

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Caractérisation des dangers et des expositions du 4-tert-butylphénol

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique



**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Caractérisation des dangers et des expositions du 4-tert-butylphénol

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 décembre 2015

## **AVIS**

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

**relatif à la caractérisation des dangers et des expositions du  
4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol (n° CAS 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy)ethanol) (n° CAS 11-77-3), 4-*tert*-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin d'effectuer une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 2 (R2) (selon la directive 67/548/CE)<sup>1</sup> et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France.

Cette expertise visait la population générale, incluant les populations vulnérables, et les personnes en milieu de travail manipulant des produits de consommation dits «grand public» du fait de leur activité professionnelle (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). Une liste d'une trentaine de substances chimiques reprotoxiques de catégorie 2 (selon le Règlement (CE) No 1272/2008 dit CLP)<sup>2</sup> et/ou PE susceptibles d'être présentes dans des mélanges et/ou articles mis sur le marché à destination du public a été annexé à la saisine. Cette liste incluait des dérivés phénoliques, des éthers de glycol, le toluène, le n-hexane ainsi que des bisphénols, phtalates, perfluorés, polybromés, etc...

---

<sup>1</sup> Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

<sup>2</sup> Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Ce règlement se substitue à partir de 2015 à la directive susmentionnée et à la directive 1999/45/CE.

Une première liste de 12 substances susceptibles d'être retrouvées dans des mélanges à usage grand public (verniss, colles, peintures, etc.) a été évaluée par l'Anses. Parmi ces substances, le chloroacétamide (n° CAS 79-07-2), ayant entre temps, fait l'objet d'une interdiction par voie réglementaire pour les usages entrant dans le champ de la saisine, a été écarté de la liste des substances soumises à l'expertise de l'Agence.

S'agissant de cinq d'entre elles, l'Agence a publié en mai 2014 un rapport d'expertise collective relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'o-phénylphénol (OPP), de toluène, de n-hexane, de chlorure de *cis*-1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane (*cis*-CTAC) et de méthyl-*tert*-butyléther (MTBE) dans les produits de consommation. Le rapport comporte, outre les conclusions sur l'évaluation des risques substance par substance, des fiches complètes sur les expositions (usages, filières, estimation des expositions) et les dangers. Dans les cas jugés pertinents par les experts, les risques pour les professionnels amenés à utiliser ces produits en milieu de travail ont également été évalués, comme prévu dans la saisine de la DGS.

Le présent avis présente les résultats de l'expertise portant sur les six substances restantes de la liste : 4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol (n° CAS 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3), 4-*tert*-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5).

Le tableau 1 présente les réglementations applicables à ces substances.

**Avis de l'Anses**  
Saisine n° «2009-SA-0331»

**Tableau 1 : Cadre réglementaire et classification PE appliqués aux six substances chimiques**

Substance	N°CAS	REACH - règlement (CE) n° 1907/2006	CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR	Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012	Réglementation MCDA	Autres réglementations <sup>3</sup>	Classement PE
4-chloro-3-méthylphénol ou <i>p</i> -chlorocrésol	59-50-7		Acute tox.4 H302 Acute tox.4 H312 Skin Sens1, H317 Eye Dam.1 H318 Aquatic Acute 1. H400 (CLP00) <sup>6</sup>	<i>p</i> -chlorocrésol doit faire l'objet d'une évaluation pour : TP 1 : Produits biocides destinés à l'hygiène humaine TP 2 : Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux TP 3 : Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire TP 6 : Protection des produits pendant le stockage TP 9 : Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés TP 13 : Produits de protection des fluides de travail ou de coupe	Non concerné	Règlement (CE) n° 68/2004 relatif aux détergents : En tant qu'agent conservateur, le chlorocrésol doit être inscrit sur l'étiquetage quelle que soit sa concentration. Règlement (CE) n° 1107/2009 relatif aux produits phytopharmaceutiques : chlorocrésol non inclus comme substance active, donc tout produit phytopharmaceutique contenant du <i>p</i> -chlorocrésol doit être retiré du marché	PE2 (BKH, 2002 et DHI, 2007)
4-tert-octylphénol	140-66-9	Substance SVHC <sup>4</sup> RMOA <sup>5</sup> Substance dans les articles	Skin Irrit 2. H315 Eye Dam 1. H318 Aquatic Acute 1 H400 Aquatic Chronic 1	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires	Règlement (CE) n° 689/2008 concernant les exportations et importations de	PE1 (BKH <sup>8</sup> , 2002 et DHI <sup>9</sup> , 2007)

<sup>3</sup> Revue de la réglementation à l'exclusion des réglementations liées aux matériaux destinés aux produits de santé, et dispositifs médicaux ainsi qu'aux médicaments à usages humain et vétérinaire.

<sup>4</sup> Substance of very high concern (substances extrêmement préoccupantes)

<sup>5</sup> Risk Management Option Analysis

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substance	N°CAS	REACH - règlement (CE) n° 1907/2006	CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR	Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012	Réglementation MCDA	Autres réglementations <sup>3</sup>	Classement PE
			H410 Limite de concentration spécifique : M = 10 (ATP01) <sup>6</sup>			produits chimiques dangereux, dit règlement « PIC <sup>7</sup> » : substance soumise à la procédure de notification d'exportation	
4-nitrophénol	100-02-7	Substance enregistrée	Acute Tox. 4 H302 Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H332 STOT RE 2 H373 ** (CLP00)	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires		PE2 (DHI)
2-(méthoxyéthoxy)éthanol ou DEGME	111-77-3	Annexe XVII : 0,1% <sub>w</sub> DEGME dans les peintures, décapants, agents de nettoyage, émulsions auto-lustrantes et produits d'étanchéité pour planchers.	Repr.2 (susceptible de nuire au fœtus) (CLP00)	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires	VLEP (8h) = 5,1mg.m <sup>-3</sup>	NC
4-tert-butylphénol	98-54-4	Substance enregistrée	Skin Irrit.2 H315 Eye Dam.1 H318	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	Peut être utilisé comme monomère ou autre	Arrêté du 18 Décembre 2012 =	PE2 (BKH, 2002 et DHI,

<sup>8</sup> BKH : Rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE

<sup>9</sup> DHI : Rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE

<sup>6</sup> La substance n'a pas de classification harmonisée concernant le caractère CMR, ce qui peut signifier : soit que ces effets n'ont pas été étudiés, soient que les données étaient indisponibles pour classer la substance CMR, soit que les données étaient suffisantes et ont conclu que la substance n'était pas CMR

<sup>7</sup> PIC : Prior informed consent (consentement préalable informé)



**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substance	N°CAS	REACH - règlement (CE) n° 1907/2006	CLP - règlement (CE) n°1272/2008 Dont Classification CMR	Réglementation BIOCIDES - règlement (UE) n°528/2012	Réglementation MCDA	Autres réglementations <sup>3</sup>	Classement PE
		PACT List = RMOA et Evaluation des dangers	Repr.2 H361f (ATP06)		substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne. Limite de migration spécifique = 0,05mg.kg-1 de denrée alimentaire.	Interdit comme substance parfumante, allergisante dans les jouets :	2007
4-nonylphénol	104-40-5	Le 4-nonylphénol linéaire, le 4-nonylphénol ramifié, les nonylphénols (NPs) ainsi que les éthoxylates de nonylphénol (NPEs) sont inscrits sur la liste candidate des substances soumises à autorisation	Pas de classification harmonisée	Substance non incluse dans le règlement « biocides »	<u>Substance non autorisée dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires</u>	<u>Règlement (CE) n° 689/2008</u> : substance soumise à la procédure de notification d'exportation	PE1 selon le DHI <sup>10</sup>

<sup>10</sup> A noter que les mélanges de nonylphénols (n°CAS : 25154-52-3) et le 4-nonylphénol ramifié (n°CAS : 84852-15-3) sont également classés PE1 (BKH, 2000) et toxique pour la reproduction de catégorie 2 selon l'annexe VI du règlement CLP.

Certaines de ces 6 substances font l'objet de réglementations sectorielles (cf. tableau 1) et sont enregistrées au titre du règlement n° 1907/2006<sup>11</sup> (REACH).

- Le DEGME est inscrit à l'annexe XVII du règlement REACH concernant une restriction de mise sur le marché en tant que substance ou comme constituant de mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les peintures, les décapants peintures, les agents de nettoyage, les émulsions auto-lustrantes et les produits d'étanchéité pour plancher destinés à la vente au public.
- L'utilisation des nonylphénols et des éthoxylates de nonylphénols a fait l'objet de mesures restrictives dès 2005 (inscription en annexe I de la directive 2003/53/CE<sup>12</sup> puis en annexe XVII du règlement REACH), limitant leur concentration à 0,1 % en masse pour les utilisations dans les nettoyants industriels et domestiques, le traitement des textiles et du cuir, l'industrie du papier et carton, les cosmétiques et autres produits d'hygiène, les formulants ou co-formulants de phytosanitaires et biocides, les émulsifiants de produits agricoles, les produits pour l'usinage des métaux. La saisine concerne exclusivement le 4-nonylphénol linéaire, et la restriction détaillée ci-dessus s'applique aux mélanges de nonylphénols (dont le 4-nonylphénol linéaire peut faire partie) et aux nonylphénols ramifiés.
- Par ailleurs, le 4-*tert*-octylphénol et les nonylphénols ramifiés, linéaires, ainsi que les éthoxylates ont été inscrits sur la liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation de mise sur le marché respectivement depuis le 19/12/2011 et le 20/06/2013.

La caractérisation des expositions réalisée par l'Agence dans le présent avis porte sur les expositions à des produits commercialisés destinés au grand public, selon l'approche décrite dans le rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Elle exclut les expositions *via* l'alimentation ou liées à une exposition à ces six substances du fait de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de produits cosmétiques ou de dispositifs médicaux. Les substances utilisées dans les produits cosmétiques font l'objet de travaux de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), et aucun produit phytopharmaceutique utilisé en France n'est concerné par les substances initialement incluses dans la liste de la saisine de la DGS.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

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) ».

Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE), rattaché au Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) a été mobilisé par l'Anses pour répondre à cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 31 décembre 2014 et septembre 2015. Les rapports produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Les travaux des experts ont conduit à l'élaboration des documents suivants :

<sup>11</sup> Règlement N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

<sup>12</sup> Directive 2003/53/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2003 portant vingt-sixième modification de la directive 76/769/CEE du Conseil concernant la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (nonyl- phénol, éthoxylate de nonylphénol et ciment)

Pour chaque substance :

- Un rapport sur la caractérisation des dangers aux substances PE et/ou reprotoxiques 2 qui inclut le profil toxicologique des substances, jusqu'à la sélection des doses critiques à considérer pour une éventuelle ERS.
- Un rapport sur les filières, usages et exposition qui présente les données d'exposition à ces substances : les propriétés physico-chimiques, la réglementation applicable, les résultats de l'enquête de filières, de l'extraction des bases de données et de la revue bibliographique ayant servi à identifier les produits de consommation contenant ces substances et les données de composition associées ainsi que les données de contamination environnementale (air intérieur, air extérieur et poussières sédimentées).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

#### ■ METHODOLOGIE DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

**Concernant la caractérisation des dangers**, l'analyse des études scientifiques disponibles portant sur les effets des six substances, en particulier sur les effets reprotoxiques et perturbateurs endocriniens, a permis d'identifier des effets critiques jugés pertinents pour la conduite éventuelle d'une évaluation des risques pour la santé (ERS) pour ces 6 substances (analyse bibliographiques jusqu'en 2014).

**Concernant la caractérisation des expositions et de l'approche par «usages»**, une enquête de filières a été réalisée auprès de 37 000 industriels français entre août 2010 et mai 2011 afin d'identifier les produits sur le marché contenant ces substances. Cette enquête a été complétée par une recherche bibliographique et l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation telles que la Banque nationale des produits et compositions (BNPC)<sup>13</sup> gérée par les centres antipoison (CAP), et les banques de données Sepia<sup>14</sup> de l'INRS et Simmbad<sup>15</sup> du ministère en charge de l'environnement ; ou des mesures d'exposition aux substances chimiques pour des activités professionnelles (base de données Colchic). Ces recherches ont été réalisées sur la période 2000 – 2012. Pour rappel, dans le cadre de ces travaux, les expositions ont été évaluées pour la population générale (incluant les populations vulnérables, femmes enceintes, enfants) et, lorsque cela a été jugé pertinent, les professionnels manipulant des produits de consommation, dits «grand public» (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). En complément, les données de contamination dans l'air et les poussières sédimentés ont été recherchées à partir d'une revue de la littérature sur la période 2000-2014.

<sup>13</sup>La BNPC rassemble les informations validées utiles aux médecins des centres antipoison dans l'exercice de leurs activités de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique, d'information et d'expertise toxicologique, de toxicovigilance, de prévention des intoxications.

<sup>14</sup> La base de données Sepia répertorie les mélanges chimiques très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, à déclaration obligatoire, mises sur le marché français ainsi que les mélanges transmis suite à une demande de l'INRS ou, dans une moindre mesure, les renseignements transmis spontanément par les industriels.

<sup>15</sup> La base de données Simmbad accessible au grand public répertorie les produits biocides qui ont été déclarés par les industriels auprès du ministère de l'environnement et dont la déclaration a été acceptée.

## ■ RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

### CARACTERISATION DES DANGERS ET DES USAGES

Les dangers pris en compte par les experts portent **sur les effets liés à la reproduction et au développement**. Les dangers retenus suite à une exposition de modèles expérimentaux animaux à ces molécules et qui ont servi à caractériser les effets chez l'Homme sont synthétisés ci-dessous (cf. annexe1).

#### **4-chloro-3-méthylphénol (*p*-chlorocrésol) (n° cas 59-50-7)**

Caractérisation des dangers : Les données *in vivo* sont essentiellement issues des rapports industriels non publiés de Bayer (1988, 1991). Une étude sub-chronique par voie cutanée [13 semaines, 6h/j et 5 j/semaine à 0, 20, 100, et 500 mg/kg pc/j (Bayer 1991a)] n'a pas montré d'effets chez des rats Wistar. Le NOAEL<sup>16</sup> pour l'exposition par contact cutané fut établi par les auteurs à 500 mg/kg/j. Une étude sur le développement a été réalisée chez des rates exposées par voie orale à 0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc /j entre les jours 6 et 15 de gestation. Une toxicité maternelle est observée à 100 mg/kg/j. L'exposition *in utero* à la dose de 300 mg/kg/j, montre une toxicité sur le fœtus se traduisant par une baisse du poids fœtal et une augmentation de malformation au niveau oculaire (microphthalmie et anophthalmie). Un NOAEL a été établi par les auteurs à 30 mg/kg/j.

Identification des usages : Du fait de ses propriétés biocides, le *p*-chlorocrésol est utilisé en tant qu'agent conservateur et agent désinfectant dans des produits grand public et dans des produits et matériaux professionnels. Les données de concentration disponibles dans les produits concernent principalement les nettoyants et désinfectants. Chez l'Homme, des données relatives à des observations sur d'éventuels effets de sensibilisation et d'irritation de la substance après contact cutané, du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques permettent de conclure à l'absence d'effets pour les concentrations utilisées (1 à 5%).

Conclusion : Les études disponibles sont jugées de très bonne qualité et peuvent être retenues pour une ERS. Sur la base de ces données, les experts retiennent un NOAEL maternel de 30 mg/kg pc/j, basé sur l'absence d'effets chez des rates gravides Wistar (Bayer 1991b). La réalisation par l'agence d'une ERS liée à la présence du chlorocrésol dans les produits de consommation n'apparaît pas pertinente du fait de l'utilisation de la substance comme conservateur dans les préparations cosmétiques (concentrations utilisées 1 à 5%) où aucun effet toxique n'est observé.

#### **4-tert-octylphénol (n° cas 140-66-9)**

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées, dont 4 études sur la reprotoxicité et 4 études sur le développement, toutes chez le rat. Les NOAEL se situent entre 100 et 400 mg/kg/j. La plupart des études n'ont pas été conduites selon un protocole standardisé et ont été réalisées à des doses de 4-tert-octylphénol (4tOP) relativement fortes. De ce fait, les effets observés sont hétérogènes et parfois contradictoires. Les effets sur la reproduction et le développement chez les rats mâles montrent principalement une diminution du poids brut des organes reproducteurs et des paramètres spermatiques (NOAEL = 150 mg/kg pc/j, voie orale chez le rat adulte), des atteintes histologiques au niveau du testicule avec une réduction de la taille des tubes séminifères, une

<sup>16</sup> NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose maximale sans effet néfaste observé)

désorganisation des cellules de la spermatogénèse (LOAEL = 571 mg/kg/j, par voie sous-cutanée, chez les rats prépubères de 4 semaines), une diminution du nombre de spermatozoïdes et une augmentation significative des anomalies de la tête et du flagelle des spermatozoïdes (LOAEL = 66 mg/kg/j, voie sous-cutanée, chez les rats âgés de 8 semaines). Chez les femelles, est observée une diminution du nombre de cycles ovariens de 4 à 5 jours, une augmentation de la durée du dioestrus (NOEL = 100 mg/kg/j, voie orale, chez les rates âgées de 25 jours), des troubles du cycle œstral, l'apparition d'un œstrus persistant (NOAEL = 25 mg/kg/j, voie sous-cutanée, chez les rates âgées de 11 semaines), une baisse statistiquement significative du poids (relatif et absolu) de l'utérus chez les rates femelles [NOAEL = 2000 ppm (soit de 111 à 369 mg/kg/j, chez les rates âgées de 6-17 semaines), voie orale], une diminution des performances sexuelles, une baisse de la fertilité chez les mâles, une diminution du taux d'implantation. Sont observés également des effets sur le développement : une augmentation de la mortalité pré et postnatale, une diminution de la taille des portées (NOAEL = 250 mg/kg/j, voie orale), une augmentation statistiquement significative de l'incidence de pertes post-implantatoires par portée (NOAEL = 15,6 mg/kg/j, voie orale, chez les rates âgées de 12-15 semaines).

Identification des usages : Le 4tOP n'entre pas directement dans la formulation de produits finis. Il est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de résines phénoliques et d'éthoxylates d'octylphénol (OPEs), aux utilisations industrielles diverses.

Il n'est pas exclu que du 4tOP libre n'ayant pas été polymérisé soit libéré au cours de l'utilisation des produits fabriqués à partir des résines (colles, peintures, vernis, matières plastiques). Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles.

Conclusion : La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-*tert*-octylphénol dans des produits de consommation n'apparaît pas possible du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés. Cependant, les études identifiées et retenues par les experts autant pour ce qui concerne le développement que la reprotoxicité sont jugées de bonne qualité pour une ERS.

#### **4-nitrophénol (n° cas 100-02-7)**

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées dont 5 études sur le développement (2 *in utero* et 3 périnatales) dont 4 études chez le rat et une *in utero* chez la souris. A des niveaux d'exposition relativement élevés, aucun effet n'est observé sur la reproduction et le développement chez l'animal, et ce même en approchant les valeurs létales (cas des souris traitées à 400 mg/kg/j, alors que la DL<sub>50</sub> déterminée pour cette espèce est de l'ordre de 625,7 mg/kg). Une exposition *in utero* montre des effets sur la viabilité des petits et leur poids corporel ; les mères ayant été exposées par voie orale à des doses comprises entre 300 et 400 mg/kg/j. A noter que cette substance a fait l'objet d'une étude sur deux générations et d'études de toxicité chroniques, considérées par la réglementation comme suffisantes pour étudier la fertilité. Par contre, ces études sur le développement ont été réalisées selon des protocoles non standardisés (une seule dose, temps d'exposition court ...) et ne peuvent être considérées comme suffisantes pour identifier un risque pour le développement.

Identification des usages : Les données de la bibliographie indiquent que le 4-nitrophénol est utilisé pour la fabrication de produits tels que les colorants azoïques aux utilisations industrielles diverses (teinturerie, cuir, peintures et vernis, papier, encres...), les matières plastiques, certains composants utilisés dans l'industrie de la photographie et certains produits pharmaceutiques, biocides et phytopharmaceutiques.

Pour toutes ces utilisations, le 4-nitrophénol est utilisé comme intermédiaire et n'entre donc pas directement dans la formulation du produit fini bien que le 4-nitrophénol puisse être retrouvé en

faibles quantités dans les mélanges et articles concernés. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC<sup>17</sup> et concernent des produits phytopharmaceutiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine.

Conclusion : Une ERS liée à la présence du 4-nitrophénol dans des produits de consommation n'est pas pertinente du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public. De plus, les données de toxicité existantes semblent indiquer une sensibilité plus grande des animaux jeunes et prépubères quant aux effets de perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire.

### **DEGME (ou 2-(méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3)**

Caractérisation des dangers : Les données toxicologiques chez l'animal portant sur la fertilité chez le mâle montrent, d'une manière générale, une absence d'effet ou des effets à des doses d'exposition élevées supérieures à 1000 mg/kg/j par voie orale. Quatre études sur le développement ont été identifiées entre 1983 et 2009 chez le rat et le lapin. Les effets sur le développement montrent principalement la présence de malformations cardiovasculaires (NOAEL : 720 mg/kg/j par voie orale), une diminution du poids de la portée et des retards d'ossification (NOAEL : 250 mg/kg/j par voie sous-cutanée), en particulier de l'os hyoïde (NOAEL : 50 mg/kg/j par voie cutanée).

Identification des usages : Le DEGME est utilisé comme solvant et entre dans la composition de produits tels que les peintures et leurs décapants, les produits phytosanitaires, les produits d'entretien et de finition du bois, les produits de nettoyage à usages domestique et industriel et les produits d'entretien mécanique. Le DEGME est également utilisé dans l'industrie des textiles et du cuir et entre dans la composition des encres. Le DEGME est également employé dans les produits biocides, les cosmétiques, les produits dérouillant, les produits pour le bâtiment, pour la céramique, la verrerie et les émaux et comme matière première dans la synthèse de plastifiants. Il serait enfin utilisé dans l'industrie électronique pour la fabrication de circuits imprimés. Parmi les usages identifiés, les données de concentration disponibles dans les produits concernent les produits nettoyants de surface, les produits lave – glace automobiles, les détachants textiles, les cires pour chaussures, les vernis et les produits d'entretien et de finition du bois. La présence de DEGME dans ces articles et préparations fait l'objet d'une restriction européenne.

Conclusion : Les données permettant de mener une ERS ne sont disponibles que pour les usages (cf. tableau 1) pour lesquels le DEGME est déjà réglementé et restreint à 0,1% massique en composition.

L'étude de Scortichini et coll. (1986) a été retenue comme étude de qualité avec un NOAEL identifié par les auteurs à 50 mg/kg/j par voie sous-cutanée. L'effet identifié pour une éventuelle ERS est un retard d'ossification, apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde. Cependant, la pertinence de conduire une ERS est faible pour les usages déjà réglementés.

### **4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4)**

Caractérisation des dangers : Concernant la fertilité, une étude de type OCDE 416 - étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, réalisée chez le rat aux doses de 70, 200 et 600 mg/kg pc/j par voie orale a montré des effets systémiques chez les animaux parents et des effets sur la reproduction à partir de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL de 70 mg/kg pc/j pour la reprotoxicité a été déterminé sur la base des effets ovariens et de l'atrophie vaginale observée à partir de 200

<sup>17</sup> Base nationale des produits et compositions.

mg/kg pc/j. A noter que chez le rat l'administration par voie orale de 4-tertbutylphénol à une dose de 200 mg/Kg pc/j montre des effets reprotoxiques mais également des effets systémiques. Une seule étude de type OCDE 422, réalisée par voie orale chez le rat Sprague Dawley (exposition de 4 semaines, chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4<sup>émé</sup> jour de lactation) n'a pas montré d'effet reprotoxique chez les parents ou la descendance jusqu'à la dose de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL de 60 mg/kg pc/j pour la toxicité systémique a été déterminé sur la base des effets observés à 200 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles (dyspnée chez les femelles et modifications des paramètres hématologiques chez les mâles).

Identification des usages : Le 4-*tert*-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates dont les applications industrielles sont diverses. Il n'est pas exclu que de faibles concentrations de 4-*tert*-butylphénol libre puissent se retrouver dans les produits ainsi fabriqués. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seuls produits destinés au grand public pour lesquels des données de concentration en 4-*tert*-butylphénol ont été identifiées sont un siccatif pour peintures à l'huile (utilisation marginale) et une colle (bois, caoutchouc, plastiques, cuir, liège, moquettes, métaux). Ce dernier usage apparaît comme l'utilisation prédominante du 4-*tert*-butylphénol telle que recensée dans la base de données Sepia et la bibliographie.

Conclusion : Le 4-*tert*-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates. Parmi les usages identifiés, des données de composition sont disponibles pour seulement les colles et les textiles. Pour l'usage colle, il existe une évaluation européenne (2008) qui conclut en l'absence de risque pour les usages domestiques. Pour l'usage textile, des travaux sont en cours à l'Agence en réponse à la saisine n°2014-SA-0237.

La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-*tert*-butylphénol dans des produits de consommation n'apparaît pas possible du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liées aux usages identifiés grand public.

Selon les données rapportées par l'ECHA<sup>18</sup> (2011), une étude reprotoxique de «screening» (Japan, MHW, 1996) mentionne une absence de toxicité à la dose maximale (NOAEL : 200 mg/kg/j). Une étude sur le développement (Clubb and Jardine 2006) mentionne un NOAEL de 70 mg/kg/j sur la base d'une diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1. Les deux études sont jugées de bonne qualité. Néanmoins, seule l'étude sur le développement peut être retenue pour une ERS car l'ECHA ne recommande pas d'utiliser les études de screening ne montrant pas de toxicité.

#### **4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)**

Caractérisation des dangers : Huit études ont été identifiées entre 2000 et 2014 dont 6 sur le développement et 2 sur la reproduction chez différentes espèces de rats exposés en prénatal et/ou postnatal ou sur plusieurs générations.

Des études réalisées chez des rats exposés en péri-, postnatal ou sur plusieurs générations par voie orale à au moins 50 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> ont mis en évidence des effets chez la femelle (tels qu'une ouverture vaginale précoce, modification de la durée du cycle œstral, diminution du poids absolu et relatif des ovaires sans atteinte histologique associée, diminution de la LH sérique). Ces études ont également mis en évidence des modifications histologiques de la glande mammaire à des doses plus faibles (10 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>). Chez différentes espèces de rats exposés en pré et/ou postnatal ou sur plusieurs générations, des études ont décrit des effets sur l'appareil reproducteur mâle à

<sup>18</sup> European chemicals agency / Agence européenne des produits chimiques.

partir de  $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  tels qu'une diminution du poids des testicules, de l'épididyme et de la prostate (poids absolu et/ou relatif), des altérations de la spermatogénèse avec un retentissement sur la production spermatique, une descente testiculaire précoce et une diminution de la testostérone sérique et des lésions de la prostate.

Identification des usages : Aucune information relative à l'emploi du 4-nonylphénol linéaire sous forme isolée n'est disponible dans la bibliographie. Les données disponibles indiquent que cet isomère entre dans la composition des mélanges de nonylphénols à chaînes linéaires (*a priori* moins utilisés que les mélanges ramifiés en industrie). Ces mélanges, désignés sous le terme générique de «nonylphénols » ne sont pas incorporés directement dans les formulations. Ils sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de éthoxylates de nonylphénol (NPEs), de résines formo-phénoliques, de résines époxy et de phosphite de tris(nonylphényle) (TNPP), aux utilisations industrielles diverses.

Dans les produits fabriqués à partir des résines et du TNPP (colles, peintures, vernis, matières plastiques), il n'est pas exclu que du nonylphénol libre n'ayant pas réagi (et par conséquent du 4-NP linéaire) soit libéré au cours de leur utilisation. Cependant, les données relatives aux concentrations en 4-NP résiduel ne sont pas disponibles.

Concernant les produits synthétisés à partir de NPEs, ceux-ci peuvent également contenir de faibles quantités de nonylphénols n'ayant pas été polymérisés. Cependant, l'utilisation des nonylphénols et des NPEs est déjà très réglementée au niveau européen et a fait l'objet de mesures restrictives depuis 2005 (cf. tableau 1), limitant leur concentration à 0,1 % pour différentes utilisations. Par ailleurs, la recherche bibliographique, l'enquête de filières et l'extraction des bases de données n'ont pas permis d'identifier de produits synthétisés à partir de NPEs non couverts par cette restriction<sup>19</sup> (cf. contexte réglementaire), à l'exception des textiles (produits finis) dans lesquels des concentrations en NPEs ont été quantifiées. Des mesures de gestion permettant de couvrir cette voie d'exposition sont d'ores et déjà mises en œuvre, par l'intermédiaire d'un dossier de restriction dans le cadre de la réglementation REACH des nonylphénols et des NPEs dans les textiles.

Conclusion : Le manque d'informations relatives à l'emploi du 4-nonylphénol linéaire sous forme isolée et les niveaux de concentrations dans les produits synthétisés non disponibles, conduisent à ne pas réaliser d'ERS pour ces produits dans le cadre de la présente saisine.

Trois études de bonne qualité peuvent être retenues pour conduire une ERS. Deux portent sur le développement (Moon et coll., 2007 ; Woo et coll., 2007) fondées respectivement sur le développement des glandes mammaires et l'augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles et une faible augmentation de la LH sérique chez les femelles. La troisième étude porte sur les effets reprotoxiques (Nagao et coll., 2001) et montre une diminution de la LH sérique et sur une ouverture vaginale précoce chez le rat de la génération F1. Ces études ont été retenues pour établir des VTR sur le développement et l'effet reprotoxique à l'Agence.

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence au vu de l'analyse et des conclusions du Comité d'experts spécialisés «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » relatives à la caractérisation des dangers et des expositions associée aux six substances, conclut comme suit :

<sup>19</sup> Les travaux ont permis d'identifier des usages couverts par la restriction : nettoyants industriels et domestiques, traitement des textiles et du cuir, industrie du papier et carton, cosmétiques et autres produits d'hygiène, formulants ou coformulants de pesticides et biocides, émulsifiants de produits agricoles, produits pour l'usinage des métaux.



**4-chloro-3-méthylphénol (p-chlorocrésol) (n° CAS 59-50-7)** : cette substance est en évaluation dans le cadre de la réglementation biocide. Par conséquent, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS liée à la présence du chlorocrésol dans les produits de consommation.

**4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9)**: Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC et concernent des produits cosmétiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine, et une colle pour laquelle il est uniquement fait mention d'octylphénol, sans précision supplémentaire sur l'isomère employé. De plus, le 4tOP a été inscrit sur la liste des substances candidate à l'annexe XIV du règlement REACH. Ce dispositif vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé et l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. A terme, une fois qu'une substance est incluse à l'annexe XIV, elle ne peut plus être fabriquée/importée/utilisée sans autorisation de la Commission européenne. Aucune ERS liée à la présence du 4-tert-octylphénol dans les produits de consommation ne sera conduite.

**4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7)** : La réalisation d'une ERS liée à la présence du 4-nitrophénol dans des produits de consommation n'apparaît pas pertinente du fait de l'absence de données permettant de quantifier les expositions liée aux usages identifiés grand public.

**DEGME (n° CAS 111-77-3)** : Les données permettant de mener une ERS ne sont disponibles que pour les usages (cf. tableau 1) pour lesquels le DEGME est déjà réglementé et restreint à 0,1% massique en composition, aussi, pour ces usages, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS. En revanche, si des données nouvelles permettant de quantifier les expositions à des usages non concernés par la restriction sont identifiées, l'Agence considérera alors l'éventualité de réaliser une ERS pour les expositions grand public et les usages professionnels concernés.

**4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4)** : Le 4-tert-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates. Parmi les usages identifiés, des données de composition sont disponibles pour seulement les colles et les textiles. Pour l'usage colle, il existe une évaluation de risque européenne (2008), qui conclut en l'absence de risque pour le consommateur. Pour l'usage textile, des travaux sont en cours à l'Agence en réponse à la saisine n°2014-SA-0237.

**4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)** : Le 4-nonylphénol entre dans la composition des mélanges de nonylphénols pour lesquels une restriction d'usage à 0,1% massique appliquée depuis 2005, dans des articles grand public (nettoyants industriels et domestiques, traitement des textiles et du cuir, industrie du papier et carton, cosmétiques et autres produits d'hygiène, formulants ou coformulants de pesticides et biocides, émulsifiants de produits agricoles, produits pour l'usinage des métaux). Cette substance est inscrite également au Corap en 2014. Un nouveau dossier de restriction concernant la mise sur le marché de textiles contenant des nonylphénols ou des éthoxylates de nonylphénol est en cours). Pour les autres usages du 4-nonylphenol identifiés non concernés par la réglementation REACH (colles, peintures, vernis, matières plastiques), les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier les expositions des consommateurs (absence de données de composition). L'Agence ne conduira pas d'ERS en lien avec une exposition dans des produits de consommation, du fait de l'absence de données permettant de quantifier ces expositions.

De plus, les nonylphénols ont été inscrits sur la liste des substances à inclure à l'annexe XIV pour les procédures d'autorisation. Ce dispositif vise à ce que chaque utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes pour la santé et l'environnement soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. A terme, une fois qu'une substance est incluse à l'annexe XIV, elle ne peut plus être fabriquée/importée/utilisée sans autorisation de la commission européenne. Compte tenu de ces éléments, il n'y a pas lieu de réaliser une ERS pour ces produits.

A noter que cette substance est mesurée dans l'Etude de l'Alimentation Totale infantile (EATi) en cours de réalisation et fera donc l'objet d'une ERS dans les aliments.

Au total, les publications et autres sources d'informations disponibles ne rapportent pas de données suffisantes, sur les dangers ou/et les expositions pour les usages considérés dans la présente expertise, pour conduire une évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) pour les six substances.

De plus, trois substances, le 4-*tert*-octylphénol (n° CAS 140-66-9), le DEGME (n° CAS 111-77-3) et le 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5), font déjà l'objet d'un encadrement réglementaire au niveau européen, ce qui conduit *de facto* à limiter, voire à exclure, l'exposition des consommateurs. Dans ces conditions, l'Agence considère qu'il n'est pas pertinent de conduire une ERS pour ces trois substances.

Par ailleurs, l'Agence prend acte du fait qu'en l'état actuel des discussions au niveau européen sur les critères de perturbation endocrinienne, les experts ne peuvent pas se prononcer sur le caractère perturbateur endocrinien des 6 substances investiguées. Lorsque les critères de perturbation endocrinienne auront été précisés dans la réglementation européenne, les données relatives à ces substances pourront être ré-analysées et une conclusion quant au caractère perturbateur endocrinien éventuel de ces substances pourra être proposée.

Une demande de classification pour la toxicité sur la reproduction et le développement pourra être proposée pour 3 de ces substances dès lors que de nouvelles données permettant de confirmer un effet éventuel sur la reproduction et le développement auront pu être recueillis (par exemple : 4-*tert*-octylphénol, 4-nitrophénol et 4-chloro-3-méthylphénol ou *p*-chlorocrésol). Il convient dans ces conditions de procéder à une veille bibliographique pour les composés de la famille des phénols.

**Marc MORTUREUX**

## **MOTS-CLES**

*4-méthyl-3-chlorophénol ou chlorocrésol (n° cas 59-50-7), 4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7), 4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9), DEGME (ou 3-méthoxy éthoxy éthanol) (n° CAS 11-77-3), 4-ter-butylphénol (n° CAS 98-54-4), 4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5), effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence.*

## **BIBLIOGRAPHIE**

Anses (2014) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, Maisons-Alfort.

Bian, Q.; Qian, J.; Xu, L.; Chen, J.; Song, L.; Wang, X. The toxic effects of 4-tert-octylphenol on the reproductive system of male rats. *Food and Chemical Toxicology* 2006, 44[8]; 1355-1361.

Blake, C. A. and Boockfor, F. R.: Chronic administration of the environmental pollutant 4-Tertoctylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biology of Reproduction* 1997, 57[2]; 255-266.

Harazono, A. and Ema, M: Effects of 4-tert-octylphenol on initiation and maintenance of pregnancy following oral administration during early pregnancy in rats. *Toxicology Letters* 2001, 119[1]; 79-84.

Kim SK, Lee HJ, Yang H, Kim HS, Yoon YD (2004) Prepubertal exposure to 4-tert-octylphenol induces apoptosis of testicular germ cells in adult rat. *Arch Androl* 50, 427-441.

Koizumi M, Yamamoto Y, Ito Y, Takano M, Enami T, Kamata E, Hasegawa R (2001). Comparative study of toxicity of p-NTP and 2,4-dinitrophenol in newborn and young rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, Vol 26, No5, 299-311.

*Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL. (2000). Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. Toxicol Sci. 54(1):154-67.*

Moon HJ, Han SY, Shin JH, Kang IH, Kim TS, Hong JH, Kim SH, Fenton SE. (2007) Gestational exposure to nonylphenol causes precocious mammary gland development in female rat offspring, *Journal of reproduction and development*, 53(2):333-44.

Nagao T, Wada K, Marumo H, Yoshimura S, Ono H. (2001) Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study, *Reproductive Toxicol*, 15(3):293-315.

*OECD: PHENOL, 4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL)-CAS N°: 140-66-9;SIDS Initial Assessment Report. National SIDS Contact Point in Sponsor Country:Mr Georg KARLAGANIS-MEYER. 1995, Switzerland, OECD.*

*Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW (1985). Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol,*

sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *Journal of toxicology and environmental health*, 15:25-38.

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol*. 37, 4543-4553.

Rudel RA, Dodson RE, Perovich LJ, Morello-Frosch R, Camann DE, Zuniga MM, Yau AY, Just AC, Brody JG (2010) Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. *Environ Sci Technol*. 44, 6583-6590.

Schmidt, A., Walker, G., Hoffmann, W., Hostrup, O., et Butte, W. Chlorkresol (4-Chlor-3-methylphenol) im Hausstaub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings Chlorocresol (4-chloro-3-methylphenol) in house dust: results of a representative monitoring. *Gefahrstoffe Reinhaltung der Luft A*. 62[n° 3], 95-98. 2002.

Scortichini BH, John-Greene JA, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol*. 1986 Jul;7(1):68-75.

Tyl, R. W.; Myers, C. B.; Marr, M. C.; Brine, D. R.; Fail, P. A.; Seely, J. C.; Van Miller, J. P.: Two-generation reproduction study with para-tert-octylphenol in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999, 30[2 II]; 81-95. European Chemicals Agency. Information on chemicals - Registered substances - Chemical Substance Search (2011).  
<http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#search>.

UE. European Union Risk Assessment Report: p-tert-butylphenol. 2008.

Kavlock RJ (1990). Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: In vivo effects. *Teratology*, 41:43-59.

Woo GH, Shibutani M, Ichiki T, Hamamura M, Lee KY, Inoue K, Hirose M. (2007) A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening of endocrine-disrupting chemicals. *Arch Toxicol*. 81(2):77-88.

Yoshida M, Katsuda S, Takenaka A, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Effects of neonatal exposure to a high-dose p-tert-octylphenol on the male reproductive tract in rats. *Toxicol Lett*. (2001) 121, 21-33.

Zhang HY, Xue WY, Li YY, Ma Y, Zhu YS, Huo WQ, Xu B, Xia W, Xu SQ. (2014). Perinatal exposure to 4-nonylphenol affects adipogenesis in first and second generation rats offspring. *Toxicol Lett*. 3 ; 225(2):325-32.

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des doses et des effets critiques issues de données expérimentales.

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
4-chloro-3-méthylphénol ( <i>p</i> -chlorocrésol) (n° CAS 59-50-7)	Rats, voie cutanée, 13 semaines	Toxicité générale	NOAEL = 500 mg/kg de pc/j	Aucun effet	Bayer, 1991a
	Rats, in-utéro GD6-GD15	Développement in-utero	NOAEL maternel = 30 mg/kg de pc/j  NOAEL développement intra-utérin = 100 mg/kg de pc/j	- A 100 mg/kg de pc/j : Respiration difficile, baisse de consommation alimentaire et d'eau, du gain de poids, et polyurie.  - A 300 mg/kg/j : Baisse du poids moyen fœtal par portée, et légère augmentation significative du nombre de cas de microphtalmies et d'anophtalmies.	Bayer, 1991b
4-nitrophénol (n° CAS 100-02-7)	Voie orale, gavage, souris CD-1 gravides, traitées de GD1 à GD14, dose unique.	Développement in-utero	LOAEL 400mg/Kg/j	Survie des souris traitées abaissée de 19 % versus témoins. Pas de diminution du nombre moyen de petits vivants par portée, du poids à PND1 et PND3, et de l'indice de reproduction (nombre de femelles ayant eu des petits / nombre de	Plasterer <i>et al.</i> , 1985

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
				femelles gravides survivantes).	
	Voie orale, gavage, rates gravides, une seule administration, à GD 11. Doses : 0, 100, 333, 667, 1000 mg/kg	Développement in-utero	NOAEL : 333 mg/kg	- Pas de modification de la viabilité, du poids corporel à PND1 – PND 6 postnataux à 333 mg/kg. -Pas de malformations manifestes ni de malformation de la queue, et du système urogénital.	Kavlock <i>et al</i> , 1990
	Voie orale, gavage, rats nouveaux nés, PND 4 à PND 21 Doses : 0, 80, 110, 160 mg/kg	Période périnatale	NOAEL : 110 mg/kg/j	-Pas de modification de la séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale. - Pas de modification du poids des organes (cerveau, glande pituitaire, foie, reins, testicules, épидидyme, ovaires, et utérus) - pas de modification biologique ou biochimique du sang.	Koizumi <i>et al</i> . 2001
	Voie orale, gavage pendant 28j, rats de 5-6 semaines, exposés pendant 28 j  Doses : 60, 160, 400,	Période post-natale tardive	NOAEL : 400 mg/kg/j	A 1000 mg/kg/j : 5/6ème des animaux morts (bradypnée, position prostrée ± convulsions)  -Pas de modification du	Koizumi <i>et al</i> . 2001

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	1000 mg/kg/j			<p>poids corporel des organes ou de la consommation alimentaire</p> <p>-Pas de modification des paramètres hématologiques, biochimiques, et urinaires</p> <p>Seule modification pathologique significative = forte incidence de corps éosinophiles dans les cellules tubulaires proximales des reins. (Effet spécifique aux rats selon les auteurs)</p>	
	<p>Rats pré-pubères de 21j exposés pendant 14j par inj. s/c</p> <p>Doses : 0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/j</p>	Période pré-pubère		Concentration de LH diminuée, et celle de prolactine augmentée dans tous les groupes de doses	Li <i>et al.</i> , 2009
		Période pré-pubère	LOAEL= 0.01 mg/kg/j	Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de la corticostérone	Li <i>et al.</i> , 2009
		Période pré-pubère	LOAEL = 0.1 mg/kg/j	Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de l'inhibine	Li <i>et al.</i> , 2009
		Période pré-pubère	LOAEL = 10 mg/kg/j	Augmentation significative	Li <i>et al.</i> , 2009

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
				de la concentration plasmatique de testostérone, et de prolactine.	
<b>4-tert-octylphénol (n° CAS 140-66-9)</b>	Voie orale (gavage), pendant 30 jours aux doses de 0, 50, 150, 450 mg/kg/j. rat SD mâles adultes.	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 150 mg/mg/kg pc/j,	Diminution du poids brut des organes reproducteurs et des paramètres spermatiques (numération et production spermatique) à 450mg/kg pc/j.	Bian <i>et al.</i> (2006)
	Voie orale (gavage), pendant 60 jours aux doses de 0, 25, 50, 125 mg/kg/j.  Rats SD adultes.	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 125 mg/kg/j.  NOAEL (toxicité systémique) = 50 mg/kg/j,	Aucun effet observé sur les organes reproducteurs, aucun anomalie histologique testiculaire ou épidydimaire.  Diminution du poids corporel statistiquement significative à la dose de 125 mg/kg/j.	Gregory <i>et al.</i> (2009)
	Voie orale (gavage) pendant 25 jours aux doses de 0, 20, 100, 200 mg/kg/j.  Rats femelles adultes Long Evans.	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOEL (effets sur la reproduction) = 100 mg/kg/j,	Diminution du nombre de cycles de 4 à 5 jours et augmentation de la durée du dioestrus à 200 mg/kg/j.  Effets systémiques non étudiés.	Laws <i>et al.</i> (2000)
	Voie orale (via l'alimentation) sur deux générations aux doses	Effets sur la fertilité et la reproduction	NOAEL (pour les effets systémiques et postnataux) = 200	Baisse du poids corporel et du gain de poids corporel des parents (F0 et F1) et	Tyl <i>et al.</i> (1999)



**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	<p>de 0, 0.2, 20, 200, 2000 ppm.</p> <p>Rats femelles SD.</p>		<p>ppm (soit de 1,05 à 3,2 mg/kg/j).</p> <p>NOAEL (effet sur la reproduction) = 2000 ppm (soit de 111 à 369 mg/kg/j).</p>	<p>des adultes de la génération F2 à 2000 ppm. Diminution du poids corporel des femelles des générations F0 et F1 à 2000 ppm pendant la période de lactation. Baisse statistiquement significative du poids (relatif et absolu) de l'utérus chez les femelles F0 exposées à 2000 ppm.</p> <p>Retard de l'ouverture vaginale et de la séparation du prépuce chez les petits F1 et F2 (attribué selon les auteurs à la diminution du poids corporel) à 2000 ppm.</p> <p>Etude sur deux générations de type OCDE 416 et ligne directrice de l'US EPA (870.3800 OPPTS).</p>	
	<p>Voie orale (gavage) pendant 2 semaines avant l'accouplement, 2 semaines pendant la période d'accouplement, et 4</p>	<p>Effet sur le développement</p>	<p>NOAEL (effet sur la reproduction/ développement) = 250 mg/kg/j.</p>	<p>A la dose de 500 mg/kg/j : Diminution des performances sexuelles, baisse de la fertilité chez les mâles, diminution du taux d'implantation et</p>	<p>Rapport SIDS, OCDE (1995)</p>

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	jours en post-partum aux doses de 0-125-250-500 mg/kg pc/j.			augmentation de la mortalité pré et postnatale, diminution de la taille des portées.  En présence d'une forte toxicité maternelle.  Conduit selon la ligne directrice OCDE 421.	
	Voie orale (intubation gastrique) pendant la gestation GD0-GD8 aux doses de 0-15,6-31,3-62,5-125-250-500 mg/kg pc/j.  Rats femelles wistar.	Effet sur le développement	NOAEL (effet sur le développement) = 15,6 mg/kg/j,	Augmentation statistiquement significative de l'incidence de pertes post-implantatoires par portée à la dose de 31,3 mg/kg/j.	Harazono <i>et al.</i> (2001)
	Voie orale (gavage) de PND1 à PND5 à des concentrations de 0-12,5-25-50-100 mg/kg/j (huile de maïs).  Rats adultes wistar.	Effet sur le développement	NOAEL (effets de toxicité systémique) = 12,5 mg/kg/j  NOAEL (effet sur le développement)=100 mg/kg/j.	Diminution statistiquement significative du poids corporel observé à partir de 25 mg/kg/j.  Aucun effet observé sur le développement de l'appareil reproducteur mâle et femelle. Aucun effet postnatal précoce sur la fonction de reproduction (accouplement et fertilité).	Nagao <i>et al.</i> (2001)

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
<b>DEGME (ou 2-(méthoxyéthoxy)éthanol) (n° CAS 11-77-3)</b>	Voie cutanée du 6ème jour au 18ème jour de gestation. Lapins NZ	Effet lié à une exposition prénatale	50 mg/kg/j	Retards d'ossification, Apparition d'ostéophytes cervicaux et des retards d'ossification de l'os hyoïde.  NOAEL <sub>tm</sub> : 250 mg/kg/j.	Scortichini <i>et coll</i> , 1996
<b>4-tert-butylphénol (n° cas 98-54-4)</b>	Voie orale (gavage).  Rat Sprague Dawley	Développement pré et postnatal	NOAEL (toxicité systémique) = 60 mg/kg pc/j  NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 200 mg/kg pc/j parental	Toxicité systémique observée chez les femelles (dyspnée) à 200 mg/kg pc/j et chez les mâles F0, (modifications biologiques) à partir de 60 mg/kg pc/j. Absence d'effet reprotoxique jusqu'à la dose maximale testée de 200 mg/kg pc/j. Étude de screening de type OCDE 422 avec une exposition de 4 semaines approximativement chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4ème jour de lactation	MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 et CE, 2008.
	Voie orale (nourriture) traitement sur 2-génération.  Rat Sprague Dawley	Développement pré et postnatal	NOAEL (reprotoxicité)= 70 mg/kg pc/j NOAEL (toxicité systémique)= 70	Diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la	Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008.

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
			mg/kg pc/j	<p>portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1.</p> <p>Diminution Poids des petits et du poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F1 et à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0.</p> <p>Chez les F2, Diminution du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j à PND 14 ainsi que de la taille des portées et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j.</p> <p>Diminution pendant la lactation de PND1-4, du nombre de petits viables observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes) chez les F0.</p> <p>Effets ovariens, atrophie vaginale observée à partir de 200 mg/kg pc/j.</p>	

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
				<p>Retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3j) et de la séparation préputiale (retard de 4j) à 600 mg/kg pc/j chez les F1.</p> <p>Modification du cycle oestral chez les F0 avec une prépondérance de femelles en pré-oestrus.</p> <p>Diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles</p> <p>Etude OCDE de type 416</p>	
<b>4-nonylphénol</b> (n° CAS 104-40-5)	Nonylphénols ramifiés (n°CAS 90481-04-2 et 84852-15-3), Voie orale (gavage dans l'huile de maïs), du 15ème au 19ème jour de gestation, rat	Effet lié à une exposition prénatale.	LOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1	Développement précoce de la glande mammaire chez les F1.	Moon <i>et al.</i> , 2007
	Nonylphénols linéaires (n°CAS 104-40-5 et 25154-52-3), Voie orale (gavage dans l'huile de maïs), exposition sur 2	Effet lié à une exposition périnatale	NOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1	Diminution LH sérique, ouverture vaginale précoce, diminution du poids absolu et relatif des ovaires sans atteintes histologiques chez les femelles F1	Nagao <i>et al.</i> , 2001

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° «2009-SA-0331»**

Substances	Conditions d'exposition (substance, véhicule, voie, durée du traitement, période d'exposition, espèce)	Types d'effets	Doses critiques	Effets critiques	Références
	génération de manière continue de la première dose administrée aux F0 jusqu'à l'autopsie des F2 (PND21), rat			Diminution du nombre de petits par portée et du nombre de sites d'implantation dans la génération F2	
	Nonylphénols ramifiés (n°CAS 84852-15-3), voie orale (gavage dans l'huile d'olive), 28 jours, rat	Marqueurs de perturbation endocrinienne	NOAEL = 10 mg.kg pc-1.j-1	Augmentation du poids absolu et relatif de la thyroïde chez les mâles, faible Augmentation de la LH sérique chez les femelles	Woo <i>et al.</i> , 2007

---

**Profil toxicologique**  
**4-tert-butylphénol (n°CAS 98-54-4)**

---

**Saisine n° n°2009-SA-0331**

**RAPPORT**  
**d'expertise collective**

**Comité d'Experts Spécialisés**  
**« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »**

**Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens »**

**Janvier 2015**

---

## Mots clés

---

*4-tertbutylphénol*, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence

### Avis et limitations de ce profil toxicologique

L'organisation de ce profil toxicologique et sa structure ont été élaborée et discutée dans le groupe de travail des perturbateurs endocriniens. L'objectif poursuivi est d'établir des profils toxicologiques sur la base des derniers rapports publiés par des organismes nationaux et dans la littérature récente afin d'identifier des études clés pouvant servir à l'évaluation du risque sanitaire. L'écriture de ce profil n'est pas faite dans l'intention de l'intégrer dans un profil toxicologique plus général. Au final, l'usage de ce document est destiné prioritairement à évaluer les effets reprotoxiques et/ou PE. C'est pourquoi l'organisation des sections est propre aux documents issus de ces travaux.



## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE :** Les experts externes, 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.

### GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS »

---

#### Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

#### Vice-président

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

#### Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

Mme Martine APPLANAT-Directeur de recherche – INSERM.

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Rémy BEAUDOUIN- Chargé de recherche-INERIS.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER-Chargé de recherche-INRA.

M. Nicolas CHEVALIER-Médecin endocrinologue-Praticien hospitalier- CHU de Nice.

Mme Cecile CHEVRIER –Chargé de recherche-INSERM.

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche – INSERM

Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directeur de recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste – INSERM

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340.

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

---

Comite d'experts spécialisée

CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

### **Président**

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

### **Vice-président**

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

### **Membres**

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « *in vitro* », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de santé des armées

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

---

**GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »**

---

**Président**

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

**Vice-président**

M. Luc BELZUNCES – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

**Membres**

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

#### Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

#### Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

#### Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

### **Contribution scientifique**

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

## Sommaire

1	Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
2	Identification de la substance.....	12
<b>2.1</b>	<b>Généralités.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Propriétés chimiques.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Synthèse du 4-tert-butylphénol.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Réglementation et classification.....</b>	<b>14</b>
3	Valeurs toxicologiques de référence existantes .....	17
4	Evaluations européennes ou internationales .....	17
5	Toxicocinétique.....	18
<b>5.1</b>	<b>Absorption.....</b>	<b>18</b>
<b>5.2</b>	<b>Distribution.....</b>	<b>18</b>
<b>5.3</b>	<b>Métabolisme .....</b>	<b>18</b>
<b>5.4</b>	<b>Elimination.....</b>	<b>19</b>
6	Toxicité.....	20
<b>6.1</b>	<b>Toxicité sur la reproduction et le développement .....</b>	<b>20</b>
6.1.1	Données humaines .....	20
6.1.2	Données animales .....	20
6.1.3	Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage .....	23
<b>6.2</b>	<b>Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques .....</b>	<b>24</b>
6.2.1	Données humaines .....	24
6.2.2	Données animales .....	24
<b>6.3</b>	<b>Toxicité chronique et cancérogénicité .....</b>	<b>24</b>
6.3.1	Données humaines .....	24
6.3.2	Données animales .....	24
<b>6.4</b>	<b>Autres données .....</b>	<b>25</b>
6.4.1	Sensibilisation .....	25
6.4.2	Dépigmentation.....	25
6.4.3	Génotoxicité .....	25
7	Mécanisme d'action/interaction avec les récepteurs .....	26
8	Résumé du profil toxicologique.....	31
9	Conclusion .....	35
10	Bibliographie.....	38

## Abréviations

AMPc:	Adénosine Monophosphate cyclique
CE50 :	Concentration Efficace induisant 50% de l'effet maximal
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CSST :	Commission de la santé et de la sécurité au travail
DJA :	Dose journalière admissible
DMSO :	Diméthyl sulfoxyde
E2 :	17 $\beta$ -Estradiol
ECHA :	European chemical agency
EE :	Ethynyl estradiol
EFSA :	European Food Safety Authority
EINECS :	European inventory of existing commercial chemical substances
ERs :	Récepteurs aux estrogènes
ER $\alpha$ :	Récepteurs alpha aux estrogènes
ER $\beta$ :	Récepteurs bêta aux estrogènes
FOPH :	Federal Office of Public Health
GT :	Groupe de travail
hCG	Hormone gonadotrophine chorionique (Human Chorionic Gonadotrophin)
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IC50:	Concentration Inhibitrice médiane
LOAEL:	Lowest observed adverse effect level
MNNG:	N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
NOAEL:	No observed adverse effect level
NTP :	National Toxicology Program
OCDE :	Organisation pour la Coopération et de Développement Economique
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PgR :	Récepteur à la progestérone
PND :	Post natal day
PPAR :	peroxisome proliferator-activated receptors
QSAR:	Quantitative Structure-Activity Relationship
REACH :	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RBA :	Relative binding affinity
RPP :	Relative Proliferative Potency
RPE	Relative proliferative effect
TDI :	Tolerable Daily Intake (ou Dose journalière tolérable)
TNF $\alpha$ :	Tumor necrosis factor $\alpha$
TWA:	Time-weighted-Average average exposure on the basis of a 8h/day, five days a week schedule
UF :	Uncertainty factor (facteur d'incertitude)
U.S EPA :	United States Environmental Protection Agency
Vtg :	Vitellogénine
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance.....	12
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du 4-tert-Butylphénol .....	13
Tableau 3 : Propositions de classification et l'étiquetage du 4-tert-butylphénol (n°CAS : 98-54-4).....	14
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des tests réalisés <i>in-vitro</i> synthèse des données sur l'activité endocrine in vitro du 4-tertbutylphénol .....	28
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des NOAELs issus de données expérimentales .....	32



# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en termes de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE.

En 2008, le règlement CLP (règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) a introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI dudit règlement CLP et coexistent jusqu'en 2015. Le règlement CLP remplace la classification préexistante des substances CMR par une nouvelle classification. Ainsi les anciennes catégories 1,2 ou 3 pour les CMR de la directive 67/548/CEE sont remplacées par les catégories 1A, 1B ou 2.

De même, le terme « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE est remplacé par le terme « mélange » dans le règlement CLP. Par conséquent la classification et les termes utilisés dans les différents documents, rapports, notes d'expertise collective et avis, sont ceux en vigueur dans le cadre du règlement CLP n° 1272/2008.

## Stratégie de recherche

---

Afin d'évaluer la toxicité de cette substance, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrinienne : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

Par ailleurs, en plus des études publiées dans la littérature, l'Anses a pu avoir accès à certains rapports d'études soumis dans un cadre réglementaire (REACH, Biocide...). Ces études sont soumises à confidentialité ; elles sont citées et décrites dans cette fiche.

Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.

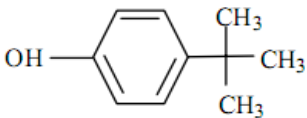
## 2 Identification de la substance

### 2.1 Généralités

Le ptBP présente une structure de type phénol à laquelle est branché un radical tert-butyl. Stable sous des conditions de température et pression normales ordinaires, le 4-tert-butylphénol se présente sous la forme de flocons blancs (OCDE, 2000\*).

Cette substance entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que perturbateur endocrinien potentiel, en effet le 4-tert-butylphénol est étiqueté perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) selon les données européennes du BKH et du DHI (BKH (2007), DHI(2002), INSERM (2009)).

Tableau 1 : Identité de la substance

N° CAS	98-54-4
N° CE	202-679-0
Noms français	4-tert-Butylphénol
Nom chimique mentionné à l'annexe I	p-tert-butylphenol
Formule chimique	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub>
Structure	

## 2.2 Propriétés chimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques du 4-tert-Butylphénol

Paramètre	Valeur	Donnée modélisée ou expérimentale	Sources <sup>1</sup>
Forme physique (à T° ambiante)	Flocons blancs	Expérimentale	[1]
Poids moléculaire (g/mol)	150	Non précisé	[1] [3] [4] [5][9]
Point d'ébullition (°C)	237- 238 °C à Patm	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8]
Point de fusion (°C)	96 - 100°C	Non précisé	[1][2] [3] [4] [5] [7] [8] [9]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	115 °C	Non précisé	[1] [2] [6] [7]
Point éclair coupelle fermée (°C)	Non précisé	-	-
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non précisé	-	-
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non précisé	-	-
Température d'auto inflammation	510°C	Non précisé	[1]
Pression de vapeur (Pa)	0,5 Pa à 20°C	Non précisé	[1]
	30 Pa à 50°C	Non précisé	[7]
	130 Pa à 70°C	Non précisé	[8]
Densité vapeur (air =1)	Non précisé	-	-
Densité liquide	0,9 à 0,92 à 110°C et pression ambiante	Non précisé	[1] [2] [7] [6] [8] [9]
Facteur de conversion	6.1395 ppm=1 mg/m <sup>3</sup>	Non précisé	[5]
Solubilité dans l'eau (g/l)	0,61 à 25°C	Expérimentale	[1][5] [8]
Log Kow	2,4 - 3,4	Non précisé	[2] [7] [8] [9]
Koc (L/kg)	639	Non précisé	[9]

[1] p-Tert-Butylphénol, Risk Assessment Final Report. European Union Risk Assessment. 2008 ; [2] Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/french.html> ; [3] The Merck Index fourteenth edition, The Merck Research Laboratories, p.1580, 2006 ; [4] Dictionary of Industrial Chemicals second edition, Robert D. Ashford, Wavelength Publication Ltd, p.193, 2001 ; [5] p-tert-butylphénol. CSST (Commission de la Santé et de la sécurité au Travail). (Consulté le 16 septembre 2010) Disponible sur : [http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no\\_produit=92031&nom=tert%2Dbutyl%2D4+ph%E9nol](http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=92031&nom=tert%2Dbutyl%2D4+ph%E9nol) ; [6] European Commission - European Chemicals bureau PTBP data sheet. 2000 ; [7] INCHEM (International programme on Chemical) - PTBP Data sheet disponible sur <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0637.htm> (consulté le 16 septembre 2010) ; [8] OECD SIDS (Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set) P-tert-butylphenol - Initial Assessment Report for 10th SIAM, Japon, 15-17 Mars 2000 ; [9] Portail des substances chimiques INERIS : 4-tert-butylphénol Date de mise à jour: 26/03/10. <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/574>

Dans les conditions ambiantes, le 4-tert-butylphénol est un solide peu soluble dans l'eau et peu volatil.

## 2.3 Synthèse du 4-tert-butylphénol

Le ptBP est produit dans un système fermé et contrôlé, par réaction du phénol et de l'isobutène en présence d'une résine échangeuse d'ions. À la suite de la réaction, le produit est distillé pour éliminer les substrats de départ n'ayant pas réagi (ceux-ci sont redirigés vers le réacteur). Le produit final est ensuite stocké sous forme liquide à 130°C sous une atmosphère d'azote (Ashford\* 2001, RAR 2008).



## 2.4 Réglementation et classification

Le 4-tert-butylphénol est concerné par :

- Le règlement n° 1907/2006 (REACH),
- Le règlement (UE) n° 10/2011 (matériaux et objets en matière plastiques destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires),
- le règlement (CE) n° 1223/2009 (cosmétiques),
- L'arrêté du 18 décembre 2012 fixant les modalités d'application du décret n° 2012-166 relatif à la sécurité des jouets.

En ce qui concerne sa classification et son étiquetage, le 4-tert-butylphénol n'est pas inscrit sur l'annexe I de la directive 67/548/CEE. Cependant, depuis la mise en place du CLP, cette substance a fait l'objet d'une proposition de classification harmonisée qui a été adoptée par le RAC en juin 2012 et qui est effective depuis la publication de la 6<sup>ème</sup> ATP du CLP en juillet 2014.

Tableau 3 : Propositions de classification et l'étiquetage du 4-tert-butylphénol (n°CAS : 98-54-4)

	Classification	Limites de concentration spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n°1272/2008	<p><b>Repr.2</b>  <b>Skin irrit 2</b>  <b>Eye Dam.1</b>            H361f            H315            H318</p>		  GHS08    GHS05

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA<sup>2</sup>. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités
- si elles ne sont pas classées « dangereuses » mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement REACH.

<sup>2</sup> <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

Bien qu'il ne s'agisse pas de la classification harmonisée, cet inventaire constitue une source centrale d'informations sur la classification et l'étiquetage des substances pour tous les utilisateurs de produits chimiques.

**Attention, tous les notifiants n'ont pas forcément classé cette substance avec l'ensemble de ces classes de danger. Il s'agit d'une compilation des différentes classifications proposées par un ou plusieurs déclarants dans cet inventaire.**

Inventaire des notifications des autotaxonomies pour le 4-tert-butylphénol :

- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
  - H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
  - H315 : Provoque une irritation cutanée.
  - H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.
  - H318 : Provoque des lésions oculaires graves.
  - H319 : Provoque une sévère irritation des yeux.
  - H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.
  - H 335 : Peut irriter les voies respiratoires.
  - H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
  - H361 : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.
  - H411 : toxique pour les organismes aquatiques
  - H412 : nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le 4-tert-butylphénol fait partie des substances enregistrées avant le 1<sup>er</sup> décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le 4-tert-butylphénol sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

Le 4-tert-butylphénol est inscrit au CoRAP depuis 2014 pour son potentiel de perturbateur endocrinien et parce qu'il est utilisé à de très hauts tonnages. L'état membre rapporteur est l'Allemagne.

- Le règlement (UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastiques destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Le 4-tert-butylphénol peut être utilisé comme monomère ou autre substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne

La limite de migration spécifique applicable au 4-tert-butylphénol est de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> de denrée alimentaire.

- Le règlement (CE) n° 1223/2009 du parlement et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Le 4-tert-butylphénol figure dans l'annexe II du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les substances interdites dans les produits cosmétiques.

- L'arrêté du 18 décembre 2012 fixant les modalités d'application du décret n°2012-166 relatif à la sécurité des jouets

Le 4-tert-butylphénol est interdit dans les jouets en tant que substance parfumante allergisante.

### 3 Valeurs toxicologiques de référence existantes

Aucune VTR ni DJA (Dose Journalière Admissible) n'a été proposée ou est à notre connaissance en cours de construction par un organisme reconnu.

Proposition de DN(M)EL (cf. dossier d'enregistrement disponible sur le site de l'ECHA – août 2011) : <http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#search>

#### Population professionnelle

Exposition long-terme – effets systémiques

DN(M)EL dermale

DNEL (Derived No Effect Level) = 0,071 mg/kg pc/j

DN(M)EL respiratoire

DNEL (Derived No Effect Level) = 0,5 mg/m<sup>3</sup>

#### Population générale:

Exposition long-terme – effets systémiques

DN(M)EL dermale

DNEL (Derived No Effect Level) = 0,026 mg/kg pc/j

DN(M)EL respiratoire

DNEL (Derived No Effect Level) = 0.09 mg/m<sup>3</sup>

DN(M)EL orale

DNEL (Derived No Effect Level) = 0.026 mg/kg pc/j

### 4 Evaluations européennes ou internationales

- **OCDE SIDS Initial Assessment Report (2000)**

Sur la base d'une étude de criblage OCDE 422, le rapport conclut qu'il n'y a d'effet toxique du 4-tert-butylphénol ni sur les femelles gestantes ou allaitantes ni sur leur descendance. Le NOAEL pour la toxicité reproductive/développementale est fixé à 200 mg/kg/jour (dose maximale testée).

Concernant l'activité œstrogénique évaluée *in vitro* sur un système de levures transfectées par deux plasmides, l'un portant un gène d'un récepteur humain de l'œstradiol et l'autre portant un « œstrogen responsive element ») et un gène rapporteur Lac-Z, le rapport indique que le 4-tert-butylphénol serait  $1.5 \times 10^6$  fois moins puissant que le 17 $\beta$ -œstradiol pour induire une réponse œstrogénique.

- **EU Risk Assessment Report (2008)**

Le rapport fixe un NOAEL pour les effets toxiques du 4-tert-butylphénol sur la reproduction et le développement à 70 mg/kg/jour sur la base des résultats d'une étude sur deux générations réalisée chez le rat.

Concernant l'activité œstrogénique, le rapport conclut que les études *in vitro* montrent que le 4-tert-butylphénol a une faible activité œstrogénique. Quant aux effets anti-androgéniques du 4-tert-butylphénol, ceux-ci n'ont pas été considérés comme élucidés.

- **U.S. EPA Chemical Right-to-Know Initiative HPV Challenge Program (2001)**

Ce rapport mentionne les résultats d'études telles que celles de Routledge and Sumpter 3280-88 ; Hirose et al. 1285-89; Hirose et al. 5310-15 et MHW, 1996 (cité dans ECHA, 2011 (ECHA) et CE, 2008 (Commission européenne (CE) Joint Research Centre)) rapportées et analysées dans le document EU Risk Assessment Report (2008) (Commission européenne (CE) Joint Research Centre). Ce document ne fait pas état de conclusion en particulier mais visait à documenter les études disponibles sur une série de composés de la famille des alkylphénols.

## 5 Toxicocinétique

### 5.1 Absorption

Freitag *et al.*, ont étudié l'excrétion et la distribution du 4-tert-butylphénol chez le rat mâle Wistar. Du 4-tert-butylphénol radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  a été administré à la dose de 147  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/j (dans une solution aqueuse de Keltron à 0,2 %) par gavage (1 administration par jour pendant trois jours) (Freitag et al., 1982 cité par EURAR 2008). 72,9 % de la dose administrée a été retrouvé dans les urines contre 26,7 % dans les fèces chez le rat.

### 5.2 Distribution

Une étude *in vivo* réalisée chez le rat (Freitag et al., 1982 cité par EURAR 2008) a investigué la distribution du 4-tert-butylphénol radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  après administration d'une dose de 147  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pc/j (dans une solution aqueuse de Keltron à 0,2 %) par gavage (pendant trois jours). Les mesures tissulaires ont été réalisées après 7 jours. La radioactivité retrouvée était inférieure à 0,01% de la dose administrée dans le tissu adipeux et les poumons, 0,02% dans le foie, et 0,1% dans la carcasse ; ces résultats sont exprimés en pourcentage de radioactivité administrée et indiquent une faible rétention du 4tBP ou de ces métabolites de l'ordre de 0,1 %.

### 5.3 Métabolisme

Koster *et al.* ont étudié les voies de métabolisation du 4-tert-butylphénol après administration intraveineuse de 8, 15, 28 et 69  $\mu\text{mole}/\text{kg}$  de 4-tert-butylphénol radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  dissous dans une solution saline correspondant à 1,2 – 10,34 mg/kg chez le rat mâle Wistar (Koster et al., 1981 cité par EURAR 2008). Les urines et la bile ont été collectées durant 4 heures. La majorité du 4-tert-butylphénol marqué était excrétée sous forme de glucuronconjugué : 68%, 65%, 71% et 67% et de manière minoritaire de sulfoconjugué : 21% ; 29%, 17% et 29% respectivement pour les doses de 8, 15, 28 et 69  $\mu\text{mole}/\text{kg}$ . Aucune indication sur le pourcentage de composé parent excrété tel quel n'a été fournie dans cette étude.



Koster *et al.*, ont également étudié la sulfo et la glucuronidation du 4-tert-butylphénol radiomarqué (25 à 800 µM) *in vitro* sur hépatocytes de rat après incubation pendant une heure. Une conjugaison complète intervient en quelques minutes à faible concentration (25 µM) et en quarante minutes à 80 µM. Un taux de glucuronidation deux fois plus élevé que celui de la sulfatation a été observé entre 50 et 400 µM. A plus forte concentration la conjugaison est incomplète.

En conclusion, le 4-tert-butylphénol est principalement métabolisé en dérivés glucuronoconjugués (65-71%) et sulfoconjugués (17-29%) chez le rat après administration par voie intra-veineuse.

## 5.4 Elimination

Chez l'Homme, une étude d'épidémiologie a été réalisée chez des travailleurs manipulant du 4-tert-butylphénol (Ikeda *et al.*, 1978 cité par EURAR 2008). Aucune quantification des expositions atmosphériques n'a été conduite dans cette étude. Les concentrations urinaires moyennes après hydrolyse en milieu acide étaient respectivement de 1,2 µg/ml (0,5 - 3, n = 11) chez les empaqueteurs (products packers), 0,5 µg/ml (0,2 - 1,2, n = 7) chez les ingénieurs (engineers) et 6,3 µg/ml (1,8 – 21,7, n = 9) chez les manipulateurs (plant operators) en périodes de travail. Des mesures ont été également réalisées avant la reprise d'un poste et ont montré des valeurs nettement plus basses. Celles-ci étaient de 0,6 µg/ml (nd – 6,0, n = 10) chez les manipulateurs (plant operators) et inférieures à la limite de détection (nd- 0,4, n = 5) chez les ingénieurs (engineers) et de 3,5 µg/ml (1,0 – 12,1, n = 9) chez les empaqueteurs. Les auteurs précisent que les concentrations urinaires pouvaient refléter une exposition à la fois par voies aérienne et dermique.

Chez l'Homme, une autre étude d'épidémiologie de Kosaka *et al.*, a été conduite. Les concentrations urinaires en métabolites (forme glucuro et sulfoconjuguées) ont été mesurées chez des professionnels manipulant du 4-tert-butylphénol. La TWA (exposition externe ambiante) sur 8 heures a été estimée à 0,39 mg/m<sup>3</sup> (n=15) pour les empaqueteurs et de 0,10 mg/m<sup>3</sup> (n=5) pour les porteurs (carrier). Les auteurs ont estimé une absorption par les voies respiratoires de l'ordre de 100% pour les composés phénoliques en s'appuyant sur la publication de Ohtsui *et al.*, 1972. Il a été également estimé que l'élimination urinaire était de l'ordre de 100% en 24 heures. Les concentrations urinaires en 4-tert-butylphénol étaient plus élevées en fin de poste (5,07 µg/ml – empaqueteurs, n=20 et 3,03 µg/ml porteurs, n=8). Les concentrations mesurées en dehors des périodes de travail étaient plus faibles. La quantité totale de 4-tert-butylphénol excrétée dans les urines sur 24 heures était deux à trois fois plus élevée que les valeurs estimées sur la base d'une absorption uniquement par voie respiratoire et en prenant en compte la TWA de 0,39 mg/m<sup>3</sup>. Les auteurs précisent par conséquent que le 4-tert-butylphénol n'est pas absorbé uniquement par la voie respiratoire mais également par la voie cutanée (Kosaka *et al.*, 1989 cité par EURAR 2008).

En résumé, les données de toxicocinétique disponibles indiquent que le pourcentage d'absorption par la voie orale est au moins de 73% (Freitag *et al.*, 1982 cité par EURAR 2008). Sur la base de son faible poids moléculaire de 150, de son logKow de 2,4 - 3,4 et de sa bonne solubilité dans l'eau, l'absorption par voie digestive et cutanée a été estimée à près de 100% lors de l'évaluation des risques européenne (cf. EURAR 2008). De plus, deux études chez des travailleurs exposés (Kosaka *et al.*, 1989 et Ikeda *et al.*, 1978) ont montré que la voie cutanée était une voie d'exposition à prendre en compte. Une valeur par défaut de 100% pour l'absorption par les voies respiratoires a été également prise en compte dans le rapport EURAR, 2008. Le 4-tert-butylphénol est métabolisé de manière préférentielle en glucuroconjugué (67%-71%) et minoritairement en sulfoconjugué (17%-29%) chez le rat. L'élimination est majoritaire par les voies urinaires (72,9%) et minoritaire par les fécès (26,7 %) chez le rat après administration par voie orale (Koster *et al.*, 1981 cité par EURAR 2008). Sa demi-vie d'élimination a été évaluée à 4 heures chez l'Homme (Ikeda *et al.*, 1978 cité par EURAR 2008).

## 6 Toxicité

### 6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

#### 6.1.1 Données humaines

Aucunes études disponibles.

#### 6.1.2 Données animales

L'étude d'Haavisto *et al.* (2003) a évalué chez le rat Sprague-Dawley le pic prénatal de sécrétion de testostérone à GD 19,5, après traitement des mères par injections sous-cutanées de 1, 10 et 100 mg/kg de 4-tert-butylphénol à GD 13,5, 15,5 et 17,5. Un groupe contrôle positif traité avec du Diéthylstilbestrol (DES) à 0,01, 0,1 et 0,2 mg/kg) a été inclus dans cette étude. Le 4-tert-butylphénol n'a pas eu d'effet sur le poids corporel des fœtus à GD 19,5 mais le traitement par le DES réduit ce poids dès 0,1 mg/kg. Contrairement au DES (effet significatif dès 0,1 mg/kg), le traitement des mères au 4-tert-butylphénol n'a eu d'effet ni sur le contenu intratesticulaire en testostérone ni sur la quantité de testostérone sécrétée par les testicules incubés *ex vivo* pendant 3 heures.

En conclusion, cette étude *in vivo* est peu informative quant à la reprotoxicité du 4-tert-butylphénol en raison de l'absence d'un contrôle positif sans effet toxique général et du choix d'un stade développemental peu sensible aux oestrogènes (Delbes *et al.*, (2007) *Toxicol. Sci.* 99: 234-43).

L'effet direct du DES et du 4-tert-butylphénol sur la production de testostérone en conditions basale et stimulée par l'hCG a également été évaluée *in vitro* sur explants tissulaires collectés à GD 19,5 sur des animaux non traités. *In vitro*, le 4-tert-butylphénol à 10 mg/L n'a modifié ni la sécrétion basale, ni la sécrétion stimulée de testostérone. A 100 mg/L, le 4-tert-butylphénol a augmenté considérablement (x8) la sécrétion testiculaire basale de testostérone et de progestérone. Toutefois, cet effet n'a pas été retrouvé pour une plus forte concentration (500mg/L). Avec 100 et à 500 mg/L de 4-tert-butylphénol, les testicules perdent leur capacité de réponse à l'hCG en termes de production de testostérone. A 100mg/L, de DES n'altère pas l'aspect histologique des cellules de Leydig. L'aspect ultrastructurale révèle un accentuation de l'activité stéroïdogène (développement des mitochondries et du réticulum endoplasmique lisse) sans signes anormaux. A 100 mg/L de 4-tert-butylphénol, des dommages tissulaires ont été observés en microscopie optique et électronique avec une atteinte marquée du tissu interstitiel (vacuolisation), des cellules de Leydig (perte de cytosol), des noyaux présentant une forte condensation de la chromatine et au niveau des cellules de Leydig une vacuolisation des gouttelettes lipidiques avec apparition d'inclusions lamellaires en bicouches, un appauvrissement du cytoplasme et en mitochondries. Enfin les gonocytes ont un cytoplasme élargi. A 500 mg/l, la structure testiculaire cellulaire était raréfiée, les principaux éléments persistants étant les noyaux à forte condensation de la chromatine et les gouttelettes lipidiques contenant des inclusions en bicouches.

En conclusion,

1) l'absence d'effet de 10 mg/L ( $4.10^{-5}M$ ) de 4-tert-butylphénol sur l'activité stéroïdogène du testicule fœtal de rat *in vitro* est peu informative car l'étude n'a pas réalisé de contrôle positif à cette concentration. Un tel contrôle aurait pu se révéler négatif car, à ce stade, le testicule fœtal est très peu sensible aux œstrogènes (Delbes *et al.*, 2007).

2) Cette étude *in vitro* révèle une toxicité tissulaire d'une forte concentration du 4-tert-butylphénol (100mg/L =  $4.10^{-4}M$ ) sur le testicule fœtal de rat de 19,5 jpc. Le DES à la même concentration n'a pas cette toxicité. Les effets de fortes concentrations de 4-tert-butylphénol sur l'activité

stéroïdogène du testicule fœtal, résultent probablement de l'effet toxique de ce produit dans les conditions expérimentales utilisées ici.

Dans une première étude de type OCDE 422 (MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 (ECHA) et CE, 2008) réalisée par voie orale chez le rat Sprague Dawley (exposition débutée pour les mâles et les femelles 14 jours avant la mise à la reproduction et maintenue pendant 14 jours après accouplement pour les mâles et jusqu'au 3ème jour de la lactation chez les femelles,) aux doses de 0 – 20 – 60 et 200 mg/kg pc/j. Aucun effet reprotoxique n'a été mis en évidence chez les parents et la descendance jusqu'à la dose de 200 mg/kg pc/j.

Référence de l'étude	Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals Vol. 4, MHW (1996) <i>Données non publiées</i> reporté dans ECHA, 2011 (ECHA).
Exposition	Voie orale –gavage.
Espèce	Rats Sprague-Dawley (Crj:=CD, SPF)
Doses	0, 20, 60 et 200 mg/kg pc/j (étude principale)
Résultats	Des difficultés respiratoires sont observées chez les femelles (dyspnée) à 200 mg/kg pc/j. Chez les mâles, les modifications biologiques suivantes sont observées : ↘ taux d'albumine à 60 mg/kg pc/j et à 200 mg/kg pc/j (6 et 13% respectivement), ↘ protéines plasmatiques à 200 mg/kg pc/j (6%).
NOAEL	NOAEL (toxicité systémique) = 60 mg/kg pc/j NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 200 mg/kg pc/j

Dans une seconde étude de type OCDE 416 - étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations) (Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008), des rats ont été traités aux doses de 70, 200 et 600 mg/kg pc/j par voie orale (4-tertbutylphénol administré dans la nourriture). Une diminution statistiquement significative du gain de poids et de la consommation alimentaire a été observée chez les animaux F0 et F1 avant accouplement à partir de 200 mg/kg pc/j, et pendant la gestation et lactation à la dose maximale testée de 600 mg/kg pc/j chez les animaux F0.

Une augmentation statistiquement significative du poids absolu des reins et du foie a été observée à 600 mg/kg pc/j chez les mâles uniquement et une diminution du poids des surrénales, des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles et de l'hypophyse à 600 mg/kg pc/j chez les femelles F0. Chez les femelles F1, une augmentation statistiquement significative du poids absolu du foie est observée à 200 mg/kg pc/j et une diminution du poids des surrénales et du cerveau à partir de 200 mg/kg pc/j et des reins, des ovaires, de l'hypophyse à 600 mg/kg pc/j. Une diminution du nombre de sites d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille, du poids de la portée et du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j a été notée chez les F0 et les F1. Le poids des petits et de la portée était également diminué à 600 mg/kg pc/j chez les F1 et à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0. Chez les F2 à PND 14, une diminution du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j ainsi que de la taille et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j ont été observées. De PND1-4, une augmentation de la mortalité néonatale est observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes) chez les F0.

Une augmentation de l'incidence d'atrophie de l'épithélium vaginal (qualifiée de minimale à légère) est observée à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0 et à 600 mg/kg pc/j chez les F1. Une

augmentation du nombre des follicules primordiaux est également observée à la dose la plus élevée, à savoir 600 mg/kg/j. Une modification du cycle oestral a été également observée chez les F0 avec une proportion plus élevée de femelles en stade de pro-oestrus. Les effets sur les ovaires sont plus marqués chez les F1 bien que s'exprimant à des doses plus importantes.

Un retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3 j) et de la séparation préputiale (retard de 4 j) est observé à 600 mg/kg pc/j chez les F1. Le rapport CE, 2008 indique que le retard de l'âge de la séparation préputiale pourrait être lié au retard de croissance des mâles.

- Un NOAEL pour la reprotoxicité a été déterminé à 70 mg/kg pc/j sur la base des effets ovariens et de l'atrophie de l'épithélium vaginal observée à partir de 200 mg/kg pc/j.
- Un NOAEL pour la toxicité systémique a été déterminé à 70 mg/kg pc/j sur la base de la diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles.

Il est difficile de déterminer dans quelle mesure les effets sur la reproduction notamment sur la gestation résultent d'une toxicité maternelle systémique plutôt qu'un d'un effet reprotoxique en tant que tel.

Référence de l'étude	Clubb & Jardine (2006) cité dans CE, 2008. Données non publiées
Exposition	Voie orale – administration dans la nourriture
Espèce	Rats Sprague-Dawley (Cri: CD®SD)
Doses	0, 800, 2500 et 7500 ppm correspondant aux doses de 0, 70, 200 et 600 mg/kg/j
Résultats	<p>↘ poids ovaires (F0-F1), atrophie de l'épithélium vaginal (F0-F1), ↘ poids corporel des petits et ↘ poids des portées (F0 et F1)</p> <p><u>Effets systémiques :</u></p> <p>↘ gain de poids et de la consommation alimentaire chez les animaux F0 et F1 avant accouplement à partir de 200 mg/kg pc/j, et pendant la gestation et lactation à la dose maximale testée de 600 mg/kg pc/j chez les animaux F0.</p> <p>Une augmentation du poids des reins et du foie est observée à 600 mg/kg pc/j chez les mâles uniquement et une diminution du poids des surrénales, des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles et de l'hypophyse à 600 mg/kg pc/j chez les femelles.</p> <p><u>Effets observés sur la reproduction</u></p> <p><b>F0 :</b> ↘ du nombre de sites d'implantations (13,1±2,0 vs 14,4±3,1 chez les contrôles) et du nombre de petits vivants par portée (12,2±2,0 vs 13,1±2,8 chez les contrôles) à 600 mg/kg pc/j, de la taille de la portée (12,3±2,0 vs 13,4±3,0 chez les contrôles) et du poids de la portée (72±14 vs 80±12 g chez les contrôles) à 600 mg/kg pc/j ainsi que du gain de poids de la portée. ↘ poids des petits et de la portée à 200 mg/kg pc/j. ↘ entre PND1-4 du nombre de petits viables est observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes).</p> <p>↘ poids des ovaires est observée à 200 mg/kg pc/j (0,095 vs 0,109 gr chez les contrôles) ainsi qu'à 600 mg/kg pc/j (0,081 vs 0,107 gr chez les contrôles) accompagnée d'une augmentation du nombre de follicules primordiaux (120±53 vs 102±44 chez les contrôles). ↘ du nombre de follicules en croissance (80±29 vs 96±30 chez les contrôles) à</p>

	<p>600 mg/kg pc/j). Ces effets ovariens sont plus marqués dans la génération F1.</p> <p>A 600 mg/kg pc/j, une modification du cycle œstral est observée à 600 mg/kg pc/j avec une prépondérance de femelles en pro-oestrus (14 vs 6 chez les contrôles) et une faible incidence de femelles en met-oestrus (2 vs 13 chez les contrôles). Chez les femelles, une atrophie de l'épithélium vaginal est observée à 200 mg/kg pc/j (chez 7 animaux sur 28 ; 3/7 avec une atrophie minimale et 4/7 avec une atrophie légère) et à 600 mg/kg pc/j (observés chez 12 animaux sur 28 ; 5/12 avec une atrophie minimale et 7/12 avec une atrophie légère).</p> <p><b>F1</b> : ↘ du nombre d'implantations (11,6±1,3 vs 14,4±1,9 chez les contrôles), du nombre de petits vivants par portée (10,8±1,8 vs 13,5±2,6 chez les contrôles) à 600 mg/kg pc/j, du poids des petits à PND1 (62±9 vs 78±14 chez les contrôles) et à PND 21 (395±51 vs 554±146 chez les contrôles). ↘ gain de poids des portées.</p> <p>↘ du poids des ovaires (0,075 vs 0,104 g chez les contrôles) et de l'utérus (0,48 vs 0,67 g chez les contrôles) est observée à 600 mg/kg pc/j accompagnée d'une augmentation du nombre de follicules primordiaux (134±55 vs 79±35 chez les contrôles). ↘ du nombre de follicules en croissance (64±13 vs 80±30 chez les contrôles) à 600 mg/kg pc/j). Chez les femelles, une atrophie de l'épithélium vaginal est observée à 600 mg/kg pc/j (chez 14 animaux sur 24 ; 4/24 avec une atrophie minimale et 14/24 avec une atrophie légère). Ces effets sont plus marqués dans la génération F1 en comparaison de ceux observés en F0.</p> <p>Un retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3j) et de la séparation préputiale (retard de 4j) est observé à 600 mg/kg pc/j. Le poids des animaux au moment de cette mesure était de 122±11g pour les traités vs 120±13g pour les contrôles chez les femelles et de 205±20g pour les traités vs 200±20g pour les contrôles chez les mâles. Le rapport CE, 2008 (Commission européenne (CE) Joint Research Centre) indique que le retard de l'âge de la séparation préputiale pourrait être lié au plus petit poids des mâles.</p> <p>Pas d'effet sur la distance ano-génitale ni sur la rétention des mamelons</p> <p><b>F2</b> : ↘ du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j à PND 14 ainsi que de la taille des portées et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j.</p> <p>Dans les différentes générations F1 ou F2, aucun effet sur la durée de la gestation ni sur les paramètres spermatiques (nombre, mobilité ou de la morphologie des spermatozoïdes) a été observé jusqu'à 600 mg/kg pc/j.</p>
NOAEL	<p>NOAEL (reprotoxicité) = 70 mg/kg pc/j sur la base des effets ovariens et de l'atrophie vaginale observées à partir de 200 mg/kg pc/j.</p> <p>NOAEL (toxicité systémique) = 70 mg/kg pc/j sur la base de la diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles.</p>

### 6.1.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

Olsen et al. (2005) ont évalué l'affinité relative (RBA) du 4-tert-butylphénol pour des récepteurs des œstrogènes. Cette affinité est 20 fois plus importante pour le récepteur de l'oestradiol de la truite arc en ciel (*Onchorhynchus mykiss*) que pour le récepteur humain (RBA respectivement de  $4,6 \cdot 10^{-4}$  contre  $2,1 \cdot 10^{-3}$ ). Le 4-tert-butylphénol induit aussi la synthèse de vitellogénine lors d'exposition *in vitro* d'hépatocytes de truite avec une EC50 de  $1,8 \cdot 10^{-5}$  M. Ces résultats suggèrent une sensibilité particulière de la truite au 4-tertbutylphénol et mettent en évidence des différences d'affinité inter-espèces.

Meier et al. 2007a ont conduit deux études sur un ensemble d'effets d'un mélange représentatif d'alkylphénols présents dans les eaux d'extraction offshore. Le mélange comportait de façon équimolaire du 4-tertbutylphenol, du 4-n-pentylphenol, du 4-n-hexylphenol et du 4-n-heptylphenol.

Une exposition de morues (*Gadus Morhua*) via l'alimentation a permis une exposition à 5, 50, 500 et 1000 µg/kg chaque semaine pendant un mois. Les résultats montrent que même les plus faibles doses induisent une baisse de la concentration en E2 circulante chez les femelles, que la maturation des ovocytes est ralentie (Meier et al. 2007a), et que le potentiel anti-oxydant est affecté de façon transitoire (première semaine d'exposition, Hasselberg et al., 2004a). Chez les mâles, les effets correspondent à une augmentation de l'activité de biotransformation (CYP1A et CYP3A) (Hasselberg et al., 2004b). L'exposition conduit à une incorporation des alkylphénols dans les membranes de foie et de cerveau avec une modification de la composition membranaires et des propriétés tensioactives (notamment une baisse de la fluidité). Cependant il est difficile de considérer l'implication du 4-tert butyl phénol dans ces deux résultats. Nimrod et Benson (1996) ont montré que les effets œstrogéniques chez la morue sont dépendants de la longueur de la chaîne alkyl. De même, des essais comparatifs montrent que la contribution du 4-tert butyl phénol est négligeable dans les modifications des propriétés tensio-actives, largement dépendante, elles aussi, de la longueur de la chaîne alkyl (Meier et al, 2007b).

## 6.2 Toxicité par doses répétées : subaigües ou subchroniques

### 6.2.1 Données humaines

Aucune donnée disponible concernant des effets toxiques systémiques par doses répétées du 4-tertbutylphénol chez l'Homme n'est rapportée dans le RAR.

### 6.2.2 Données animales

Les seules études disponibles permettant d'évaluer la toxicité systémique de ce composé sont des études de toxicité sur la reproduction (étude de type OCDE 416 et 422), étude de Clubb and Jardine 2006 et de MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011.

## 6.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

### 6.3.1 Données humaines

Une étude cas témoin a été réalisée par Aschengrau et al., 1998 mais aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude en raison du faible nombre d'individus et de l'exposition à des mélanges complexes.

### 6.3.2 Données animales

Seules deux études de Hirose *et al.* (1986 et 1988) citées dans CE, 2008 ont été réalisées sur des rats et des hamsters avec des durées d'exposition courtes pour des études de cancérogénèse (moins d'un an et moins de six mois, respectivement). Ces études ont montré des atteintes au niveau du préestomac : hyperplasies chez le rat et le hamster ; lésions papillomateuses chez 47% des hamsters (7/15) et 7% des rats traités (1/15) et, carcinomes à cellules squameuses chez le rat mâle dans un modèle d'induction, avec le MNNG (N-Methyl-N'-nitro- N- nitrosoguanidine). Cependant, la formation de tumeur du pré-estomac en l'absence de propriétés génotoxiques *in vivo* du 4-tertbutylphénol a conduit le RAR à conclure que l'effet cancérogène du 4-tert-butylphénol était peu probable pour l'Homme.

## 6.4 Autres données

### 6.4.1 Sensibilisation

Il y a peu de données disponibles concernant des effets sensibilisants du 4-tert-butylphénol. Les données animales disponibles sont de fiabilité variable et les données humaines sont de valeur limitée. Toutefois, le RAR, en accord avec le Comité Technique de Classification et Labelling, écarte la phrase de risque Xi ; R43 (peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau) pour le 4-tert-butylphénol.

### 6.4.2 Dépigmentation

#### 6.4.2.1.1 Données humaines :

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de dépigmentation cutanée chez des sujets exposés dans un cadre professionnel au 4-tertbutylphénol. Cependant des controverses existent sur le risque de faux-positifs ou faux négatifs dans ces études.

#### 6.4.2.1.2 Données animales

Les études animales disponibles et reportées dans le rapport européen d'évaluation des risques CE, 2008 mettent en évidence des dépigmentations cutanées de type vitiligo. Le rapport européen détermine un NOAEL systémique pour cet effet de 103 mg/kg pc/j chez la souris C57 Black (Hara et al., 1969 cité CE, 2008).

### 6.4.3 Génotoxicité

Plusieurs études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées. Les études de génotoxicité *in vitro* tels que les tests de mutagenicité sur *Salmonella typhimurium* n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes avec ou sans activation métabolique. Les tests de mutation génique sur cellules de lymphome de souris L5178 TK+/- ont montré des résultats négatifs avec ou sans activation métabolique pour des durées d'exposition de 3 heures. Des résultats positifs ont été obtenus dans un test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris pour une durée d'exposition de 24 heures. Deux tests d'aberrations chromosomiques réalisés sur cellules pulmonaires d'hamster chinois ont montré des polyploïdies avec et sans activation métabolique et des aberrations chromosomiques avec activation métabolique. En revanche, un test d'aberrations chromosomiques réalisé sur cellules de lymphocytes de rat s'est révélé négatif avec et sans activation métabolique. *In vivo*, un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris n'a pas montré la formation de micronoyau. Le RAR conclut que le 4-tert-butylphénol n'est pas génotoxique *in vivo* et que son activité mutagène est peu probable. De plus, le rapport européen spécifie que les critères de classification pour la génotoxicité ne sont pas remplis pour ce composé.

## 7 Mécanisme d'action/interaction avec les récepteurs

Plusieurs études *in vitro* ont été réalisées pour estimer l'activité œstrogénique du 4-tertbutylphénol notamment sur cellules de mammifères.

Un test E-screen basé sur la prolifération de cellules MCF-7 (lignée cellulaire issue de carcinomes mammaires) a été réalisé par Soto et al., 1995 à la concentration de 10 µM de 4-tertbutylphénol. L'activité œstrogénique du 4-tertbutylphénol a été évaluée comparativement à l'œstradiol (30pM). Les calculs de RPP (Relative Proliferative Potency) et RPE (Relative Proliferative Effect) indiquent des valeurs respectives de 0,0003% et 71% montrant un effet agoniste partiel sur les récepteurs des estrogènes. Ainsi la concentration minimale de 4TBP nécessaire pour obtenir un effet maximal sur la prolifération cellulaire était de 3 millions de fois plus importante que celle de l'œstradiol. En revanche, l'effet maximal obtenu est du même ordre de grandeur (71% de l'effet maximal obtenu avec l'œstradiol).

Un test sur des levures recombinantes (« Recombinant Yeast screen test » a été réalisé par Routledge et Sumpter (1997). Les levures utilisées *Saccharomyces cerevisiae* sont transfectées avec des récepteurs humains des estrogènes. Le 4-tertbutylphénol (pur à 99% en solution dans de l'éthanol) a été testé aux concentrations de  $5 \cdot 10^{-7}$  –  $5 \cdot 10^{-3}$  M. Son activité était  $1,5 \cdot 10^6$  fois plus faible que celle de l'œstradiol.

L'étude réalisée par Körner *et al.*, 1998 en quadruplicat et répétée à quatre reprises a montré que le 4-tertbutylphénol peut induire la prolifération de cellules MCF-7 (lignée cellulaire issue de carcinomes mammaires). L'EEF du 4-tertbutylphénol était de  $2 \cdot 10^{-5}$  et son RPE de l'ordre de 78%. Bien que la RPP déterminée par Körner soit à peu près 30 fois plus importante que celle évaluée par Soto et coll., (1995) les deux études convergent pour indiquer que l'effet œstrogénomimétique du 4-tertbutylphénol sur des cellules mammaliennes est extrêmement faible en termes de puissance.

Kuiper *et al.*, 1998 ont réalisé un test de compétition sur récepteurs des estrogènes ERα et ERβ issus de cellules d'insecte transfectées surexprimant les récepteurs humains. Les substances suivantes ont été testées dans cet essai : 4-tertbutylphénol, DES, œstradiol, raloxifène. Les ligands de référence ont montré des réponses attendues. L'index relatif d'affinité (RBA) par rapport à l'œstradiol du 4-tertbutylphénol aux récepteurs aux estrogènes ERα et ERβ était inférieur à 0,01%.

La capacité de différents dérivés phénoliques dont le 4-tertbutylphénol à lier des récepteurs des œstrogènes à partir de fractions cytosoliques de cellules MCF-7, à induire la prolifération cellulaire de cellules MCF-7 et à modifier l'expression de protéines régulées par les œstrogènes (pS2, récepteur à la progestérone ou à l'œstradiol) a été évaluée par Olsen *et al.*, 2002. L'expression de ces trois types de protéines a été mesurée par dosages immunoenzymatiques (ELISA pour pS2 et EIA pour les récepteurs aux hormones stéroïdiennes). Le RBA du 4-tertbutylphénol pour les récepteurs humains à l'œstradiol était de 0,01%. Le RPE du 4-tertbutylphénol sur les cellules MCF-7 était proche de 80 % et son RPP était de 0,0003 %. L'effet du 4-tertbutylphénol observé à 10 µM (plus faible



concentration associée à un effet maximal sur la prolifération des cellules MCF7) sur l'expression de pS2 ne dépassait pas 39 % de celui obtenu avec le 17  $\beta$  œstradiol à 30 pM. En revanche, les effets sur l'induction de l'expression des récepteurs à la progestérone dans ces conditions étaient similaires à ceux du 17  $\beta$  œstradiol. Le 4-tertbutylphénol (10  $\mu$ M) n'a induit aucune modification significative de l'expression des récepteurs aux œstrogènes contrairement au 17 $\beta$ -œstradiol (30 pM) qui induisait une forte diminution d'expression.

Une étude *in vitro*, réalisée sur follicules immatures de rates (rats Sprague Dawley âgés de 14 jours) incubés pendant 5 jours à  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  et  $10^{-8}$  M, a permis d'observer une diminution de la sécrétion d'œstradiol et de testostérone de manière dose-dépendante sans aucun effet sur la survie des cellules folliculaires en présence de 4-tert-butylphénol (Myllymäki et al., 2005). Le 4-tertbutylphénol n'entraîne pas de changement de l'activité aromatasase ni des taux d'AMPc. L'inhibition de la stéroïdogénèse ne semble donc pas impliquer dans ces voies.

Il est à noter qu'une possible activité anti-androgénique n'a pas été étudiée.

Au bilan, quel que soit le modèle *in vitro* utilisé, les études mettent en exergue une très faible activité œstrogénique du 4-tertbutylphénol.

**Tableau 4 : Tableau récapitulatif des tests réalisés *in-vitro* synthèse des données sur l'activité endocrine in vitro du 4-tertbutylphénol**

Référence de l'étude	Tests utilisés	Type de cellules / Ligands utilisés	Doses	Résultats
Soto et al., 1995 (Soto et al. 113-22)	Evaluation de l'activité œstrogénique  1) <u>E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires (MCF7)</u>	1) Cellules MCF-7  Témoin : 17β-œstradiol	10 μM (temps d'incubation 6 jours)	1) RPP <sup>3</sup> : 0,0003%  2) RPE <sup>4</sup> : 71%
Routledge et Stumper, 1997 (Routledge and Sumpter 3280-88)	1) <u>Etude in-vitro sur levures recombinantes - Saccharomyces cerevisiae exprimant des récepteurs humains aux estrogènes dont l'expression est associée à un gène LacZ (codant pour la β-galactosidase).</u>	1) <u>Cellules de levures Saccharomyces cerevisiae</u>	5 10 <sup>-7</sup> – 5 10 <sup>-3</sup> M (temps d'incubation 7 jours) – solvant : éthanol	1) Augmentation de l'activité β-galactosidase à partir de 5. 10 <sup>-5</sup> M avec puissance de liaison au récepteur œstrogénique humain 1,5.10 <sup>6</sup> fois moindre que le 17β-œstradiol (E2)
Korner et al., 1998 (Korner et al. 2395-407)	Evaluation de l'activité œstrogénique  1) <u>E-Screen : essai de prolifération des cellules cancéreuses mammaires</u>	1) Cellules MCF-7  Témoin : 17β-œstradiol et tamoxifène	1.10 <sup>-5</sup> M dans du DMSO	1) Augmentation de la prolifération de 78% à la concentration de 1.10 <sup>-5</sup> M  2) EEF <sup>5</sup> : 2.10 <sup>-5</sup> M  3) PE <sup>6</sup> = 4,40 ± 2,20
Kuiper et al., 1998 (Kuiper et al. 4252-63)	Evaluation de la capacité de fixation aux récepteurs aux estrogènes ERα et ERβ à partir de cellules d'insectes (Sf9) transfectées .	1) Fractions nucléaires de cellules Sf9 transfectées Témoin : 17 β œstradiol référence 100%	Déplacement liaison œstradiol tritié : pour une gamme de concentration précisée	1) Mesure du RBA <sup>7</sup> :  RBA < 0,01% pour ERα et ERβ

3 RPP (Relative Proliferative Potency) : ratio entre la concentration minimale d'œstradiol entraînant une croissance cellulaire maximale et la concentration minimale du composé testé entraînant une croissance cellulaire maximale.

4 RPE (Relative Proliferative Effect) est égal à 100 x (PE-1) du composé testé / (PE-1) de l'œstradiol.

5 EEF : quotient de la concentration minimale d'œstradiol sur la concentration de composé testé entraînant une prolifération cellulaire maximale.

6 PE (Proliferative Effect) : ratio du nombre maximal de cellules obtenu avec le composé testé sur le nombre de cellules obtenu dans le groupe contrôle négatif.

7 RBA : L'index RBA "Relative binding affinity" a été calculé sur la base du ratio des concentrations en œstradiol et en 4-tertbutylphénol entraînant une diminution de la fixation du ligand de l'ordre de 50% (= ratio des valeurs de l'IC50)

Olsen et al., 2002 (Olsen et al. 55-63)	Evaluation de la capacité de fixation aux récepteurs aux estrogènes ER $\alpha$ et ER $\beta$  1) <u>capacité de liaison aux récepteurs aux estrogènes : t est de déplacement du 17<math>\beta</math> œstradiol :</u>	1) Fractions cytosoliques de cellules MCF-7  Témoin : 17 $\beta$ -œstradiol	10 <sup>-7</sup> à 10 <sup>-3</sup> M	CE50 <sup>8</sup> (M) : 3,84 x 10 <sup>-5</sup>  RBA <sup>9</sup> (%) : 0,01
	2) <u>prolifération des cellules MCF-7.</u>	1) Fractions cytosoliques de cellules MCF-7  Témoin : 17 $\beta$ -œstradiol	10 <sup>-11</sup> à 10 <sup>-5</sup> M pour TBP  10 <sup>-13</sup> à 10 <sup>-9</sup> pour 17 $\beta$ œstradiol	RPP : 0,0003  Croissance cellulaire : 78%+/- 27 vs 100% (17 $\beta$ œstradiol)  <u>Une co-exposition avec un antagoniste aux estrogènes, le 4-hydroxy-tamoxifène à 100 nm atténue très fortement l'effet maximal sur la prolifération cellulaire (6%)</u>
	3) <u>de l'expression de de la protéine pS2 (ELISA)</u>	Fractions cytosoliques de cellules MCF-7	10 $\mu$ M  Contrôle positif 17 $\beta$ œstradiol 30pM	<u>Augmentation de l'expression de de la protéine pS2 (effet =39% du témoin positif 17<math>\beta</math> œstradiol )</u>
	4) <u>Concentrations en récepteurs aux estrogènes et progestérone (dosage immunoenzymatique).</u>	fractions cytosoliques de cellules MCF-7	10 $\mu$ M  Contrôle positif 17 $\beta$ œstradiol 30pM	- <u>Augmentation très marquée de la concentration en récepteurs à la progestérone dans le cytosol (604 +/-168 versus 43 +/-30 fmole/mg.de protéine et comparable à celle observée avec le 17<math>\beta</math> œstradiol</u>  - <u>Diminution de la concentration en récepteur aux estrogène s(194 +/-65 versus 287+/-150 fmole/mg.de protéine cytosolique alors que le 17<math>\beta</math> œstradiol induisait une forte diminution</u>
	<u>Effet anti- œstrogénique :</u>  <u>Inhibition de la prolifération de cellules MCF7 induite par l'œstradiol</u>  <u>Inhibition de l'expression de Ps2 induite par l'œstradiol</u>	Cellules MCF7	10 $\mu$ M	Réduction de 10% de la prolifération cellulaire induite par 17 $\beta$ œstradiol à 30pM  Pas d'effets sur l'expression de pS2 induite par 17 $\beta$ œstradiol à 30pM
Olsen et al., 2005 (Olsen et al. 267-74)	1) <u>Test de liaison compétitive aux récepteurs des œstrogènes (hER dérivés de cellules MCF-7 et rER issus de foie de truites arc-en-ciel</u>	Fractions cytosoliques de cellules MCF-7  Extrait tissulaire hépatique de truite	Déplacement de la liaison de l'œstradiol tritié pour une gamme de concentration non précisée	IC50 :  MCF7 : récepteur humain  17 $\beta$ œstradiol : 1.8 10 <sup>-9</sup> M -4TBP: 8.7 10 <sup>-4</sup> M (RBA : 2.1 10 <sup>-4</sup> %)  Foie truite:  17 $\beta$ œstradiol : 6.6 10 <sup>-9</sup> M -4TBP:

8 CE<sub>50</sub> : concentration du composé testé qui entraîne le déplacement de 50% du 17 $\beta$ -œstradiol radiomarqué du récepteur aux estrogènes.

9 RBA : index de « Relative Binding Affinity » calculé comme suit : 100 x (EC<sub>50</sub> du 17 $\beta$ -œstradiol/EC<sub>50</sub>)

				8.6 10 <sup>-5</sup> M (RBA : 4.6 10 <sup>-3</sup> %)
	<u>2) Test de prolifération sur cellules MCF-7 (test E-Screen)</u>	MCF7	Gamme de concentration non précisée	EC50 17β œstradiol : 6.1 10 <sup>-12</sup> M EC50 4TBP : 3.2 10 <sup>-5</sup> M Puissance relative TBP : 1.9 10 <sup>-5</sup> %
	<u>3) Test d'induction de la vittélogénine (rtVtg) sur hépatocytes isolés de truite arc-en-ciel</u>		Gamme de concentration non précisée	EC50 17β œstradiol : 1.0 10 <sup>-10</sup> M EC50 4TBP : 1.8 10 <sup>-5</sup> M Puissance relative TBP : 5.6 10 <sup>-4</sup> %
Myllymäki et al., 2005 (Myllymäki et al. 69-80)	<u>Etude in vitro sur follicules ovariens immatures isolés de rats Sprague Dawley de 14 jours</u>		<u>Incubation</u> pendant 5 jours  <u>Concentrations testées :</u> 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> M  <u>Solvant :</u> éthanol  Témoin : finrozole (inhibiteur de l'aromatase), génistéine et DES (diéthylstilbestrol)	La survie des cellules folliculaires n'a pas été modifiée après traitement avec le 4-tertbutylphénol.
	<u>1) Mesure du taux d'œstradiol et testostérone</u>			↘ sécrétion dose-dépendante de l'œstradiol à partir de 10 <sup>-7</sup> M voire 10 <sup>-8</sup> . ↘ sécrétion dose-dépendante de la testostérone à J3 et J5 à toutes les concentrations testées.
	<u>2) Mesure de l'activité aromatase,</u>			Pas de changement d'activité de l'aromatase
	<u>3) Mesure de la production d'AMPc</u>			Pas de changement du taux d'AMPc
				⇒ Pas d'implication/défaut des voies adénylate cyclase et de l'aromatase dans la modification des sécrétions hormonales.

## 8 Résumé du profil toxicologique

Les données de toxicocinétique disponibles indiquent que le pourcentage d'absorption par la voie orale est supérieur ou égal à 73% (Freitag et al., 1982 cité par EURAR 2008). En raison de son faible poids moléculaire (150), de son log  $K_{ow}$  de 2,4 - 3,4, une absorption de 100% a été utilisée lors de l'évaluation des risques européenne (cf. UE 2008) pour les voies orale et cutanée. De plus, deux études chez des travailleurs exposés (Kosaka et al., 1989 et Ikeda et al., 1978) ont montré que la voie cutanée pourrait être une voie d'exposition à prendre en compte. Une valeur par défaut de 100% pour l'absorption par les voies respiratoires a été également prise en compte dans le rapport UE, 2008. Le 4-tert-butylphénol est métabolisé de manière préférentielle en glucuroconjugué et minoritairement en sulfoconjugué. L'élimination est majoritairement urinaire chez le rat après administration par voie orale. Sa demi-vie d'élimination a été évaluée à 4 heures chez l'Homme (Ikeda et al., 1978 cité par UE 2008).

Le 4-terbutylphénol est classé STOT SE 3; H335, Skin Irrit. 2; H315, Eye Dam. 1; H318. Ce composé n'est pas considéré comme un sensibilisant cutané. Le 4-terbutylphénol entraîne des dépigmentations cutanées de type vitiligo chez le rongeur et un NOAEL systémique de 103 mg/kg pc/j a été déterminé pour cet effet chez la souris C57BL6. Des cas de dépigmentation cutanée ont été observés chez des sujets exposés dans un cadre professionnel au 4-terbutylphénol. Cependant, les résultats de ces études sont controversés. Ce composé n'est pas considéré génotoxique *in vivo* et son activité mutagène est peu probable. De plus, le rapport européen spécifie que les critères de classification pour la génotoxicité ne sont pas remplis pour ce composé.

Une administration répétée de ce composé chez le rat et le hamster par voie orale entraîne des lésions pré-néoplasiques voire néoplasiques induites du pré-estomac qui en l'absence de propriétés génotoxiques *in vivo* du 4-terbutylphénol ont été jugées non pertinentes pour l'Homme.

Une étude de type OCDE 422 (MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 réalisée par voie orale chez le rat Sprague Dawley (exposition de 4 semaines approximativement chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4ème jour de lactation) n'a pas montré d'effet reprotoxique chez les parents ou la descendance jusqu'à la dose de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL pour la toxicité systémique a été déterminé à 60 mg/kg pc/j sur la base des effets observés à 200 mg/kg pc/j chez les mâles et les femelles (dyspnée chez les femelles et modifications des paramètres hématologiques chez les mâles).

Une étude de type OCDE 416 - étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations) (Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008 réalisée chez le rat aux doses de 70, 200 et 600 mg/kg pc/j par voie orale a montré des effets systémiques chez les animaux parents et des effets sur la reproduction à partir de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL pour la reprotoxicité a été déterminé à 70 mg/kg pc/j sur la base des effets ovariens et de l'atrophie vaginale observée à partir de 200 mg/kg pc/j. Un NOAEL pour la toxicité systémique a été déterminé à 70 mg/kg pc/j sur la base de la diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles.

A noter que chez le rat l'administration par voie orale de 4-terbutylphénol à une dose de 200 mg/Kg pc/j montre des effets reprotoxiques mais également des effets systémiques.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des NOAELs issus de données expérimentales

Type d'effet	Conditions d'exposition <sup>10</sup> (voie, durée du traitement, période d'exposition)	NOAEL ou LOAEL /espèce	Nature des effets, type d'étude <sup>11</sup>	Période d'exposition humaine correspondante	Références
Développement pré et postnatal	Voie orale (gavage)	NOAEL (toxicité systémique) = 60 mg/kg pc/j  NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 200 mg/kg pc/j parental	Toxicité systémique observée chez les femelles (dyspnée) à 200 mg/kg pc/j et chez les mâles F0, (modifications biologiques) à partir de 60 mg/kg pc/j.  Absence d'effet reprotoxique jusqu'à la dose maximale testée de 200 mg/kg pc/j.  Étude de screening de type OCDE 422 avec une exposition de 4 semaines approximativement chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4ème jour de lactation	-	(MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 et CE, 2008.

10 Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

11 Renseigner l'effet critique identifié pour une période d'exposition donnée : atteinte testiculaire, embryotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, foetotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, effet sur le développement post-natal précoce ou pré-pubertaire avec ou sans toxicité maternelle

		Rat Sprague Dawley			
	Voie orale (nourriture)	<p>NOAEL (toxicité systémique) = 70 mg/kg pc/j</p> <p>Rat Sprague Dawley</p> <p>NOAEL (reprotoxicité) = 70 mg/kg pc/j</p>	<p>↘ du gain de poids et de la consommation alimentaire chez les animaux F0 et F1 avant accouplement à partir de 200 mg/kg pc/j, et pendant la gestation et la lactation à la dose maximale testée de 600 mg/kg pc/j chez les animaux F0.</p> <p>Augmentation du poids des reins et du foie observée à 600 mg/kg pc/j chez les mâles uniquement et diminution du poids des surrénales, des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles et de l'hypophyse à 600 mg/kg pc/j chez les femelles.</p> <p>↘ du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1. Poids des petits et du poids de la portée diminué à 600 mg/kg pc/j chez les F1 et à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0. Chez les F2, diminution du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j à PND 14 ainsi que de la taille des portées et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j. Pendant la lactation de PND1-4, diminution du nombre de petits viables observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes) chez les F0.</p> <p>Effets ovariens, atrophie vaginale observée à partir de 200 mg/kg pc/j. Retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3j) et de la séparation préputiale (retard de 4j) à 600 mg/kg pc/j chez les F1. Modification du cycle oestral chez les F0 avec une prépondérance de femelles en pré-oestrus. Diminution du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles</p> <p><u>Etude OCDE de type 416</u></p>	Femmes en âge de procréer, femmes enceintes, femmes allaitantes	Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008.

Marqueurs de perturbation endocrinienne 12			Le potentiel œstrogénomimétique du 4 tert butylphenol a été assez largement exploré in vitro et s'avère dans ces conditions être très limité (en moyenne $10^{-5}$ moins puissant que l'œstradiol).		
---	--	--	---	--	--

---

12 Prise en compte de résultats expérimentaux *in-vivo* : modifications des taux de FSH, LH, SHBG, testostérone, inhibine, index androgène libre, InsL3, de la distance anogénitale et des résultats tels que le test de Hesberger ou test utérotrophique et de résultat de test *in-vitro* (test de liaison à différents type de récepteurs aux estrogènes, PPAR  $\alpha\beta\gamma$ ...).



## 9 Conclusion

Une toxicité systémique est observée lors d'administration par voie orale avec une NOAEL de 60 mg/kg/j chez le rat.

Des effets reprotoxiques sont observés lors d'administration par voie orale avec une NOAEL de 70 mg/kg/j chez le rat. Le potentiel œstrogénomimétique du 4-tertbutylphenol a été assez largement exploré *in vitro* et s'avère dans ces conditions être très limité (en moyenne 10 millions de fois moins puissant que l'œstradiol). Les mécanismes d'action sont donc à ce jour non élucidés.

Conditions d'exposition (voie, durée du traitement, période d'exposition)	type d'effet	NOAEL ou LOAEL, espèce	Nature d'effet	Période d'exposition humaine correspondante	Références
Développement pré et postnatal	Voie orale (gavage)	NOAEL (toxicité systémique) = 60 mg/kg pc/j  NOAEL (toxicité sur la reproduction) = 200 mg/kg pc/j parental  Rat Sprague Dawley	Toxicité systémique observée chez les femelles (dyspnée) à 200 mg/kg pc/j et chez les mâles F0, (modifications biologiques) à partir de 60 mg/kg pc/j.  Absence d'effet reprotoxique jusqu'à la dose maximale testée de 200 mg/kg pc/j.  Étude de screening de type OCDE 422 avec une exposition de 4 semaines approximativement chez les mâles et exposition 14 jours avant l'accouplement chez les femelles jusqu'au 4ème jour de lactation	-	(MHW, 1996 cité dans ECHA, 2011 et CE, 2008.
Voie orale (nourriture) traitement sur 2-génération	Développement pré et postnatal	NOAEL (reprotoxicité)= 70 mg/kg pc/j	↘ du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la portée ainsi que du gain de poids	Femmes en âge de procréer, enceintes et allaitantes	Clubb and Jardine 2006 cité dans CE, 2008.

		<p>NOAEL (toxicité systémique)= 70 mg/kg pc/j</p> <p>Rat Sprague Dawley</p>	<p>de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1.</p> <p>↘ Poids des petits et du poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F1 et à partir de 200 mg/kg pc/j chez les F0.</p> <p>Chez les F2, ↘ du poids des petits et du gain de poids des portées à partir de 200 mg/kg pc/j à PND 14 ainsi que de la taille des portées et du poids des portées à 600 mg/kg pc/j.</p> <p>↘ pendant la lactation de PND1-4, du nombre de petits viables observée à 600 mg/kg pc/j (6 portées atteintes) chez les F0.</p> <p>Effets ovariens, atrophie vaginale observée à partir de 200 mg/kg pc/j.</p> <p>Retard de l'âge à l'ouverture vaginale (retard de 3j) et de la séparation préputiale (retard de 4j) à 600 mg/kg pc/j chez les F1.</p> <p>Modification du cycle oestral chez les F0 avec une prépondérance de femelles en pré-oestrus.</p> <p>↘ du poids des surrénales et des ovaires à partir de 200 mg/kg pc/j chez les femelles</p> <p><u>Etude OCDE de type 416</u></p>		
--	--	---	---	--	--

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail :**  
**24/11/2014**

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :**  
**06/01/2015**

## 10 Bibliographie

Aschengrau, A., et al. "Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis." *Am J Ind Med* 34.1 (1998): 6-14.

Ashford\*. "Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals - 2nd Edition. p 193." 2001. 193.

BKH. "European Commission DG ENV. Endocrine Disruptors : study on gathering information on 435 substances with insufficient data. 2002.

Commission européenne (CE) Joint Research Centre. European Union Risk Assessment Report (EURAR) - p-tert-butylphenol - final approved version 2008. ESIS JRC. 2008 disponible sous: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Directive 2002/72/CE du 6 août 2002 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires (JOCE L220/18 du 15 août 2002).

DHI. "Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. 2007.

European Chemicals Agency. Guidance for the implementation of Reach. Guidance on data sharing [rapport en ligne].". 2007.  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/data\\_sharing\\_en.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/data_sharing_en.pdf).

European Chemical Agency. List of registered substances [base de données en ligne]. 2011.  
<http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#phasein>.

European CHemicals Agency. Proposal for harmonised classification and labelling of p-tert-butylphenol (2011).  
[http://echa.europa.eu/doc/consultations/cl/clh\\_axrep\\_p-tert-butylphenol.pdf](http://echa.europa.eu/doc/consultations/cl/clh_axrep_p-tert-butylphenol.pdf).

Harmonised classification and labelling on 4 tert-butylphenol. Ed. ECHA European Chemicals Agency (2011).  
<http://echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-previous-consultations//substance/1161/search/+del/20/col/COMMENTSDEADLINEHCL/type/desc/pr/e/3/view>.

European Chemicals Agency. Information on chemicals - Registered substances - Chemical Substance Search (2011).  
<http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#search>.

Freitag D, Geyer H, Kraus A, Viswanathan R, Kotzias D, Attar A, Klein W, Korte F., 1982. Ecotoxicological profile analysis *Ecotoxicol Environmental Safety*; 6:60-81 cité dans European Union Risk Assessment Report – p-tert-butylphenol 2008.

Haavisto TE, Adamsson NA, Myllymäki SA, Toppari J, Paranko J. Effects of 4-tert-octylphenol, 4-tert-butylphenol, and diethylstilbestrol on prenatal testosterone surge in the rat. *Reprod Toxicol*. 2003 Sep-Oct ; 17(5):593-605.

Hasselberg, L., Meier, S., Svoldal, A., 2004a. Effects of alkylphenols on redox status in first spawning Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Aquat. Toxicol*. 69, 95–105.

Hasselberg, L., Meier, S., Svardal, A., Hegelund, T., Celander, M.C., 2004b. Effects of alkylphenols on CYP1A and CYP3A expression in first spawning Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Aquat. Toxicol.* 67, 303–313.

Hirose, M., et al. "Modification of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced forestomach and glandular stomach carcinogenesis by phenolic antioxidants in rats." *Cancer Res.* 48.18 (1988): 5310-15.

Hirose, M., et al. "Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labelling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters." *Carcinogenesis.* 7.8 (1986): 1285-89.

INSERM. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens. 2009.

Ikeda M, Hirayama T, Watanabe T, Hara I. GLC analysis of alkylphenols, alkylcatechols and phenylphenols in the urine of workers as a measure to prevent occupational leucoderma. *Int Arch Occup Environ Health* 1978 ; 41:125-38.

Itami T, Ema M, Kawasaki H. (1993) Teratogenic evaluation of p-tert-butylphenol formaldehyde resin (novolak type) in rats following oral exposure. *Drug Chem Toxicol* 16 ; 16(4):369-82.

Koerner W, Hanf V, Schuller W, Bartsch H, Zwirner M, Hagenmaier H. Validation and application of a rapid in vitro assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere* 1998 ; 37(9-12):2395-407.

Kosaka M, Ueda T, Yoshida M, Hara I. *Int Arch Occup Environ Health* 1989 ; 61:451-5.

Koster H, Halsema I, Scholtens E, Knippers M, Mulder GJ, 1981. Dose-dependent shifts in the sulfation and glucuronidation of phenolic compounds in the rat in vivo and in isolated hepatocytes, *Biochem Pharmacol* ; 30(18):2569-75.

Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton CJ, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B and Gustafsson JK. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* ; 1998 139: 4252-4263.

Meier, S., Andersen, T.E., Norberg, B., Thorsen, A., Taranger, G.L., Kjesbu, O.S., Dahle, A., Morton, H.C., Klungsoyr, J., Svardal, A., 2007a. Effects of alkylphenols on the reproductive system of Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Aquat. Toxicol.* 81, 207–218.

Meier, S., Andersen, T.E., Lind-Larsen K., Svardal, A., Holmsen H., 2007b. Effects of alkylphenols on glycerophospholipids and cholesterol in liver and brain from female Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Comp. Biochem. Physiol.* C145, 420-430.

Myllymaki, S., et al. "In vitro effects of diethylstilbestrol, genistein, 4-tert-butylphenol, and 4-tert-octylphenol on steroidogenic activity of isolated immature rat ovarian follicles." *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 204.1 (2005): 69-80.

Nimrod, A.C., Benson, W.H., 1996. Environmental estrogenic effects of alkylphenol

ethoxylates. Crit. Rev. Toxicol. 26, 335–364.

OCDE. SIDS Initial Assessment Report for 10th SIAM Japan on p-tert-Butylphenol CAS N° 98-54-4. UNEP. UNEP Chemicals Screening Information Dataset (SIDS) for High Volume Chemicals [UNEP], page 62-page 175. 2010. UNEP. 4-1-2012.

OCDE\*. "Organisation de Coopération et de Développement Economique : SIDS Initial Assessment Report for phenol,4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl). 2000. <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/98544.pdf>.

Olsen CM, Meussen-Eiholm ETM, Holme JA and Honglso JK. "Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. Toxicol Lett 129.1-2 (2002): 55-63.

Olsen, C. M., et al. "Estrogenic effects of environmental chemicals: an interspecies comparison." Comp.Biochem.Physiol.C.Toxicol.Pharmacol. 141.3 (2005): 267-74.

Règlement CE n° 1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (JOUE L342/59 du 22 décembre 2009).

Routledge, E. J. and J. P. Sumpter. "Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity. J.Biol.Chem. 272.6 (1997): 3280-88.

Soto, A. M., et al. "The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants." Environ Health Perspect 103 Suppl 7 (1995): 113-22.

UE. European Union Risk Assessment Report: p-tert-butylphenol. 2008.

US EPA. Alkylphenols category. Chemical right-to-know initiative HPV Challenge Program Report AR 201-13007A. US EPA. 3-22. 2001.

Van den Berg, K. J., et al. "Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. Arch Toxicol 65.1 (1991): 15-19.

---

## ANNEXE

---

**Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse****Mots clefs utilisés :****4-tert-butylphénol, CAS N° 98-54-4****Date de dernière recherche : Juillet 2014****Bases de données consultées :**

- TOXNET
- ChemIDplus
- Toxline
- INCHEM :
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- Fiches du CSST (français) : [www.reptox.csst.qc.ca/](http://www.reptox.csst.qc.ca/)
- OCDE-SIDS initial assessment profile :  
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html> et  
<http://webnet3.oecd.org/echemportal/>
- EPA
- IARC
- NTP
- DART
- CDC Chemical Emergency Response and
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry.
- CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents
- CCHST Canadian Center for Occupational Health and Safety  
<http://ccinfoweb.cchst.ca/> (French);
- INRS Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques
- NICNAS Australian government - National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, chemical assessment reports
- PUBMED
- NIEHS [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm)
- Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : \_
- Chemfinder
- EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles
- OEHHA
- Santé Canada
- RIVM
- JECFA (ADI/ TDI)
- OMS
- FURETOX.
- TERA-ITER (International Toxicity Estimates for Risk Assessment).
- JMPR (Joint Meeting on Pesticides Residues
- EPA Pesticide reregistration status (fact sheets)



- AGRITOX (AFSSA, DIVE)
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety).





---

**Filières, usages et expositions liées à la présence de  
substances PE et/ou R2 dans les produits de  
consommation**

**4-tert-butylphénol**

**(ptBP)**

**(n° CAS : 98-54-4)**

---

**Saisine « n° 2009-SA-0331 »**

**RAPPORT  
d'expertise collective**

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

**Groupe de travail  
« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »**

**novembre 2015**

## Mots clés

---

4-tert-butylphénol, substances reprotoxiques, perturbateur endocrinien, produits de consommation, exposition.

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts externes, 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.

### **GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »**

#### **Président**

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

#### **Vice-président**

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

#### **Membres**

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

## COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

### Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

### Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

### Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

---

**PARTICIPATION ANSES**

---

**Coordination scientifique**

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

**Contribution scientifique**

Mme Emmanuelle DURAND – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Carole LEROUX – Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Céline DUBOIS - Chef de projet scientifique - Anses

M Stéphane LECONTE- Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Audrey MALRAT DOMENGE - Chef de projet scientifique – Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité - Anses

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Lauranne VERINES-JOIN – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Anita VIGOUROUX-VILARD – Chargée de projet scientifique – Anses

**Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

Mme Véronique QUESNEL – Assistante – Anses

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations .....	8
Liste des tableaux.....	9
1 Présentation de la substance.....	10
<b>1.1 Identité de la substance .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Propriétés physico-chimiques du 4-tert-butylphénol.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3 Synthèse du 4-tert-butylphénol .....</b>	<b>13</b>
2 Réglementation .....	14
3 Résultats de l'enquête de filières.....	16
<b>3.1 Production, distribution et importation du 4-tert-butylphénol .....</b>	<b>16</b>
3.1.1 Informations issues de la bibliographie .....	16
3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières .....	16
<b>3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités .....</b>	<b>17</b>
3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie .....	18
3.2.1.1 Intermédiaire de synthèse des résines époxy .....	18
3.2.1.2 Intermédiaire de synthèse des résines phénoliques .....	18
3.2.1.3 Intermédiaire de synthèse des polycarbonates .....	19
3.2.1.4 Autres utilisations .....	20
3.2.2 Usages identifiés via les industriels.....	20
<b>3.3 Contact auprès des fédérations .....</b>	<b>20</b>
4 Résultats de l'extraction des bases de données .....	22
<b>4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC).....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Extraction de la base de données Sepia.....</b>	<b>24</b>
5 Synthèse des mélanges et articles identifiés .....	25
6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs.....	26
<b>6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur.....</b>	<b>26</b>
6.1.1 Concentrations dans l'air intérieur de logements .....	27
6.1.2 Concentrations dans l'air extérieur .....	28
<b>6.2 Données sur les poussières sédimentées .....</b>	<b>28</b>
7 Discussions et conclusions .....	29
8 Références bibliographiques .....	30



ANNEXES..... 32



## Sigles et abréviations

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

ATP : Adaptation au progrès technique

BNPC : Base nationale des produits et composition

CAS : Chemical Abstracts Service

CE : Commission européenne

CLP : Classification Labelling and Packaging

CTIF : Centre technique des industries de la fonderie

CTTN : Centre technique de la teinture et du nettoyage

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances

ERS : Evaluation des risques sanitaires

FDS : Fiche de données sécurité

GC-MS : Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GT : Groupe de travail

HPV : High Production Volume

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

Ineris : Institut national de l'environnement industriel et des risques

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPCS : International Programme on Chemical Safety

JO : Journal officiel

Koc : Coefficient d'adsorption du sol

Kow : Coefficient de partage octanol-eau

LD : Limite de détection

LIE : Limite inférieure d'explosivité

LMS : Limite de migration spécifique

LSE : Limite supérieure d'explosivité

MDL : Method Detection Limit

MRL : Method Reporting Limit

NAF : Nomenclature des activités françaises

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

ONDEF : Organisation professionnelle des fabricants d'emballages en carton ondulé de France

PE : Perturbateur endocrinien

ptBP : p-tert-butylphénol (4-tert-butylphénol)

ptBP-GE : p-tert-butylphénol-glycidyl-éther

RAR : Risk Assessment Report

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

SGH : Système global harmonisé

TC C&L : Technical Committee for Classification and labelling

UE : Union européenne

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance .....	11
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 4-tert-butylphénol .....	12
Tableau 3 : Propositions de classification et l'étiquetage du 4-tert-butylphénol (n°CAS : 98-54-4) adoptées par le RAC en juin 2012.....	14
Tableau 4 : Volume de 4-tert-butylphénol dans l'Union Européenne (UE) (UE*, 2008) .....	16
Tableau 5 : Quantités annuelles de 4-tert-butylphénol mises en œuvre en France déclarées lors de l'enquête en ligne.....	17
Tableau 6 : Quantités de 4-tert-butylphénol fabriquées, importées ou distribuées en France déclarées lors de l'enquête en ligne.....	17
Tableau 7 : Synthèse des produits contenant du 4-tert-butylphénol à destination du grand public et/ou de la population professionnelle .....	22
Tableau 8 : 4-tert-butylphénol BNPC (août 2010) –mélanges utilisés par la population générale .....	22
Tableau 9 : 4-tert-butylphénol BNPC (août 2010) –mélanges utilisés par la population professionnelle .....	23
Tableau 10 : Synthèse des produits contenant du 4-tert-butylphénol à destination de la population générale et/ou professionnelle.....	24
Tableau 11 : Pourcentages et nombre de mélanges de la base Sepia contenant du 4-tert-butylphénol par intervalles de concentration.....	24
Tableau 12 : Synthèse des usages répertoriés.....	25
Tableau 13 : Concentrations en 4-tert-butylphénol dans l'air des logements (Rudel <i>et al.</i> , 2003 ; Saito <i>et al.</i> , 2004 ; Rudel <i>et al.</i> , 2010).....	27
Tableau 14 : Concentrations relevées dans l'air extérieur (Saito <i>et al.</i> , 2004) .....	28
Tableau 15 : Concentrations en 4-tert-butylphénol dans les poussières (Rudel <i>et al.</i> , 2003) .....	28

# 1 Présentation de la substance

Le 4-tert-butylphénol présente une structure de type phénol à laquelle est branché un radical tert-butyl. Stable dans des conditions de température et pressions normales, il se présente sous la forme de flocons blancs (OCDE\*, 2000)<sup>1</sup>.

Le ptBP entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que potentiel perturbateur endocrinien, en effet le 4-tert-butylphénol est étiqueté perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) selon les données européennes du BKH et du DHI (BKH, 2002 ; DHI, 2007).

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en termes de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE<sup>2</sup>.

En 2008, le règlement CLP <sup>3</sup>(règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) a introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI dudit règlement CLP et coexistent jusqu'en 2015. Le règlement CLP remplace la classification préexistante des substances CMR par une nouvelle classification. Ainsi les anciennes catégories 1,2 ou 3 pour les CMR de la directive 67/548/CEE sont remplacées par les catégories 1A, 1B ou 2.

De même, le terme « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE est remplacé par le terme « mélange » dans le règlement CLP. Par conséquent la classification et les termes utilisés dans les différents documents, rapports, notes d'expertise collective et avis, sont ceux en vigueur dans le cadre du règlement CLP n° 1272/2008.

---

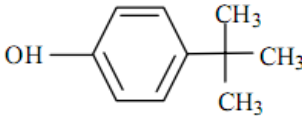
<sup>1</sup> Les références annotées du symbole « \* » sont extraites d'une étude réalisée pour le compte de l'Anses et dans le cadre strict de la saisine par le prestataire extérieur Néodyme

<sup>2</sup> Directive Européenne 67/548/CEE du 27 juin 1967 du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

<sup>3</sup> Classification, Labelling and Packaging

## 1.1 Identité de la substance

Tableau 1 : Identité de la substance

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE	
Numéros CAS	98-54-4
Numéro CE (EINECS)	202-679-0
Nom	4-tert-Butylphénol
Synonymes <sup>4</sup>	p-tert-Butylphenol, ptBP
Famille chimique	Dérivés Phénoliques
Formule brute	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O
Formule (semi) développée	

---

<sup>4</sup> La terminologie anglo saxonne des synonymes a été utilisée

## 1.2 Propriétés physico-chimiques du 4-tert-butylphénol

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 4-tert-butylphénol

Paramètre	Valeur	Donnée modélisée ou expérimentale	Sources <sup>5</sup>
Forme physique (à T° ambiante)	Flocons blancs	Expérimentale	[1]
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	150	Non précisé	[1] [3] [4] [5] [9]
Point d'ébullition (°C)	237- 238 °C à Patm	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8]
Point de fusion (°C)	96 - 100°C	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [5] [7] [8] [9]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	115 °C	Non précisé	[1] [2] [6] [7]
Point éclair coupelle fermée (°C)	Non précisé	-	-
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	Non précisé	-	-
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	Non précisé	-	-
Pression de vapeur saturante (Pa)	0,5 à 20°C	Non précisé	[1]
	30 à 50°C	Non précisé	[7]
	130 à 70°C	Non précisé	[8]
Concentration à saturation (mg.m <sup>-3</sup> )	31 à 20°C	Calculée	Calculée à partir de [1]
Densité vapeur (air =1)	5,18	Non précisé	[5]
Densité liquide	0,9 à 0,92 à 110°C et P atm	Non précisé	[1] [2] [7] [6] [8] [9]
Facteur de conversion	6,1395 ppm = 1 mg.m <sup>-3</sup>	Non précisé	[5]
Solubilité dans l'eau (g.L <sup>-1</sup> )	0,61 à 25°C	Expérimentale	[1][5] [8]
Log Kow	2,4 - 3,4	Non précisé	[2] [7] [8] [9]
Koc (L.kg <sup>-1</sup> )	639	Non précisé	[9]

Dans les conditions ambiantes, le 4-tert-butylphénol est un solide peu soluble dans l'eau et volatil.

<sup>5</sup> [1] p-Tert-Butylphénol, Risk Assessment Final Report. European Union Risk Assessment. 2008

[2] Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/french.html>

[3] The Merck Index fourteenth edition, The Merck Research Laboratories, p.1580, 2006

[4] Dictionary of Industrial Chemicals second edition, Robert D. Ashford, Wavelength Publication Ltd, p.193, 2001

[5] p-tert-butylphénol. CSST (Commission de la Santé et de la sécurité au Travail). (Consulté le 16 septembre 2010) Disponible sur : [http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no\\_produit=92031&nom=tert%2Dbutyl%2D4+ph%2D9nol](http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=92031&nom=tert%2Dbutyl%2D4+ph%2D9nol) ;

[6] European Commission - European Chemicals bureau PTBP data sheet. 2000

[7] INCHEM (International programme on Chemical) - PTBP Data sheet disponible sur <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0637.htm> (consulté le 16 septembre 2010)

[8] OECD SIDS (Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set) P-tert-butylphenol - Initial Assessment Report for 10th SIAM, Japon, 15-17 Mars 2000

[9] Portail des substances chimiques INERIS : 4-tert-butylphénol Date de mise à jour: 26/03/10. <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/574>

### 1.3 Synthèse du 4-tert-butylphénol

Le 4-tert-butylphénol est produit dans un système fermé et contrôlé par réaction du phénol et de l'isobutène en présence d'une résine échangeuse d'ions. À la suite de la réaction, le produit est distillé pour éliminer les matériaux de départ n'ayant pas réagi (ceux-ci sont redirigés vers le réacteur). Le produit final est ensuite stocké sous forme liquide à 130°C sous une atmosphère d'azote (Ashford\*, 2001 ; UE\*, 2008).



## 2 Réglementation

Le 4-tert-butylphénol est concerné par :

- Le règlement n° 1907/2006 (REACH),
- Le règlement (UE) n°10/2011 (matériaux et objets en matière plastiques destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires),
- le règlement (CE) n° 1223/2009 (cosmétiques),
- L'arrêté du 18 décembre 2012 fixant les modalités d'application du décret n°2012-166 relatif à la sécurité des jouets.

En ce qui concerne sa classification et son étiquetage, le 4-tert-butylphénol n'est pas inscrit sur l'annexe I de la directive 67/548/CEE. Cependant, depuis la mise en place du CLP, cette substance a fait l'objet d'une proposition de classification harmonisée qui a été adoptée par le RAC en juin 2012 et qui est effective depuis la publication de la 6<sup>ème</sup> ATP du CLP en juillet 2014.

**Tableau 3 : Propositions de classification et l'étiquetage du 4-tert-butylphénol (n°CAS : 98-54-4)**

	Classification	Limites de concentration spécifiques	Symboles de danger
Règlement (CE) n°1272/2008	<b>Repr.2</b> <b>Skin irrit 2</b> <b>Eye Dam.1</b> H361f H315 H318		  GHS08 GHS05
Directive 67/548/CEE	<b>Repr. Cat 3 ; R62</b> Xi : R38-41		

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA<sup>6</sup>. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

- si elles sont classées dangereuses, quelles que soient les quantités
- si elles ne sont pas classées « dangereuses » mais soumises à l'obligation d'enregistrement conformément au règlement REACH.

Bien qu'il ne s'agisse pas de la classification harmonisée, cet inventaire constitue une source centrale d'informations sur la classification et l'étiquetage des substances pour tous les utilisateurs de produits chimiques.

**Attention, tous les notifiants n'ont pas forcément classé cette substance avec l'ensemble de ces classes de danger. Il s'agit d'une compilation des différentes classifications proposées par un ou plusieurs déclarants dans cet inventaire.**

<sup>6</sup> <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>



Inventaire des notifications des autoclassifications pour le 4-tert-butylphénol :

- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
  - H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
  - H315 : Provoque une irritation cutanée.
  - H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.
  - H318 : Provoque des lésions oculaires graves.
  - H319 : Provoque une sévère irritation des yeux.
  - H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.
  - H 335 : Peut irriter les voies respiratoires.
  - H372 : Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
  - H361 : Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.
  - H411 : toxique pour les organismes aquatiques
  - H412 : nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
- Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le 4-tert-butylphénol fait partie des substances enregistrées avant le 1<sup>er</sup> décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le 4-tert-butylphénol sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

Le 4-tert-butylphénol est inscrit au CoRAP depuis 2014 pour son potentiel de perturbateur endocrinien et parce qu'il est utilisé à de très hauts tonnages. L'état membre rapporteur est l'Allemagne.

- Le règlement (UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastiques destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Le 4-tert-butylphénol peut être utilisé comme monomère ou autre substance de départ ou macromolécule obtenue par fermentation microbienne

La limite de migration spécifique applicable au 4-tert-butylphénol est de 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> de denrée alimentaire.

- Le règlement (CE) n° 1223/2009 du parlement et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Le 4-tert-butylphénol figure dans l'annexe II du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les substances interdites dans les produits cosmétiques.

- L'arrêté du 18 décembre 2012 fixant les modalités d'application du décret n°2012-166 relatif à la sécurité des jouets

Le 4-tert-butylphénol est interdit comme substance parfumante allergisante dans les jouets.

## 3 Résultats de l'enquête de filières

Cette partie synthétise l'ensemble des informations recueillies à la fois par les recherches bibliographiques (identification des secteurs d'activité potentiellement concernés par le 4-tert-butylphénol et les usages) et par l'enquête de filières réalisée à l'aide d'un questionnaire électronique adressé aux industriels présents sur le territoire français.

### 3.1 Production, distribution et importation du 4-tert-butylphénol

#### 3.1.1 Informations issues de la bibliographie

Le 4-tert-butylphénol est classé HPV (High Production Level) par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) : il est donc fabriqué ou importé à raison d'au moins 1000 tonnes par an dans l'Union européenne, et ce par au moins un Etat membre (OCDE, 2009).

D'après le rapport d'évaluation des risques européen, trois sites de production de 4-tert-butylphénol ont été identifiés en Europe (France, Allemagne et Suisse) (UE\*, 2008).

Deux importateurs / producteurs/distributeur ont été identifiés sur le sol français. Ces industriels ont été interrogés par téléphone afin de confirmer ou non, leur importation / production ou distribution du 4-tert-butylphénol. Aucune information n'a été obtenue.

Les capacités de production, d'exportation et d'importation du 4-tert-butylphénol au niveau européen sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Volume de 4-tert-butylphénol dans l'Union Européenne (UE) (UE\*, 2008)**

	Volume (tonne/an)
Volume de production (UE)	25 251
Exportation de l'UE	734
Importation dans l'UE	2 100
Volume utilisé dans l'UE	26 617

Aucune donnée sur les quantités de 4-tert-butylphénol produites en France n'a été trouvée dans la littérature.

Huit distributeurs/fabricants et importateurs potentiels ont été identifiés dans la bibliographie. Après avoir été contactés par téléphone, trois industriels ont confirmé être concernés par le 4-tert-butylphénol.

Les secteurs d'activité de ces industriels concernent les résines, les peintures/encre/vernis, les matières plastiques, la préparation de spécialités pharmaceutiques, la recherche et le développement et le secteur « analyses et essais ».

Les quantités de 4-tert-butylphénol déclarées par ces industriels sont de l'ordre de quelques kilos par an.

#### 3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières

L'enquête de filières, menée auprès des industriels, a permis d'obtenir une liste non exhaustive d'entreprises concernées par le 4-tert-butylphénol.

Ainsi 19 entreprises<sup>7</sup> ont répondu, via le questionnaire en ligne, être concernées par le 4-tert-butylphénol et 10 d'entre elles ont clairement déclaré les quantités mises en œuvre (fabriquées, utilisées, distribuées, importées) sur les cinq dernières années. Ces tonnages globaux sont rapportés dans les tableaux 5.

Les autres entreprises n'ont pas répondu à cette question.

**Tableau 5 : Quantités annuelles de 4-tert-butylphénol mises en œuvre en France déclarées lors de l'enquête en ligne**

Tonnes				
2005	2006	2007	2008	2009
74,80	116,85	133,1	176,65	44,9

Le Tableau 6 présente les tonnages détaillés par domaine (fabrication, distribution, utilisation et/ou importation).

**Tableau 6 : Quantités de 4-tert-butylphénol fabriquées, importées ou distribuées en France déclarées lors de l'enquête en ligne**

Activité <sup>8</sup>	2005 (tonnes)	2006 (tonnes)	2007 (tonnes)	2008 (tonnes)	2009 (tonnes)
Fabricant	/	/	/	/	7
Distributeur	/	/	/	/	/
Importateur	/	/	/	/	/
Utilisateur Aval	74,8	116,85	133,1	176,65	37,9

Les 9 entreprises restantes n'ont pas été en mesure de répondre à cette question de manière précise et ont, pour la plupart, donné une tendance d'utilisation de cette substance. L'analyse des réponses obtenues pour ces entreprises indique une utilisation du 4-tert-butylphénol en très faible quantité, environ quelques kilos par an.

### 3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités

Quarante-deux secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le 4-tert-butylphénol en France. L'Annexe 1 liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

<sup>7</sup> Les entreprises ayant répondu au questionnaire ne sont pas obligatoirement celles ayant été contactées pour vérifier les informations issues de la bibliographie

<sup>8</sup> Certaines entreprises peuvent avoir plusieurs activités pour une même substance, dans ce cas le tonnage indiqué est global et la part attribuable à chaque activité est inconnue.

### 3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie

Les différents usages du 4-tert-butylphénol identifiés dans la bibliographie sont synthétisés dans les paragraphes ci-dessous.

La principale source d'information est le rapport d'évaluation des risques européen datant de 2008. Le pays rapporteur est la Norvège et la dernière étude bibliographique recensée dans ce rapport date de 2004.

Aucune utilisation du 4-tert-butylphénol n'a pu être identifiée comme étant avérée en France. Seules des sources étrangères et/ou sans localisation identifiée ont rapporté des utilisations du 4-tert-butylphénol pour la fabrication d'articles ou mélanges destinés au grand public. Ces utilisations, présentées ci-après, peuvent toutefois être effectives en France excepté pour les produits cosmétiques. En effet, le 4-tert-butylphénol figure sur la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques (Règlement CE n° 1223/2009 du 30 novembre 2009).

Aucun produit fini commercial indiquant explicitement la présence de 4-tert-butylphénol dans sa composition n'a pu être identifié au cours des recherches bibliographiques. Cependant, le rapport d'évaluation des risques européen indique que les produits présents sur le marché norvégien (2003) contiennent entre 1 et 60 % de 4-tert-butylphénol lié chimiquement à des polymères. Ces teneurs ne reflètent cependant pas les concentrations en 4-tert-butylphénol libre dans les produits finis (UE\*, 2008).

D'après le rapport d'évaluation des risques européen, le 4-tert-butylphénol est principalement utilisé comme monomère dans la synthèse chimique pour la production de polycarbonates, de résines phénoliques et de résines époxy. Des quantités très faibles peuvent être utilisées pour la production de produits chimiques pétroliers (en principe couverts par la production de résines phénoliques). Auparavant, le 4-tert-butylphénol était également utilisé comme intermédiaire pour la production d'un ingrédient actif dans les produits agrochimiques. Une petite quantité de 4-tert-butylphénol a également été commercialisée pour son utilisation comme agent anti-peau dans les peintures décoratives, sa concentration dans ces produits étant signalée inférieure à 0,1 %. Selon le rapport d'évaluation des risques, ces utilisations ne sont plus d'actualité (UE\*, 2008).

#### 3.2.1.1 Intermédiaire de synthèse des résines époxy

Le 4-tert-butylphénol est un intermédiaire de synthèse des résines époxy (Bardonnnet\*, 1992 ; Kirk et Othmer\*, 2007 ; UE\*, 2008). Il peut être utilisé (UE\*, 2008) :

- En tant que matière première dans la fabrication de 4-tert-butylphénol glycidyléther (ptBP-GE), utilisé comme diluant dans les résines époxy. Les ptBP-GE peuvent contenir de 5 à 10 % de 4-tert-butylphénol n'ayant pas réagi. Ils sont utilisés dans les résines à des concentrations d'environ 10 – 30 %.
- En tant que matière première d'agents de durcissement des résines époxy. Après le processus de durcissement, la concentration de 4-tert-butylphénol résiduelle dans la résine est de l'ordre de 4,6 - 6,7 %.
- Pour modifier la chaîne de terminaison des résines époxy. Dans cette application, le 4-tert-butylphénol réagit entièrement avec la chaîne principale époxy et les niveaux de résidus de 4-tert-butylphénol n'ayant pas réagi dans la résine époxy sont extrêmement faibles (en général dans la gamme ppm).

Les résines époxy sont utilisées pour leur adhérence, leur résistance chimique et thermique et leurs propriétés mécaniques et d'isolation électrique. Les applications des matériaux fabriqués à partir des résines époxy sont vastes. Elles incluent les revêtements, les adhésifs et les matériaux composites tels que ceux en fibre de carbone et ceux renforcés avec de la fibre de verre.

#### 3.2.1.2 Intermédiaire de synthèse des résines phénoliques

Le 4-tert-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse des résines phénol-formaldéhyde, seul ou mélangé avec d'autres résines (Chevalier\*, 1991 ; Lewis\*, 2007 ; Kirk et Othmer\*, 2007 ; UE\*, 2008).

Les résines phénoliques fabriquées à partir du 4-tert-butylphénol sont principalement de deux types : les résols et les novolaques.

Les résines résols (thermoplastiques) sont utilisées comme intermédiaires pour la fabrication d'adhésifs sensibles aux contacts et à la pression, de revêtements, d'encre d'imprimerie et de vernis électriques. Les résines novolaques (réactifs thermiques) sont utilisées dans la formulation du caoutchouc (fabrication de pneus) et sont éthoxylés pour être utilisés dans la récupération du pétrole.

Ces usages sont détaillés dans les paragraphes suivants.

#### 3.2.1.2.1 Adhésifs

Les résines de butylphénol-formaldéhyde sont utilisées pour améliorer la résistance aux solvants et à la température et l'adhérence des adhésifs à base de caoutchouc de polychloroprène. Les adhésifs fabriqués à partir des résines entrent dans la composition de colle pour le cuir (chaussure, vêtements de plongée, bracelet de montre, prothèse...) et dans divers produits comme des prothèses auditives, les pneumatiques, les produits d'entretien etc.

#### 3.2.1.2.2 Revêtements

Les résines de butylphénol-formaldéhyde sont utilisées dans les revêtements en combinaison avec d'autres résines. Les principales applications sont les revêtements automobiles, des conteneurs en métal et les peintures marines.

#### 3.2.1.2.3 Encres d'imprimerie

Les résines de butylphénol-formaldéhyde sont utilisées en gravure et dans les encres pour l'édition de magazines. Ces résines permettent de libérer les solvants rapidement et complètement et sont donc parfaitement adaptées aux procédés haute vitesse.

#### 3.2.1.2.4 Vernis électrique

Les résines de butylphénol-formaldéhyde sont utilisées avec des résines alkydes dans les vernis pour l'isolation secondaire de composants électriques.

#### 3.2.1.2.5 Mélange du caoutchouc

Les résines de butylphénol-formaldéhyde sont utilisées pour améliorer l'adhérence du caoutchouc des pneumatiques. Des concentrations résiduelles de 4-tert-butylphénol bien en deçà de 0,1 % ont été mesurées.

#### 3.2.1.2.6 Séparation du pétrole brut

Les résines butylphénol-formaldéhyde sont éthoxylées pour produire des surfaces spécialisées pour la séparation du pétrole brut dans les effluents aqueux des raffineries de pétrole off-shore. Ces produits réduisent considérablement la quantité de pétrole brut déversé dans l'environnement.

### 3.2.1.3 Intermédiaire de synthèse des polycarbonates

En 2008, le 4-tert-butylphénol était utilisé par deux sociétés en Europe pour la production de polycarbonates (trois sites de production).

Les principales utilisations des polycarbonates synthétisés à partir du ptBP sont les suivantes (Kirk et Othmer\*, 2007 ; Lewis\*, 2007 ; UE\*, 2008) :

- disques compacts, DVD et CD-Rom,
- verres pour les lunettes,
- films des vitres multicouches,

- diverses pièces moulées fonctionnelles utilisées principalement dans l'industrie électrique et électronique et l'industrie automobile,
- conteneurs pour le stockage des aliments et boissons, arts de la table.

### 3.2.1.4 Autres utilisations

#### 3.2.1.4.1 Industrie des cosmétiques

Le 4-tert-butylphénol peut être hydrogéné pour former le p-tert-butylcyclohexanol, utilisé principalement en parfumerie (Kirk et Othmer\*, 2007 ; UE\*, 2008). Le 4-tert-butylphénol entre également dans la composition de colles telles que celles pour les ongles, cils ou perruque ainsi que dans celle des crayons à lèvres.

En Europe, d'après le règlement n°1223/2009 du 30 novembre 2009 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques, le 4-tert-butylphénol est interdit dans les produits cosmétiques.

#### 3.2.1.4.2 Produits phytosanitaires, biocides et de traitement du bois

Le 4-tert-butylphénol a été identifié comme pouvant entrer dans la composition d'insecticides et de conservateur ou produits d'entretien du bois. Selon le rapport d'évaluation des risques européen, le 4-tert-butylphénol n'est plus susceptible d'être retrouvé dans ces produits aujourd'hui (UE\*, 2008).

L'Annexe 2 présente un récapitulatif des articles et mélanges susceptibles de contenir du 4-tert-butylphénol selon l'étude bibliographique.

## 3.2.2 Usages identifiés via les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite dans le chapitre 3.4 du rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Dix-neuf entreprises se sont déclarées, via l'enquête en ligne, comme étant concernées par le 4-tert-butylphénol, qu'elles soient productrices ou utilisatrices de la substance, d'un sous ensemble d'articles ou de mélanges contenant du 4-tert-butylphénol ou bien d'un article ou d'un mélange. Une entreprise a déclaré utiliser le 4-tert-butylphénol pour la fabrication d'un ou de plusieurs mélanges à destination du grand public. L'industriel a indiqué, lors d'un entretien téléphonique, que le 4-tert-butylphénol pouvait être retrouvé comme résidu dans certaines de leurs résines.

## 3.3 Contact auprès des fédérations

Par ailleurs, des fédérations professionnelles ont également été contactées, la liste complète est disponible en annexe 3.

- Le Centre technique de la teinture et du nettoyage (CTTN) indique que les dérivés du phénol (hormis le chlorocrésol) ne devraient plus être utilisés dans les formulations des lessives grand public (la réglementation les interdit).
- Le Centre technique des industries de la fonderie (CTIF) indique que la fonderie n'utilise pas de dérivés du phénol. Compte tenu des procédés thermiques, des produits de dégradation des liants sont susceptibles de se former (phénol ou dérivés, toluène éventuellement) mais ils sont aspirés dans les fumées.
- L'Organisation professionnelle des fabricants d'emballages en carton ondulé de France (ONDEF) indique que les dérivés du phénol n'entrent pas dans la fabrication des emballages en carton ondulé.
- La FIPEC (Fédération des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs) indique que le 4-tert-butylphénol est utilisé dans la fabrication de résines phénoliques et se retrouve à l'état d'impureté dans ces résines. Les résines phénoliques ne sont pas

utilisées dans la fabrication des encres. Les résines phénoliques sont utilisées pour leur thermo-stabilité dans des mélanges techniques (revêtements et colles professionnelles ou industrielles uniquement).

## 4 Résultats de l'extraction des bases de données

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données.

### 4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC)

La base nationale des produits et compositions a été consultée en août 2010. Elle liste les mélanges chimiques pour lesquels une déclaration a été faite auprès des centres antipoison entre 2000 et 2010 : sur cette période les mélanges contenant du 4-tert-butylphénol ont été recensés. Ils sont synthétisés dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Synthèse des produits contenant du 4-tert-butylphénol à destination du grand public et/ou de la population professionnelle**

Type de produits	Nombre de références
Colles et adhésifs	4
Peintures vernis	4
Industrie du caoutchouc (résine)	1
Industrie de la construction (résine)	1

Les tableaux 8 et 9 détaillent les caractéristiques des produits recensés en fonction des populations (professionnelles, grand public) auxquelles ils sont destinés à l'exception des produits qui n'entrent pas dans le champ de la saisine.

**Tableau 8 : 4-tert-butylphénol BNPC (août 2010) –mélanges utilisés par la population générale**

Date composition	Concentration (% massique)	Type de produit	Forme	Remarques <sup>9</sup>
<b>Produit de loisir créatif / décoration</b>				
08/03/2004	1,8	Auxiliaire pour la peinture à l'huile	Liquide	(1b)
08/10/2008	1	Colle / Adhésif	Liquide	(1b)

<sup>9</sup> Produit faisant l'objet d'une FDS (1a : la FDS mentionne le 4-tert-butylphénol ; 1b : la FDS ne liste pas le 4-tert-butylphénol)

(2) : FDS indisponible pour ce produit

(3) : Produit non retrouvé

(4) : Produit décommercialisé



**Tableau 9 : 4-tert-butylphénol BNPC (août 2010) –mélanges utilisés par la population professionnelle**

Date composition	Concentration (% massique)	Type de produit	Forme	Remarques <sup>10</sup>
<b>Colle / Adhésif / Scellant / Produits Connexes</b>				
02/04/2001	12,5	Colle / Adhésif	Non précisé	(3)
21/12/2001	3	Colle / Adhésif	Visqueux	(1b)
08/07/2008	0,1	Colle / Adhésif	Liquide	(1b)
<b>Peinture / Vernis / Email / Lasure Et Associes &gt;&gt; Durcisseur / Siccatif Pour Peinture / Vernis</b>				
18/07/2000	25 (N = 2)	Durcisseur	Non précisé	(3)
02/03/2004	15	Durcisseur	Liquide	(1b)
<b>Produit de base pour caoutchouc et plastique</b>				
13/12/2007	1	Résine utilisée dans l'industrie du caoutchouc	Pastilles de résine dure	(2)
<b>Produit chimique</b>				
03/11/2008	2,5	Produit pour l'activité de construction	Masse visqueuse	(1b)

Sur les dix produits enregistrés dans la BNPC en août 2010 :

- Deux sont référencés comme des produits à usage grand public. Il s'agit de produits siccatifs pour la peinture à l'huile et de colles ;
- Huit sont référencés comme des produits à usage strictement professionnel. Ces produits sont répartis en quatre catégories. Il s'agit de colles, de durcisseurs, de résines utilisées dans l'industrie du caoutchouc et de produits utilisés en construction (pas d'information supplémentaire).

Les fiches de données de sécurité (FDS) postérieures aux dates d'enregistrement des produits dans la BNPC ont systématiquement été recherchées pour ces dix produits. Il ressort de cette recherche que :

- trois produits n'ont pas été retrouvés en raison de données insuffisantes mentionnées dans la BNPC,
- six produits font l'objet d'une FDS mais aucune ne mentionne la présence de 4-tert-butylphénol.
- Pour un produit, la FDS n'était pas disponible.

<sup>10</sup> Produit faisant l'objet d'une FDS (1a : la FDS mentionne le 4-tert-butylphénol ; 1b : la FDS ne liste pas le 4-tert-butylphénol)

(2): FDS indisponible pour ce produit

(3) : Produit non retrouvé

(4) : Produit décommercialisé

## 4.2 Extraction de la base de données Sepia

La base de données Sepia de l'INRS concerne les mélanges chimiques mis sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des mélanges classés très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010. Elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010.

**Tableau 10 : Synthèse des produits contenant du 4-tert-butylphénol à destination de la population générale et/ou professionnelle**

Catégorie de mélanges ou articles	Population cible	Intervalle de concentration (% <sub>w</sub> )
Colles et produits connexes - colle, durcisseurs pour colles	Grand public et Professionnel	Entre 1 et 50 %
Peintures, vernis encres d'imprimerie et produits connexes - peintures notamment lasures, revêtement épais, durcisseurs		
Divers		
Produits pour le bâtiment		
Produits pour caoutchouc et matières plastiques		
Produits à usage métallurgique et mécanique		

*Trois mélanges n'ont pas été identifiés.*

Les intervalles de concentration sont précisés dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Pourcentages et nombre de mélanges de la base Sepia contenant du 4-tert-butylphénol par intervalles de concentration**

Intervalles de concentration	<1 %	[1-5 %]	]5-20 %]	]20-50 %]	]50-100 %]	% non précisé
Nombre de mélanges contenant du 4-tert-butylphénol N = 28 (100 %)	9 (32%)	2 (7 %)	5 (18 %)	9 (32 %)	-	3 (11 %)

## 5 Synthèse des mélanges et articles identifiés

Les articles et mélanges recensés et leurs sources ont été regroupés dans le tableau 12.

**Tableau 12 : Synthèse des usages répertoriés**

Catégorie de mélanges ou articles	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations extraites de l'enquête de filière	Informations issues de la bibliographie
Résines (sans précision)			x	
Colles et produits connexes - colle, durcisseurs pour colles	x	x		x
Peintures, vernis encres d'imprimerie et produits connexes - peintures notamment lasures, revêtement épais, durcisseurs. Peinture loisirs	x	x		x
Produits pour le bâtiment et la construction	x	x		
Produits pour caoutchouc et matières plastiques (linoleum, chaussure, pneumatique, accessoire habillement, emballages)	x	x		x
Produits à usage métallurgique et mécanique		x		
Équipements électriques				x
Adjuvants pour prothèse ou prothèse médicale (ciments, colles)				x
Cirant/lustrant ménager				x
Produits informatiques, électroniques et optiques				x
Colle cosmétique ongles / cils / perruque				x
Insecticides				x
Autres supports d'enregistrement, y compris matrices et bandes mères pour la production de disques				x
Bois bruts, peints, teints ou traités à la créosote ou avec d'autres produits de conservation				x

## 6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs

La méthode employée pour la recherche bibliographique est explicitée dans le chapitre 3.7 du rapport « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014).

Une mise à jour de la bibliographie sur la période 2010-2014 n'a pas permis d'identifier de nouvelles études relatives à l'exposition de la population générale au 4-tert-butylphénol via l'air et les poussières.

### 6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur

Lors de la recherche bibliographique, concernant les concentrations dans les milieux, trois publications pertinentes ont pu être identifiées (Rudel *et al.*, 2003 ; Rudel *et al.*, 2010 ; Saito *et al.*, 2004).

Rudel *et al.*, 2003 ont conduit une étude dans 120 logements à Cape Code dans le Massachussets aux Etats-Unis entre juin 1999 et septembre 2001. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'exposition domestique à un large spectre de composés organiques (89 substances) identifiés comme perturbateurs endocriniens et présents dans les produits de consommation et de construction. Les matrices échantillonnées étaient l'air intérieur et les poussières sédimentées. Les logements éligibles concernaient des résidences de femmes atteintes d'un cancer du sein ou de témoins appariés sur l'âge, habitant depuis au moins 10 ans dans ce logement au moment de l'échantillonnage.

Les prélèvements d'air dans les habitations ont été réalisés sur 24 h (phase particulaire < 5 µm et phase gazeuse) à l'aide d'échantillonneurs réglés à un débit constant de 8-9 L.min<sup>-1</sup> et placés dans une des pièces les plus fréquentées.

Le 4-tert-butylphénol a ensuite été analysé par GC-MS. Cette étude a permis de doser le 4-tert-butylphénol dans l'air intérieur de 100 % des logements et dans les poussières de 5 % des logements investigués.

Suite à cette étude, en 2006, le même laboratoire a mené une autre campagne de mesure en Californie, dans une zone urbaine (Richmond) située à proximité d'une grande raffinerie de pétrole et dans une zone rurale (Bolinis) (Rudel *et al.*, 2010). Cette étude visait à évaluer l'influence des facteurs géographiques et démographiques sur les concentrations en composés identifiés comme perturbateurs endocriniens. Contrairement à l'étude de 2003, Rudel *et al.* se sont consacrés dans cette étude à l'évaluation de l'exposition d'une population composée de minorités à faibles revenus, en excluant les fumeurs. Les prélèvements ont été effectués dans 50 maisons et 43 jardins attenants selon la même méthodologie que dans l'étude précédente. Seuls 31 échantillons d'air intérieur et 29 d'air extérieur ont été analysés pour le 4-tert-butylphénol.

Saito *et al.* ont mené une étude à Tokyo (Japon) entre juillet 2001 et mars 2002 (Saito *et al.*, 2004). L'objectif de cette étude était de développer une méthode analytique pour l'étude des alkylphénols dans l'air et d'investiguer la pollution de l'air par ces substances dans les logements, bureaux et l'air extérieur. Plusieurs alkylphénols, dont le 4-tert-butylphénol, ont été mesurés dans l'air intérieur de 45 logements (individuels et collectifs) et 19 bâtiments à usage professionnel. Par ailleurs, 33 points extérieurs situés à proximité des logements et des bâtiments à usage professionnel ont également été investigués.

Les échantillons ont été collectés sur des filtres en fibres de quartz (étape 1) et des disques SPE (Solid Phase Extraction) (étape 2) par prélèvement actif (débit ; 10 L.min<sup>-1</sup> pendant 24

heures), extraits par ultrasonication puis analysés par GC-MS (précédée d'une étape de dérivation au BSTFA<sup>11</sup>).

### 6.1.1 Concentrations dans l'air intérieur de logements

Dans le tableau 13 sont résumées les concentrations en 4-tert-butylphénol relevées dans la littérature dans l'air intérieur des logements.

**Tableau 13 : Concentrations en 4-tert-butylphénol dans l'air des logements (Rudel *et al.*, 2003 ; Saito *et al.*, 2004 ; Rudel *et al.*, 2010)**

	Lieu	N	% >LD <sup>12</sup> ou MDL <sup>13</sup>	LD <sup>14</sup> OU MDL	Med	[min – max]
				ng.m <sup>-3</sup>		
Rudel <i>et al.</i> , 2003	Massachusetts (Etats-Unis)	120	100	1	16	[3,4 – 290]
Rudel <i>et al.</i> , 2010	Californie (Etats-Unis)	31	100	0,8	12	[2,5 – 32]
Saito <i>et al.</i> , 2004	Tokyo (Japon)	90*	99	2,4	36,3	[< MDL – 387]

Les résultats de ces trois études montrent que le 4-tert-butylphénol est présent dans quasiment tous les logements (100 % et 99 % des mesures au dessus du seuil de détection) Les concentrations relevées dans ces trois études sont du même ordre de grandeur.

D'après Saito *et al.* (2004) la concentration en alkylphénols dans les logements est corrélée avec la température ( $r = 0,468$  ;  $p < 0,001$ ), l'âge de la construction du logement ( $r = -0,286$  ;  $p < 0,001$ ) et le temps d'ouverture des fenêtres ( $r = -0,383$  ;  $P < 0,001$ ). Ces caractéristiques sur les logements ne sont pas disponibles dans les études américaines. Cependant, dans la publication de Rudel *et al.* (2003), il est précisé que pour être éligibles, les participants à l'étude devaient vivre dans leur logement depuis au moins dix ans. Si on compare les concentrations relevées dans les logements qui ont entre 2 et 12 ans dans Saito *et al.*,

<sup>11</sup> BSTFA : N,O-bis-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide. La dérivation est une technique qui permet l'analyse de composés qui ne peuvent pas être directement analysés en chromatographie gazeuse.

<sup>12</sup> **La MRL (Method Reporting limit)** est une valeur seuil établie par un laboratoire, au delà de laquelle la mesure d'un composé est renseignée dans les résultats de l'analyse à un degré de justesse et de précision jugé satisfaisant dans le contexte de l'étude. L'estimation de la MRL tient compte de la sensibilité de la méthode employée et son calcul est ajusté en fonction des interférences exercées par la matrice échantillonnée et des étapes de préparation de l'échantillon (dilutions éventuelles). Elle est au minimum égale à la limite de détection de la méthode (MDL) (Corl *et al.*, 2002 ; Jones et Clarke, 2005<sup>[1]</sup>).

**Rudel *et al.*, 2003** : la MRL de chaque composé est établie initialement comme la concentration la plus faible de l'étalon standard utilisé pour l'élaboration de la courbe d'étalonnage. Une MRL est reconsidérée si une substance interfère avec la mesure du composé d'intérêt ou si une dilution de l'échantillon est nécessaire. Si le composé d'intérêt est détecté dans les blancs d'études, la MRL est fixée à la moyenne plus 3 écarts types des concentrations mesurées dans les blancs

**Rudel *et al.*, 2010** : la MRL de chaque composé est fixée comme le maximum de la limite de détection analytique ou du 90th des concentrations mesurées dans les blancs.

<sup>13</sup> **MDL : Method Detection Limit (ou Limite de détection de la méthode)**

La MDL est la concentration minimale d'une substance qui, dans une matrice donnée et selon une méthode d'analyse spécifique, puisse être mesurée avec une confiance de 99% comme étant supérieure à 0 (Corl *et al.*, 2002 ; Jones et Clarke, 2005).

**Saito *et al.*, 2004** : la MDL est calculée à partir de la limite de quantification analytique et le volume d'air prélevé.

<sup>14</sup> La Limite de Détection correspond à la MRL dans les études de Rudel (2003 et 2010)

(2004) (médiane : 17,4 ng.m<sup>-3</sup>), les résultats sont du même ordre de grandeur que dans les études américaines.

### 6.1.2 Concentrations dans l'air extérieur

Dans l'étude japonaise, des prélèvements ont été effectués à proximité des logements et bureaux investigués. Dans l'étude américaine, les prélèvements étaient faits dans les jardins attenants aux logements. Les concentrations sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Concentrations relevées dans l'air extérieur (Saito *et al.*, 2004)

	Lieu	N	MDL ou LD	% > MDL OU LD	Min (ng.m <sup>-3</sup> )	Max (ng.m <sup>-3</sup> )	Médiane (ng.m <sup>-3</sup> )	95th (ng.m <sup>-3</sup> )
Saito <i>et al.</i> , 2004	Tokyo (Japon)	33	MDL 2,4	26	<MDL	6,1	<MDL	-
Rudel <i>et al.</i> , 2010	Californie	29	MRL 0,8	55	<MRL	3,4	0,85	2,6

Les concentrations et la fréquence de détection en 4-tert-butylphénol sont plus élevées dans l'air intérieur que dans l'air extérieur. Dans l'étude de Rudel *et al.* (2010), la médiane des concentrations dans l'air intérieur est plus de 10 fois supérieure à celle dans l'air extérieur. Il n'y a pas de facteur de corrélation entre la pollution intérieure et extérieure, ce qui montre que la source principale d'émission en 4-tert-butylphénol, est bien intérieure.

## 6.2 Données sur les poussières sédimentées

Seule l'étude américaine de Rudel *et al.* (2003) présente des mesures dans les poussières intérieures.

L'échantillonnage des poussières a été réalisé après la fin des prélèvements d'air, au sol (parquets en bois, tapis, moquette) ainsi que sur les meubles, les bords de fenêtres, les ventilateurs de plafond et les tissus d'ameublement, dans les pièces les plus fréquentées de la maison (4-5 pièces par logement) y compris les chambres et les couloirs avec un embout dédié. Environ 4 g de poussières ont été recueillis par échantillon pour une durée de prélèvement de 45-90 min. La fraction de poussières <150 µm a ensuite été analysée. Le tableau 15 présente les concentrations relevées dans l'étude.

Tableau 15 : Concentrations en 4-tert-butylphénol dans les poussières (Rudel *et al.*, 2003)

	Méthode analytique	N	LD	% > LD	Med (µg.g <sup>-1</sup> )	[Min-max] (µg.g <sup>-1</sup> )
Rudel <i>et al.</i> , 2003	Prélèvement par aspirateur, désorption chimique, analyse GC-MS	118	0,2	5	< MRL	[< MRL – 1,12]

Les résultats de cette étude indiquent que le 4-tert-butylphénol est faiblement détecté dans les poussières domestiques.

## 7 Discussions et conclusions

Le 4-tert-butylphénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication des résines phénoliques et époxydes et des polycarbonates dont les applications industrielles sont diverses. Il n'est pas exclu que de faibles concentrations de 4-tert-butylphénol libre puissent se retrouver dans les produits ainsi fabriqués.

L'exposition des consommateurs liée à l'utilisation de tels produits n'a pas été quantifiée dans le cadre de ces travaux. En effet, les seuls produits destinés au grand public pour lesquels des données de concentration en 4-tert-butylphénol ont été identifiées sont un produit siccatif pour peintures à l'huile et une colle destinée au collage de matériaux (bois, caoutchouc, plastiques, cuir, liège, moquettes, métaux). Ce dernier usage apparaît comme l'utilisation prédominante du 4-tert-butylphénol. En effet, les colles ont également été recensées dans la base de données Sepia et la bibliographie. De plus, des travaux en cours à l'Anses ont mis en évidence la présence de 4-tert-butylphénol dans des textiles (chaussures), probablement lié à son utilisation dans des colles utilisées dans la fabrication des chaussures. Ces travaux permettront, le cas échéant, d'évaluer l'exposition des consommateurs au 4-tert-butylphénol retrouvé dans les textiles.

**Au vu de ces éléments, il n'est pas possible de réaliser une évaluation quantitative de l'exposition du grand public liée à l'utilisation de produits de consommation contenant du 4-tert-butylphénol selon l'approche décrite dans le rapport « méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Les travaux en cours à l'Anses sur les textiles permettront de fournir des données sur l'exposition des consommateurs au 4-tert-butylphénol.**

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé: 12 juin 2012.**

## 8 Références bibliographiques

Anses (2014) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, Maisons-Alfort.

Bardonnnet\*, P. Fiches techniques de l'ingénieur. Résines époxydes (EP) - composants et propriétés [page web]. En ligne : <http://www.techniques-ingenieur.fr> . 1992.

BKH (2002). Endocrine Disruptors : study on gathering information on 435 substances with insufficient data ». (BKH,DHI,Kiwa, Delft, The Netherlands). 279 p. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh_report.pdf)

Chevalier\*, M. Fiches techniques de l'ingénieur. Phénoplastes ou phénols-formols (PF) [page web]. En ligne : <http://www.techniques-ingenieur.fr> . 1991.

DHI (2007) « Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ». (DHI, Hørsholm, Danmark, 2007). 252 p. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf)

Directive 67/548/CEE du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (JOCE L196 du 16 août 1967).

Kirk R, Othmer\* D (2007) 'Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. n° 2. 5th edition. Wiley-Interscience.'

Lewis\* R (2007) 'Hawley's condensed chemical dictionary. Fifteenth edition.'

OCDE (2009) The 2007 OECD list of High Production Volume chemicals [rapport en ligne]. En ligne : <http://www.oecd.org> .

Règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (JOUE L353 du 31 décembre 2008).

Règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JOUE L396 du 30 décembre 2006).

Règlement CE n° 1223/2009 du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (JOUE L342/59 du 22 décembre 2009).



Rudel, RA, Camann, DE, Spengler, JD, Korn, LR, et Brody, JG (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ. Sci. Technol.* 20, 4543-4553.

Rudel R. A., Dodson R. E., Perovitch L. J., Morello-Frosch R., Caman D. E., Zuniga M. M., Yau A. Y., Just A. C., et Brody J. G. (2010) Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. *Environ. Sci. Technol.* 17, 6583-6590.

Saito I., Onuki A., et Seto H. (2004) Indoor air pollution by alkylphenols in Tokyo. *Indoor Air* 5, 325-332.

UE\* (2008) European Union Risk Assessment Report. P-tert-butylphenol risk assessment. Final approved version. 245 p.

---

## ANNEXES

---

## Annexe 1 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières<sup>15</sup>

Les secteurs d'activité ont été recensés à partir des codes NAF (Nomenclature des activités françaises) de l'Insee.

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le ptPB	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autre »
14.11Z : Fabrication de vêtements en cuir	X							
15.11Z : Apprêt et tannage des cuirs ; préparation et teinture des fourres	X							
15.12Z : Fabrication d'articles de voyage, de maroquinerie et de sellerie	X							
15.20Z : Fabrication de chaussures	X							
16.10B : Imprégnation du bois	X							
17.22Z : Fabrication d'articles en papier à usage sanitaire ou domestique		X	1		1			
18.12Z : Autre imprimerie (labeur)		X	1		1			
20.14Z : Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base		X	2		1			1 : R&D
20.16Z : fabrication de matières plastiques de base	X							
20.20Z : fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques	X							
20.30Z : Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	X	X	4 <sup>16</sup>		3			
20.52Z : Fabrication de colles	X	X	2	1	1			
22.19Z : Fabrication d'autres articles en caoutchouc	X							
22.11Z : Fabrication et rechapage de pneumatiques	X							
22.19Z : Fabrication d'autres articles en caoutchouc	X							

<sup>15</sup> Une entreprise peut avoir plusieurs activités.

<sup>16</sup> Une entreprise n'a pas précisé, dans le questionnaire, son type d'activité au sujet du 4-tert-butylphénol.

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le ptPB	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autre »
22.22Z : Fabrication d'emballages en matières plastiques	X							
22.23Z : Fabrication d'éléments en matières plastiques pour la construction	X							
22.29A : Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques	X							
22.29B : Fabrication de produits de consommation courante en matières plastiques	X							
23.43Z : Fabrication d'isolateurs et pièces isolantes en céramique		X	1		1			
24.10Z : Sidérurgie		X	1		1			
25.61Z : Traitement et revêtements des métaux		X	1		1			
26.11Z : Fabrication de composants électroniques	X	X	1		1			
26.20Z : Fabrication de cartes électroniques assemblées	X							
26.30Z : Fabrication d'équipements de communication	X							
26.40Z : Fabrication de produits électroniques grand public	X							
26.51A : Fabrication d'instrumentation d'aide à la navigation	X							
26.51B : fabrication d'instrumentation scientifique et technique	X							
26.52Z : Horlogerie	X							
26.70Z : Fabrication de matériels optique et photographique	X							
26.80Z : Fabrication de supports magnétiques et optiques	X							
27.11Z : Fabrication de moteurs, génératrices et transformateurs électriques	X	X	1		1			
27.12Z : Fabrication de matériel de distribution et de commande électrique	X							
27.51Z : Fabrication d'appareils électroménagers	X							

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le ptPB	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autre »
27.90Z : Fabrication d'autres matériels électriques	X							
29.10Z : Construction de véhicules automobiles	X							
33.14Z : Réparation d'équipements électriques	X							
30.20Z : Construction de locomotives et d'autre matériel ferroviaire roulant		X	1		1			
30.30Z : Construction aéronautique et spatiale		X	1		1			
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques	X							
46.75Z : Commerce de gros (commerce interentreprises) de produits chimiques)	X	X	1			1		
70.10Z : Activités de sièges sociaux		X	1			1		

## Annexe 2 : Récapitulatif des usages et des articles et mélanges susceptibles de contenir du 4-tert-butylphénol

Les catégories d'article et de mélange, citées ci-dessous, sont établies selon des nomenclatures existantes. Elles peuvent couvrir une liste de produits plus large que ceux concernés par le 4-tert-butylphénol.

Utilisation	Catégorie d'article ou de mélange susceptible de contenir le ptBP
<b>Intermédiaire de synthèse des résines époxydes</b>	
Revêtements	Revêtements anticorrosion industriels
Adhésifs	Adhésifs
Matériaux composites	Fibres carbone, fibres de verre
<b>Intermédiaire de synthèse des résines phénoliques</b>	
Colles et adhésifs	Pneumatiques, articles en cuir (chaussures, vêtements de plongée, prothèse, bracelets de montres...), prothèses auditives, produits d'entretien
Produits de revêtements	Industrie automobile, contener en métal, peintures marines Éléments en matières plastiques pour la construction ; linoléum et revêtements de sol durs à surface non plastique
Encres d'imprimerie	Gravures et magazines
Vernis électriques	Isolation secondaire des composants électriques
caoutchouc	Pneumatiques
Autres éléments en matière plastique	Vêtements et accessoires de l'habillement (y compris gants) en matières plastiques
	Plaques, feuilles, bandes, rubans, pellicules et autres formes plates, auto-adhésifs, en matières plastiques, en rouleaux d'une largeur inférieure ou égale à 20 cm
	Autres plaques, feuilles, bandes, rubans, pellicules et autres formes plates, auto-adhésifs, en matières plastiques
	Garnitures pour meubles, carrosseries ou similaires ; statuettes et autres objets d'ornement en matières plastiques
	Autres articles en matières plastiques
<b>Intermédiaire de synthèse des polycarbonates</b>	
Disques compacts	CD, DVD, Autres supports d'enregistrement, y compris matrices et bandes mères pour la production de disques
Verres de lunettes	Verres de lunettes
Films des vitres multicouches	Films des vitres multicouches
Diverses pièces moulées fonctionnelles	Industries électrique, électronique, automobile
Contener, matière première d'emballage	Stockage des aliments, des boissons, arts de la table
<b>Autres</b>	
Produits d'entretien du bois	Cirant/lustrant ménager
Insecticides	Insecticides
Conservateur	Bois bruts, peints, teints ou traités à la créosote ou avec d'autres produits de conservation

Utilisation	Catégorie d'article ou de mélange susceptible de contenir le ptBP
Cosmétiques	Colle cosmétique ongles / cils / perruque

### **Annexe 3 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens**

AIMCC : Association des industries de produits de construction  
ALUTEC : Association lunetière technologique  
APST-BTP-RP Santé au travail  
Association syndicale professionnelle minéraux industriels  
ATILH : Association technique de l'industrie les liants hydrauliques  
Centre technique du cuir  
Chambre syndicale des fabricants de sacs en papier  
CICF : Confédération des industries céramiques et France  
Cimbéton  
COMIDENT : Comité de coordination des activités dentaires  
COPACEL : Confédération française de fabricants de papiers, cartons  
CTICM : Centre technique industriel de la construction  
CTIF : Centre technique des industries de la fonderie  
CTP : Centre technique du papier  
CTTN-IREN : Centre technique de la teinture et du nettoyage – Institut de recherche sur l'entretien et le nettoyage  
Elipso : Les entreprises de l'emballage plastique et souple  
FCBA : Institut technologique bois  
Fédération de l'horlogerie  
Fédération de la plasturgie  
Fédération des chambres syndicales de l'industrie du verre  
Fédération française des industries du jouet et de la puériculture  
Fédération française du bâtiment  
Fédération française du cartonnage  
FFC : Fédération française de la chaussure  
FICG : Fédération de l'imprimerie et de la communication graphique  
FIEEC : Fédération des industries électriques, électroniques et communication  
FIEV : Fédération des industries des équipements pour véhicules  
FIF : Fédération des industries ferroviaires  
FIPEC : Fédération des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs  
GESIM : Groupement des entreprises sidérurgiques et métallurgiques  
GIFAS : Groupement des industries françaises aéronautiques et spatiales  
GIFO : Groupement des industriels et fabricants de l'optique  
IFTH : Institut français du textile et de l'habillement  
Institut du verre  
ONDEF : Organisation professionnelle des fabricants d'emballage en carton ondulé de France  
PlasticsEurope  
PROCELPAC - Association club MCAS « Matériaux pour contact alimentaire et santé » :  
Filière papier- carton  
SCMF : Syndicat de la construction métallique de France  
SFIC : Syndicat français de l'industrie cimentière  
SFP : Société française des parfumeurs  
SFTAS : Syndicat français des textiles artificiels et synthétiques  
SNFBM : Syndicat national des fabricants de boîtes, emballages et bouchages métalliques  
SNFORES : Syndicat national des formulateurs de résines synthétiques  
SNITEM : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales  
Syndicat national du caoutchouc et des polymères  
UCAPLAST : Union des syndicats des PME du caoutchouc et de la plasturgie  
UFIP : Union française des industries pétrolières  
UIB : Union des industries du bois



UIC : Union des industries chimiques

UIMM : Union des industries et métiers de la métallurgie

UIPP : Union des industries des panneaux de process

UIT : Union des industries textiles

UNFEA : Union nationale des fabricants d'étiquettes adhésives

UNIFA : Union nationale des industries françaises de l'ameublement

UNIPAS : Union des industries papetières pour les affaires sociales







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](http://www.anses.fr)  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)