pour la construction de VTR fondées sur des effets reprotoxiques n'a pas encore abordé cette question. La nécessité d'approfondir la compréhension des transpositions animal – homme et du facteur d'incertitude UF_A incite à recommander qu'une réflexion plus poussée soit faite en ce sens.

Recommandations du CES

Compte tenu des différences de métabolisme entre l'animal et l'Homme, le CES recommande de réaliser une veille scientifique sur le métabolisme du BBP afin de mieux

² Certains organismes proposent parfois des doses ou concentrations critiques « human equivalent » par l'application d'ajustements tenant compte des différences de surfaces corporelles lors d'une exposition orale ou d'autres paramètres physiologiques spécifiques à la voie respiratoire. Ces ajustements n'ont pas encore fait l'objet de discussions approfondies au sein des groupes de travail français.

Expertise collective : synthèse et conclusions

Saisine n° 2003/AS03

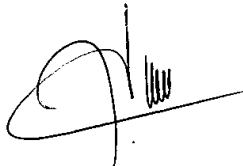
connaître les métabolites qui seraient responsables de la toxicité reproductive du BBP. Cette veille bibliographique permettra de ré-évaluer la VTR à l'issue de la publication de nouvelles données.

Il est également proposé de réaliser une veille scientifique sur les études de toxicité sur le développement conduites selon le même protocole que l'étude de Lee *et al.* (2004) qui a investigué les effets du di-n-butylphthalate (DnBP) sur le développement. En effet, le CES note que dans l'étude de Lee *et al.*, une diminution spermatocytaires et des dysplasies mamelonnaires ont été mises en évidence pour des doses aussi faibles que 2 mg/kg/j, alors qu'il est probable que le BBP et le DnBP aient une toxicité proche. Compte tenu de la différence dans les protocoles d'études toxicologiques retenues, l'existence d'un LOAEL plus faible pour le DnBP n'implique pas qu'il soit plus toxique que le BBP.

Maisons-Alfort, le 25 septembre 2008.

Au nom des experts du CES
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »,

le président du CES



Sigles et abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
BBP	Benzylbutylphtalate
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la Benchmark Dose
BMR	Benchmark response
GD	Jour de gestation (« Gestation Day »)
LD	Jour de lactation (« Lactation Day »)
LOAEC	Concentration minimale entraînant un effet néfaste observe (« Lowest Observed Adverse Effect Concentration »)
LOAEL	Dose minimale entraînant un effet néfaste observe (« Lowest Observed Adverse Effect Level »)
MBeP	Monobenzylphtalate
NOAEC	Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé (« No Observed Adverse Effect Concentration »)
NOAEL	Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé (« No Observed Adverse Effect Level »)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	Office on Environmental Health Hazard Assessment
PND	Jour post-natal (« Post natal Day »)
RfC	Reference Concentration
REL	Reference Exposure Level
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
UE	Union Européenne
UF	Facteur d'incertitude (« Uncertainty Factor »)
US EPA	United State Environmental Protection Agency (Etats-Unis)

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action biologiques des substances. Ainsi, si une substance est connue comme ayant une action directe sur le matériel génétique humain (l'ADN), alors on considère que les effets indésirables que peut engendrer une exposition à cette substance (qui sont généralement des cancers, sauf si le matériel génétique atteint est celui des cellules germinales) peuvent se produire même pour la plus petite dose reçue. On parle dans ce cas de « VTR sans seuil d'effet ». En revanche, si une substance n'a pas d'action directe sur le matériel génétique humain, alors on considère en général que l'effet indésirable survient au-delà d'une certaine dose reçue et que c'est la gravité de l'effet qui croît avec la dose plutôt que la probabilité de survenue. On parle alors de « VTR à seuil d'effet ».

Les VTR sont par ailleurs largement impliquées dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires, processus décisionnel visant à fournir des éléments scientifiques utiles à la gestion des risques. L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et codifiée qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes. Leur élaboration et leur utilisation s'inscrivent donc dans une procédure exigeante, aux conséquences majeures en termes de santé publique.

L'Afsset s'est auto-saisie en 2003 afin d'établir un programme national sur les VTR visant à la constitution d'une expertise française solide et partagée par les différentes instances compétentes. Le domaine des substances chimiques reprotoxiques a été proposé comme priorité d'action. Pour répondre à cet objectif, l'Afsset a constitué un groupe de travail en 2004 afin d'élaborer une méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets reprotoxiques. Dans le cadre de ces travaux, un appel à contributions restreint a été proposé par l'Afsset pour la construction de VTR reprotoxiques pour 6 substances (le linuron, le di-n-butylphtalate ou DnBP, le benzylbutylphtalate ou BBP, le nonylphénol, le toluène et le 2-éthoxyéthanol ou EGEE, la finalité étant de :

- s'assurer que la méthode proposée est, en l'état, suffisante pour permettre de construire une VTR reprotoxique ;
- permettre, par un retour d'expérience pratique, d'améliorer la méthode proposée.

Ces 6 substances ont été choisies parmi une liste hiérarchisée de 450 substances potentiellement reprotoxiques pour lesquelles des données toxicologiques sont disponibles. La construction et les propositions de VTR pour les 6 substances étudiées lors de la phase pilote font l'objet des annexes 2 et 3 du « document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques. Afsset. Décembre 2006 » disponible en ligne sur <http://www.afsset.fr/>.

1.2 Objet de la saisine

Le 25 juillet 2007, le Directeur général de la santé (DGS) et le Directeur général de la prévention des risques (DGPR) saisissaient l'Afsset afin de faire valider par le CES concerné les VTR

proposées lors de la phase pilote mise en place lors de l'élaboration de la méthode de construction de VTR fondées sur des effets reprotoxiques, à savoir le linuron, le DnBP, le BBP, le nonylphénol, le toluène et l'EGEE.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté des rapporteurs pour la réalisation des travaux d'expertise pour le linuron, le di-n-butylphtalate, le benzylbutylphtalate, les nonylphénols et le toluène, et le groupe de travail « Valeur Toxicologique de Référence » pour l'éther éthylique de l'éthylène glycol.

Les travaux des experts rapporteurs et du groupe de travail ont été soumis et discutés par le CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques aux séances des 29 mai 2008, 10 juillet 2008, 25 septembre 2008, 23 octobre 2008, 27 novembre 2008, 22 janvier 2009, 25 juin 2009 et 17 septembre 2009. Le rapport produit par le groupe de travail et des rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

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

2 Recueil des données toxicologiques

Cette partie est fondée sur le résumé des travaux réalisés en 2006 par le prestataire dans le cadre de la phase pilote. Pour plus d'information, le lecteur pourra se reporter au document de référence pour la construction d'une VTR fondée sur des effets reprotoxiques, annexe 2. Compte tenu de la richesse de la littérature scientifique sur les effets toxiques du BBP, le rapport est principalement basé sur la monographie du CERHR (2003), le rapport d'évaluation des risques de l'Union Européenne (2007) et la littérature parue postérieurement à cette monographie.

Le BBP est un plastifiant de la famille des esters de phtalates. En Europe, plus de 90 % du BBP produit est utilisé pour la fabrication de PVC et d'autres polymères retrouvés dans les revêtements de sol, les joints,... Il est également présent dans les emballages alimentaires. Peu lié chimiquement à la matrice des polymères dans lesquels il est incorporé, il peut facilement migrer vers la nourriture ou les milieux de l'environnement. Bien que l'exposition par voie respiratoire ou cutanée soit possible, l'exposition de la population générale est de ce fait principalement orale. En outre, les données disponibles ont été principalement obtenues par voie orale. Il a donc été jugé pertinent, dans le cadre de cette expertise, de construire une VTR par voie orale.

Le BBP est classé depuis 2004 (29^{ème} ATP) par l'Union Européenne comme substance reprotoxique chez l'homme de catégorie 2 pour le développement (risque pendant la grossesse d'effet néfaste pour l'enfant) et de catégorie 3 pour la reproduction (risque possible d'altération de la fertilité).

2.1 Toxicocinétique

Chez le rat, le BBP est métabolisé par des estérases en mono-butylphtalate (MBuP) et en mono-benzylphtalate (MBeP) avec une formation préférentielle en MBuP. Les métabolites sont majoritairement retrouvés dans les urines sous forme libre. Chez l'homme, contrairement au rat, le principal métabolite est le MBeP et est surtout retrouvé à l'état conjugué dans les urines (glucuroconjugués). L'impact de ces différences sur la toxicité du BBP entre l'animal et l'homme reste cependant à déterminer [Saillenfait et Laudet, 2005].

2.2 Toxicité générale

La toxicité aiguë du BBP est faible par voie orale et cutanée. Dans des études orales subchroniques et chroniques (2 à 26 semaines) chez le rat, des augmentations du poids du foie et des reins sont d'abord observées (≥ 120 - $151 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Elles sont accompagnées de modifications histologiques ponctuelles aux doses supérieures (foie $\geq 960 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$; reins $\geq 500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les mâles et $\geq 1200 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les femelles).

Les essais de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* sont pour la plupart négatifs. Concernant la cancérogénicité, une étude du NTP (1995) de 2 ans chez le rat conclut à l'observation d'une cancérogénicité chez le mâle sur la base d'une augmentation de l'incidence des tumeurs pancréatiques. Il existe des preuves équivoques chez la femelle (augmentation marginale d'adénomes du pancréas et de papillomes de la vessie) à une dose élevée ($1200 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Aucun signe de cancérogénicité n'est en revanche présent chez la souris [NTP, 1995 ; Saillenfait et Laudet, 2005].

2.3 Effets reprotoxiques

Il est clairement établi que le BBP a des effets toxiques sur la reproduction chez le mâle, comme l'indiquent les lésions des organes reproducteurs et la diminution du nombre de spermatozoïdes notées chez le rat exposé oralement. En outre, l'administration orale de BBP à des rats et des souris pendant la gestation provoque une augmentation de la mortalité embryonnaire, des retards de croissance et des malformations chez les petits. Le développement de l'appareil reproducteur et la différenciation sexuelle mâles sont particulièrement affectés après exposition pendant une période sensible. Les altérations observées chez les descendants mâles sont des malformations (cryptorchidies, hypospadias...), une diminution de la distance anogénitale, une absence de régression des mamelons et/ ou des altérations de la production de sperme.

A partir de la revue récente de la littérature sur la reprotoxicité du BBP ou de ses métabolites principaux (monoesters), plusieurs études réalisées chez l'animal ont été retenues. Elles sont jugées représentatives des effets reprotoxiques observés. Elles sont synthétisées ci-après.

2.3.1 Etudes de toxicité prénatale

Une première étude [NTP, 1990] a été réalisée chez la souris CD-1 exposée *in utero* via l'alimentation de la mère du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation. Une mortalité fœtale et des malformations ont été observées pour des expositions de 910 mg.kg⁻¹.j⁻¹, accompagnées d'une toxicité maternelle. Le NOAEL a été identifié à 182 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Dans une autre étude chez le rat Wistar exposé *in utero* du 1^{er} au 20^{ème} jour de la gestation [Ema, 1990], une réduction du gain de poids corporel a été mise en évidence avec un LOAEL de 375 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le NOAEL a été identifié à 185 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Une troisième étude a été réalisée chez des rats Harlan cpb WU exposés *in utero* par gavage de la mère du 6^{ème} au 15^{ème} ou au 20^{ème} jour de la gestation [Piersma, 2000]. Les auteurs ont observé des variations squelettiques (apparition d'une 13^{ème} vertèbre), une diminution du poids des testicules et une augmentation de l'incidence des testicules non descendus dans la progéniture. Des benchmark doses (BMDL) ont été calculées pour différents effets. Une BMD à 5 % a été calculée à 171 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (intervalle de confiance à 95 % 145 à 206 mg.kg⁻¹.j⁻¹) ou de 211 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (intervalle de confiance à 95 % de 182 à 254 mg.kg⁻¹.j⁻¹) en fonction de la durée de l'exposition (6-20 ou 6-15 GD) et pour les variations squelettiques (plusieurs modèles, maximum de vraisemblance, « additional risk »), mais les auteurs considèrent l'apparition d'une 13^{ème} vertèbre comme une variation mineure non néfaste. Une BMD à 1 % a été proposée pour les testicules non descendus à 163 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (IC_{95%} = 95 à 280 mg.kg⁻¹.j⁻¹) ou 251 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (IC_{95%} = 153 à 433 mg.kg⁻¹.j⁻¹) en fonction de la durée d'exposition (plusieurs modèles, maximum de vraisemblance, « additional risk »). Le NOAEL est à 350 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour la plupart des effets (LOAEL à 450 mg.kg⁻¹.j⁻¹), excepté pour l'apparition d'une 13^{ème} vertèbre, observée dès la première dose testée (LOAEL = 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹).

Les effets du MBEP, métabolite principal du BBP chez l'homme, ont été testés chez la rate Wistar exposée par gavage du 15^{ème} au 17^{ème} jour de gestation. Une augmentation significative de l'incidence des testicules non descendus et une réduction de la distance anogénitale ont été observées chez les rats mâles à partir de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (NOAEL = 167 mg.kg⁻¹.j⁻¹), mais une toxicité maternelle a été observée à 167 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (gain de poids et consommation alimentaire significativement réduits) [Ema, 2003]. Dans une étude de la même équipe, une diminution de la distance anogénitale avait été observée chez les descendants mâles de rates Wistar exposées du 15^{ème} au 17^{ème} jour de la gestation à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹, également en présence de toxicité maternelle [Ema, 2002].

2.3.2 Etudes de fertilité

Chez le rat F344 mâle exposé pendant 10 semaines avant accouplement avec des femelles non exposées, une diminution du compte spermatique, sans modification de la fertilité, a été mise en évidence à 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ [NTP, 1997].

Chez le rat WU exposé par gavage pendant deux semaines avant l'accouplement, aucune baisse de fertilité n'a été observée à $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ mais une baisse significative de la fertilité et des lésions testiculaires ont été observées à $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ [Piersma, 1995].

Chez le rat Wistar, aucune baisse de fertilité n'a été observée dans une étude sur une génération pour des expositions pendant 10 semaines avant l'accouplement, puis jusqu'à la naissance, à la dose de $418 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (absence de LOAEL) [TNO, 1993].

2.3.3 Etudes sur plusieurs générations

Chez le rat Sprague-Dawley exposé avant l'accouplement puis pendant la gestation, un NOAEL de $100 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été identifié. Une diminution du poids des ovaires chez les rates F0 a été mise en évidence à $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ mais les performances reproductives (taux d'accouplement, taux de fertilité, durée de la gestation, et nombre de naissances vivantes) restent identiques au groupe témoin. Les descendants F1, exposés *in utero*, pendant la lactation puis par la nourriture (10 semaines) à la dose de $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, conservent également des performances reproductives normales bien qu'une diminution de la distance anogénitale et du poids des testicules et épидидymes soit observée. Une diminution transitoire du poids de naissance de la génération F1 est observée à partir de $100 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (NOAEL = $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$). Aucun effet toxique systémique, développemental ou reproductif n'est observé à la génération F2 [Nagao *et al.*, 2000].

Dans une étude plus récente conduite selon les lignes directrices de l'US EPA sur deux générations chez le rat Charles River [Tyl *et al.*, 2004], on note une baisse des indices de fertilité (taux d'accouplement et taux de fertilité) des mâles F1 exposés à $750 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ *in utero*, pendant l'allaitement, puis par la nourriture jusqu'à l'accouplement pour la génération suivante, ainsi qu'une absence de régression des mamelons et une diminution du poids absolu mais pas relatif des testicules et des épидидymes. La fertilité dans la génération F2 n'est pas étudiée. Une diminution de la distance anogénitale est observée à $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

2.4 Mécanisme d'action

Les malformations du squelette semblent dues à une modification des ostéoblastes Py1a chez le rat. La morphologie des cellules exposées au BBP est modifiée au niveau des micro-filaments. Cette modification du cytosquelette compromet la bonne adhésion ultérieure des ostéocytes. Le BBP agirait en outre comme un anti-androgène par une réduction des taux de testostérone fœtale, lui conférant des effets sur la distance anogénitale ou la descente des testicules. Le BBP a donc un mécanisme de perturbation endocrinienne.

En l'état actuel des connaissances, malgré l'absence de données sur la reproduction chez l'Homme et les différences de métabolisme constatées entre l'Homme et l'animal, le CES estime que les effets reprotoxiques et développementaux observés chez l'animal pourraient également se produire chez l'Homme.

3 Analyse et évaluation des choix pour la construction de la VTR

3.1 Choix de l'effet critique

Les différentes études analysées montrent que le BBP est capable d'induire des effets sur le développement lors d'exposition *in utero* mais également des effets sur la fertilité lors d'exposition sur plusieurs générations. En outre, les études récentes tendent à confirmer le caractère de perturbateur endocrinien du BBP, avec une absence de régression des mamelons, une diminution du poids des testicules et des épидидymes ou une diminution de la distance anogénitale chez les descendants mâles lors d'exposition *in utero* ou sur plusieurs générations. A noter que la diminution de la distance anogénitale est le marqueur le plus sensible, puisqu'il est observé aux doses les plus faibles (LOAEL = 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dans une étude sur plusieurs générations). **Le CES retient donc la diminution de la distance anogénitale comme effet critique. Cet effet signe une perturbation endocrinienne.**

3.2 Choix de l'étude

Les études analysées sont de bonne qualité et toutes classées 1 selon Klimisch (protocoles respectant ceux des lignes directrices OCDE ou autres). Dans les études multigénérationnelles, des marqueurs précoces d'une activité anti-androgénique ont été mis en évidence (diminution de la distance anogénitale ou persistance des mamelons) à des doses faibles en l'absence d'une toxicité maternelle. Ces éléments sont en accord avec les données sur le BBP qui suggèrent une perturbation endocrinienne. L'Union Européenne a effectué l'évaluation des risques sanitaires et a classé le BBP reprotoxique de catégorie 2 sur la base de la diminution de la distance anogénitale observée dans l'étude de Tyl *et al.* (2004) [UE, 2007]. Le CES estime donc cohérent de retenir l'étude de **Tyl *et al.* (2004)** comme étude source.

Le choix final de l'étude de Tyl *et al.* (2004) pour l'élaboration d'une VTR reprotoxique du BBP repose sur :

- La qualité de l'étude (Klimisch 1) ;
- L'observation d'effets signant une perturbation endocrinienne en l'absence de toxicité maternelle ;
- La prise en compte de l'effet toxique le plus sensible (un NOAEL de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été mis en évidence dans l'étude de Tyl *et al.* en 2004 pour la réduction de la distance anogénitale et un NOAEL de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été mis en évidence dans l'étude de fertilité de Nagao *et al.* en 2000 pour la diminution du poids des ovaires).
- Par ailleurs, le choix de l'étude de Tyl *et al.* (2004) est renforcé par le fait que cette étude a été retenue par l'Union Européenne pour l'établissement du NOAEL pour le BBP.

Dans cette étude, des lots de 30 rats CD mâles et femelles ont été exposés à des doses de BBP de 0 – 50 – 250 et 750 mg.kg⁻¹.j⁻¹, *via* la nourriture, pendant les 70 jours précédant l'accouplement (génération F0). La génération suivante (F1) a ensuite été exposée jusqu'à 70 jours après la naissance et enfin, la deuxième génération (F2) a été exposée pendant 28 jours. A 750 mg.kg⁻¹.j⁻¹, les auteurs notent une baisse des indices de fertilité (taux d'accouplement et taux de fertilité) des mâles F1, une augmentation du nombre de mamelons conservés et une diminution du poids absolu mais pas relatif des testicules et des épидидymes. Une diminution de la distance anogénitale est observée à 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (p < 0,001). Le NOAEL, pour cet effet, est donc de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

3.2.1 Choix de la dose critique

Dans l'étude retenue [Tyl *et al.*, 2004], la diminution significative de la distance anogénitale est constatée à **250 mg.kg⁻¹.j⁻¹**, correspondant au **LOAEL**. Le **NOAEL** est donc identifié à **50 mg.kg⁻¹.j⁻¹**.

Pour déterminer ce LOAEL, les auteurs ont utilisé les méthodes d'analyse de la variance (ANOVA) et de la covariance (ANCOVA). L'hypothèse d'homogénéité de la variance a été examinée à l'aide du test de Levene. Aucune benchmark dose (BMD) n'a été proposée à partir de cette étude compte tenu des difficultés méthodologiques attendues pour le choix du niveau de réponse. En effet, la distance anogénitale est un indicateur biologique continu. La construction d'une BMD nécessiterait de définir la variation de la distance anogénitale considérée comme néfaste au regard des données toxicologiques.

Le CES estime cependant que le couple de valeur LOAEL / NOAEL peut être proposé pour la construction de la VTR. Le faible écart entre les deux valeurs, par rapport aux autres études de la littérature, renforce la précision de la VTR.

3.2.2 Choix des facteurs d'incertitude

- UF_A : variabilité inter-espèces : des différences importantes de métabolisme ont été observées entre l'homme et le rongeur et le facteur retenu est le facteur maximal de 10 par défaut car il n'existe pas de données sur l'impact sanitaire spécifique du MBuP ou du MBeP, métabolites principaux respectivement chez le rat et chez l'homme.
- UF_H : variabilité intra-espèce : le facteur 10 est conservé par défaut lors de l'utilisation d'études réalisées chez l'animal, pour tenir compte de la plus grande variabilité de l'espèce humaine.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » adopte les résultats de l'expertise collective lors de sa séance du 10 juillet 2008 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Afsset.

Le CES attire l'attention sur les différences de métabolisme du BBP chez le rat et chez l'Homme et l'absence de connaissance de l'impact de ces différences sur les effets sanitaires du BBP.

4 Conclusions de l'expertise collective

- ▶ Aucune étude humaine ayant investigué les effets sur la reproduction ou le développement n'est disponible spécifiquement pour le BBP, mais de nombreuses études ont été réalisées sur l'animal, en particulier pour évaluer les effets développementaux chez le rongeur.
- ▶ Le mécanisme avancé (perturbation endocrinienne par action anti-androgène) est plausible.
- ▶ Les effets observés chez l'animal (rat) paraissent pertinents pour l'Homme bien que des différences de métabolites aient été constatées.
- ▶ La diminution de la distance anogénitale peut être retenue comme effet critique.

Le CES propose ainsi la construction d'une VTR spécifique aux effets sur le développement. Compte tenu des effets sur le développement de l'appareil génital mis en évidence, qui signent une perturbation endocrinienne et dont la fenêtre d'exposition critique correspond à la période de gestation, la VTR sera applicable pour une exposition subchronique (pendant la durée de la gestation). Cette VTR protège également des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, pour lesquels des NOAEL étaient beaucoup plus élevés.

-- Benzyl butyl phtalate (BBP) 85-68-7 --

Effet critique	Dose critique*	UF	VTR
Diminution de la distance anogénitale chez les descendants mâles	NOAEL = 50 mg.kg-1.j-1 LOAEL = 250 mg.kg-1.j-1	100 UF _A 10 UF _H 10	VTR = 0,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ Niveau de confiance Recueil de données : fort Etude : fort Dose critique : fort VTR : fort
Etude sur deux générations chez le rat Sprague Dawley exposé par gavage	Pas de construction de BMDL		
Tyl et al. 2004			

LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level; BMD = Benchmark Dose; UF = uncertainty factors (facteurs d'incertitude). UF : facteur d'incertitude global (appliqué), UFA : variabilité inter-espèces, UFH : variabilité individuelle

* Facteurs de conversion temporels, coefficients allométriques : NEANT. Le CES n'a pas souhaité appliquer d'ajustement allométrique à la dose critique car ce type d'ajustements n'a pas encore fait l'objet d'une étude approfondie en France, et le document de référence pour la construction de VTR fondées sur des effets reprotoxiques n'a pas encore abordé cette question. La nécessité d'approfondir la compréhension des transpositions animal – homme et du facteur d'incertitude UFA incite à recommander qu'une réflexion plus poussée soit faite en ce sens.

5 Bibliographie

National Toxicology Program (NTP). 1995. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Butyl Benzyl Phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344 Rats (Feed Studies). [TR-458](#) ([NTIS N° PB98-131089](#)).

Saillenfait A.M., Laudet-Hesbert A. Phtalates. EMC-Toxicologie Pathologie 2 (2005) :1-13.

Union Européenne. 2007. Risk Assessment Report. Benzyl butyl phthalate (BBP). Institute for Health and Consumer Protection. European Chemical Bureau. Existing Substances. 3rd Priority List. Volume 76. EUR 22733 EN. 259 pages.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET
DES SPORTS

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU
DÉVELOPPEMENT ET DE L'AMÉNAGEMENT
DURABLES

Direction générale de la santé

Direction de la prévention des pollutions et des
risques

COURRIER REÇU LE

30 JUIL. 2007

2672

Paris le

25 JUIL. 2007

Le Directeur général de la santé

Le Directeur de la prévention des pollutions
et des risques

à

Madame la Directrice générale de l'Agence
Française de Sécurité Sanitaire de
l'Environnement et du Travail
253 Avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort

GL ←

Objet : Valeurs toxicologiques de référence

Copie : DGT

Par courrier en date du 16 avril 2007, vous nous avez proposé une méthode de construction d'une valeur toxicologique de référence pour les substances toxiques pour la reproduction et le développement et vous nous avez transmis un rapport intitulé « Identification d'une liste de substances toxiques pour la reproduction et le développement et proposition d'une méthode de hiérarchisation pour l'analyse des valeurs toxicologiques de référence ».

Suite à la réunion du 15 juin 2007 entre nos services, nous souhaitons vous confirmer les orientations suivantes.

Il nous paraît en premier lieu pertinent que votre agence poursuive ses travaux méthodologiques. Il nous semble notamment important que l'agence puisse diffuser et valoriser le rapport intitulé « Document de référence pour la construction d'une valeur toxicologique de référence fondée sur des effets reprotoxiques ». A ces fins, nous vous encourageons à assurer, ou faire assurer, la traduction en anglais de ce document pour un meilleur partage des méthodologies scientifiques au niveau européen et une visibilité accrue de l'agence sur la scène européenne et internationale.

Par ailleurs, nous souhaitons que l'agence poursuive ses travaux méthodologiques sur les VTR pour les substances cancérigènes et puisse élargir le champ de la méthode de construction élaborée pour les VTR fondées sur des effets reprotoxiques aux effets à seuil.

En ce qui concerne les substances pour lesquelles des VTR nationales devraient être construites, en premier lieu, et pour l'année 2007, nous vous invitons à faire valider par le comité d'experts spécialisés concerné les VTR utilisées lors de la phase pilote de l'élaboration de la méthodologie : toluène, ether éthylique de l'éthylène glycol, linuron, benzyl butyl phtalate, nonylphénol et di-n-

butyl-phtalate. Ainsi, ces six VTR pourront être utilisées en France dans les évaluations des risques sanitaires.

De manière plus globale, nous souhaitons définir à l'avenir un programme national restreint et prioritaire de VTR à élaborer. Ce programme de travail pourra être arrêté sur la base de la liste établie par votre agence ainsi qu'en fonction des priorités de gestion, notamment signalées par nos services déconcentrés en charge de l'instruction des dossiers d'évaluations des risques sanitaires. De plus, il nous semble intéressant de mener les travaux d'élaboration de VTR en synergie avec les autres travaux menés par l'agence sur les substances chimiques. Aussi, nous serions intéressés par la transmission de la liste totale des substances concernées par vos travaux relatifs aux CMR, VLEP, valeurs guides...

En fonction de ces différentes données, une liste prioritaire de substances VTR à élaborer par votre agence pour 2008 vous sera communiquée.

Par ailleurs, nous souhaiterions que votre agence puisse développer et tenir à jour une base de données des VTR nationales, issues du programme évoqué ci-dessus, ou issues de dossiers locaux, où des VTR auront été construites selon les lignes méthodologiques de votre agence et validées par vos soins.

Enfin, en réponse à votre courrier du 27 avril 2007 relatif à l'analyse de la méthode d'élaboration des VTR cancérogènes utilisée par l'INERIS, nous estimons que la construction par l'INERIS des VTR suivant les lignes méthodologiques en cours de définition au sein de votre agence peut être considérée comme phase pilote de l'élaboration de cette méthodologie nationale.

En conséquence, une fois votre méthodologie finalisée et validée, nous vous invitons à faire valider définitivement ces VTR (1,2-dichloroéthane, tétrachlorure de carbone, chloroforme et chlorure de méthylène) par le CES compétent.

Le Directeur général de la santé

LE CHEF DE SERVICE
ADJOINT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL
DE LA SANTÉ PAR INTÉRIM

Didier HOUSSIN

Didier EYSSARTIER

**Le Directeur de la prévention des pollutions et
des risques**

Laurent MICHEL

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
Novembre 2009	01	Rapport relatif à l'élaboration de VTR reprotoxiques pour le linuron, le di-n-butylphtalate, le benzylbutylphtalate, les nonylphénols, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol
Juin 2017	02	Séparation du précédent rapport pour avoir un rapport par substance Pas d'actualisation de l'expertise collective

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)