

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Profil toxicologique de l'**o**-phénylphénol (**OPP**) (n° CAS 90-43-7)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique



# Profil toxicologique de l'o-phénylphénol (OPP) (n° CAS 90-43-7)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

---

**Profil toxicologique**  
**O-Phénylphénol (n°CAS 90-43-7)**

---

Saisine n°2009-SA-0331

**RAPPORT**  
d'expertise collective

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

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

**Avril 2012**

## Mots clés

---

o-phenylphénol, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence.

## 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.

### **GROUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATÉGORIE 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 Fatoumata SISSOKO – Chargée de projet scientifique - Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

## SOMMAIRE

<b>Abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>9</b>
1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	10
2. Présentation de la substance.....	11
<b>2.1 Identité de la substance .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Propriétés physico-chimiques de l'o-phénylphénol.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Synthèse de l'o-phénylphénol .....</b>	<b>13</b>
3. Réglementation.....	14
4. Valeurs toxicologiques de référence existantes.....	17
5. Evaluations européennes ou internationales .....	19
6. Toxicocinétique .....	23
<b>6.1 Absorption .....</b>	<b>23</b>
<b>6.2 Distribution .....</b>	<b>24</b>
<b>6.3 Métabolisme .....</b>	<b>24</b>
<b>6.4 Elimination.....</b>	<b>25</b>
7. Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne .....	26
<b>7.1 Toxicité sur la reproduction et le développement .....</b>	<b>26</b>
7.1.1 Données animales .....	26
7.1.2 Données humaines .....	35
7.1.3 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage .....	35
<b>7.2 Toxicité par doses répétées : subaigües ou subchroniques.....</b>	<b>36</b>
7.2.1 Données animales .....	36
7.2.2 Données humaines .....	36
<b>7.3 Toxicité chronique et cancérogénicité.....</b>	<b>36</b>
7.3.1 Données animales .....	36
8. Autres données .....	39
8.1.1 Génotoxicité .....	39
8.1.2 Cancérogénicité .....	44

9. Mécanisme d'action.....	45
10. Résumé du profil toxicologique.....	46
Bibliographie .....	48
<b>Annexe : .....</b>	<b>53</b>

## Abréviations

BKH	Consulting Engineers
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BMD	Benchmark dose
BUN	Blood Urea Nitrogen (Azote uréique du sang)
Cal EPA	California Environmental Protection Agency
CE	Commission européenne
DHI	BKH Consulting Engineers
DJA	Dose Journalière Admissible
ED	Effective Dose
EFSA	European Food Safety Authority
ENEL	Estimated No-Observed-Effect Level
ER	Récepteur aux œstrogènes
ER $\alpha$	Récepteur $\alpha$ aux œstrogènes (ou Estrogen Receptor $\alpha$ )
ERU	Excès de Risque Unitaire
FAO	Food and Agriculture Organization
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC50	Inhibitory Concentration 50
GD	Gestation Day (Jour de Gestation)
GT	Groupe de travail
LED	Lower bound of Effective dose
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
NOAEL	No observed adverse effect level
NOEL	No observed effect level
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPP	O-phénylphénol
PBQ	2-phényl-1,4-benzoquinone
PHQ	Phénylhydroquinone
RfD	Reference dose
SOPP	Sel de Sodium d' O-phénylphénol
T3	Tri-iodothyronine
FI	Facteur d'Incertitude
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance _____	11
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de l'o-phénylphénol _____	12
Tableau 3 : Classification et limites de concentration de l'o-phénylphénol (n°CAS : 90-43-7) selon le règlement (CE) n°1272/2008 et la directive 67/548/CEE _____	14
Tableau 4 : Types de produits pour lesquels l'usage de l'o-phénylphénol doit être évalué dans le cadre de la directive biocides 98/8/CE _____	15
Tableau 5 : Concentration maximale d'o-phénylphénol autorisée dans les cosmétiques selon le règlement (CE) n°1223/2009 _____	16
Tableau 6 : VTR chronique par ingestion d'OPP _____	17
Tableau 7 : Effets critiques et doses retenus par l'US EPA pour évaluer les risques sanitaires liés à une exposition à l'OPP _____	20
Tableau 8 : Effets critiques et doses retenus par la Cal EPA pour évaluer les risques liés à la présence de résidus d'OPP dans les aliments _____	21
Tableau 9 : gain de poids corporel (moyen) des rates gravides exposées par gavage à l'OPP du 6 <sup>ème</sup> au 15 <sup>ème</sup> jour de gestation. _____	27
Tableau 10 : « Variations et malformations » externes, internes et squelettiques observés chez le fœtus suite à une exposition prénatale _____	29
Tableau 11 : incidence de portées avec des résorptions dans étude de Zablony <i>et al</i> 1991b (d'après Cal EPA, 2007) _____	34
Tableau 12 : synthèse des données sur la génotoxicité de l'OPP (d'après Cal EPA, 2007) _____	40
Tableau 13 : Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction _____	47

## Liste des figures

Figure 1 : Voies métabolique de l'OPP chez le rat, la souris et l'Homme (Cal EPA, 2007).....	25
--	----

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

## 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 I, 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 endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « 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* »

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

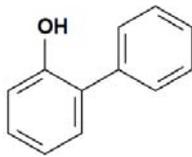
## 2. Présentation de la substance

L'o-phénylphénol (OPP), également appelé bisphényl-2-ol, est un solide cristallin de couleur blanche ou rose dans les conditions ambiantes (Ashford R.D\* 2001; Merck\* 2006)<sup>1</sup>.

L'o-phénylphénol entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que perturbateur endocrinien potentiel, en effet il est classé perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) selon les données européennes du BKH et du DHI (BKH, 2002 ; DHI, 2007 ; Inserm, 2009).

### 2.1 Identité de la substance

**Tableau 1 : Identité de la substance**

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE	
<b>Numéros CAS</b>	90-43-7
<b>Numéro CE (EINECS)</b>	201-993-5
<b>Noms</b>	2-phenylphenol biphenyl-2-ol; 2-hydroxybiphenyl;
<b>Synonymes<sup>2</sup></b>	o-phénylphénol (1,1'-biphényle)-2-ol 2-hydroxydiphényle o-hydroxydiphényle 2-Biphenylol ortho-Biphenylol ortho-diphenylol ortho-hydroxybiphenyl 2-hydroxybiphenyl 2-hydroxy-1,1'-biphenyl ortho-hydroxydiphenyl 2-hydroxydiphenyl
<b>Famille chimique</b>	Phénols
<b>Formule brute</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O
<b>Formule semi-développée</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH
	

<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> Les terminologies anglo-saxonne et française des synonymes ont été utilisées

## 2.2 Propriétés physico-chimiques de l'o-phénylphénol

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de l'o-phénylphénol

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources <sup>3</sup>
Forme physique (à T° ambiante)	Solide sous forme de cristaux, flocons, blanc ou rose à odeur caractéristique	Donnée expérimentale	[1] [2] [3] [4]
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	170,21	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [5] [6]
Point d'ébullition (°C)	286 à 1013 hPa	Données expérimentales	[1] [2] [4] [7] [8]
Point de fusion (°C)	59	Données expérimentales	[1] [8]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non précisé	Non précisé	
Point éclair coupelle fermée (°C)	124	Non précisé	[2]
	138	Non précisé	[5] [7]
Limite inférieure d'explosivité (LIE)	1,40%	Non précisé	[7]
Limite supérieure d'explosivité (LSE)	9,5%	Non précisé	[7]
Pression de vapeur (Pa)	100 à 133 à 100°C	Non précisé	[1]
	2700 à 163°C	Non précisé	[2]
	0,07 à 20°C	Non précisé	[7]
	0,23 à 0.27 25°C	Non précisé	[6] [4]
Densité vapeur	Non précisé		
Densité liquide	1,2 à 1,6	Non Précisé	[1] [2] [7]
Facteur de conversion	1 mg.m <sup>-3</sup> = 6,96 ppm	Non précisé	[1]
Solubilité dans l'eau (g.L <sup>-1</sup> )	0,7 à 25°C	Données expérimentales	[1] [4] [8]
Log Kow	3,3	Données modélisées	[4]

3

[1] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 73. Ortho-phenylphenol and its sodium salt. World health organization, international agency for research on cancer. p 451-480. 1999.

[2] O-phénylphéol. IPCS Inchem. Date de consultation: 6 octobre 2010. <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0669.htm>

[3] The Merck Index fourteenth edition. O-phénylphénol. The Merck Research Laboratories. 2006. p1259

[4] Reregistration Eligibility Decision for 2-phenylphenol and Salts. Environmental Protection Agency (US). Juillet 2006.

[5] Dictionary of Industrial Chemicals second edition. O-phénylphénol. Robert D. Ashford. Wavelength Publication Ltd. 2001. p 866

[6] Ortho-phenylphenol and sodium ortho phenylphenate (SOPP) risk characterization document dietary exposure. Health Assessment Section. Medical Toxicology Branch. Department of Pesticide Regulation. California Environmental Protection Agency. Avril 2007.

[7] IUCLID Dataset, biphenyl-2-ol. OECD SIDS, European Chemicals bureau. Février 2000.

[8] 2-Phenylphenol and Sodium orthophenylphenoxide. ChemIDplus Lite. United States National Library of Medicine. Date de consultation : 7 octobre 2010. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Sources <sup>3</sup>
	3,09	Données expérimentales	[8]
Koc (L.kg <sup>-1</sup> )	102,7-102,97	Non précisé	[6]

L'OPP n'est pas soluble dans l'eau.

## 2.3 Synthèse de l'o-phénylphénol

Il existe plusieurs procédés pour synthétiser l'o-phénylphénol. Une voie de synthèse possible consiste à produire de l'OPP à partir du cyclohexanone et en présence d'un catalyseur (Chun\* et Chunxu L, 2001).

Cependant, il est le plus souvent synthétisé à partir d'une réaction entre le chlorobenzène et de la soude caustique à des températures et pressions élevées (Dow\* 2008l).

L'o-phénylphénol possède des sels associés : l'o-phénylphénate de sodium et l'o-phénylphénate de sodium tétrahydraté, de formules brutes respectivement C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NaO et C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NaO (4H<sub>2</sub>O) (2008a; 1999b). L'o-phénylphénate de sodium est produit par une réaction contrôlée entre l'OPP et la soude caustique (Dow\* 2008k). Contrairement à l'OPP, ce sel n'est pas volatil et est plus soluble dans l'eau (2009; Dow\* 2008j).

### 3. Réglementation

L'o-phénylphénol est concerné par :

- la directive 67/548/CEE et règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP ;
- la réglementation REACH ;
- la directive biocides ;
- la réglementation relative aux détergents ;
- la réglementation relative aux produits phytosanitaires ;
- la réglementation relative aux cosmétiques.

Ces réglementations sont détaillées dans la partie ci dessous.

- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

L'o-phénylphénol entre dans le champ de la directive 67/548/CEE du Conseil 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. Il figure dans l'Annexe I de la directive qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres.

Dans le cadre de la mise en place du Système global harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figurait dans l'annexe I de la Directive 67/548/EEC figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

**Tableau 3 : Classification et limites de concentration de l'o-phénylphénol (n°CAS : 90-43-7) selon le règlement (CE) n°1272/2008 et la directive 67/548/CEE**

	Classification	Limites de concentrations spécifiques	Symboles de danger
règlement (CE) n°1272/2008	H319 H335 H315 H400	-	 GHS07  GHS09
directive 67/548/CEE	Xi; R36/37/38 N; R50	-	

- 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.

L'o-phénylphénol entre dans le champ du règlement (CE) n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (ECHA 2007).

L'o-phénylphénol fait partie des substances enregistrée avant le 1<sup>er</sup> décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH en tant qu'intermédiaire isolé transporté (transféré entre des sites dans des conditions contrôlées). Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour l'o-phénylphénol sont disponibles sur le site de l'ECHA (2011a) après suppression des renseignements confidentiels.

**Le règlement (UE) n°528/2012 du parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides** Dans le cadre de l'évaluation des substances biocides définie par le règlement n°528/2012, l'OPP doit faire l'objet d'une évaluation pour certains usages du groupe 1 (Désinfectants et produits biocides généraux) et du groupe 2 (Produits de protection).

**Tableau 4 : Types de produits pour lesquels l'usage de l'o-phénylphénol doit être évalué dans le cadre du règlement (UE) n°528/2012.**

Groupe		Types de produits
<b>Groupe 1</b> Désinfectants et produits biocides généraux	TP1	Produits biocides destinés à l'hygiène humaine
	TP2	Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides
	TP3	Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire
	TP4	Désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux
<b>Groupe 2</b> Produits de protection	TP6	Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs
	TP7	Produits de protection pour les pellicules
	TP9	Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés
	TP10	Protection des ouvrages de maçonnerie
	TP 13	Produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux

Ces usages sont détaillés en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

- Règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents

En tant qu'agent conservateur utilisé dans les détergents, l'o-phénylphénol entre dans le champ du règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents.

Certaines dispositions réglementaires relatives aux règles d'étiquetage des détergents sont applicables à l'o-phénylphénol. Le règlement (CE) n° 907/2006 de la Commission modifiant le règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil relatif aux détergents. précise notamment que lorsque des agents conservateurs sont contenus dans les détergents, ils doivent être mentionnés sur l'étiquette du produit quelle que soit leur concentration, en utilisant autant que possible la nomenclature commune établie en vertu de l'article 8 de la directive 76/768/CEE du

Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques.

- Directive 91/414/CEE du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques abrogée par le règlement (CE) n° 1107/2009 du 21 octobre 2009

L'OPP ainsi que ses sels ont été inclus en tant que substances actives à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, par la directive 2009/160/UE de la Commission avec la disposition spécifique que les États membres ne peuvent autoriser les utilisations qu'en intérieur comme fongicide en post-récolte par pulvérisation en rideau en cabine fermée. La directive 2010/81/UE étend l'utilisation de ces substances. En conséquence, l'utilisation de l'o-phénylphénol n'est plus limitée aux cabines fermées, comme prévu par la directive 91/414/CEE, telle que modifiée par la directive 2009/160/UE.

A noter que si l'OPP et ses sels sont inclus dans l'annexe I de la directive 91/414/CE, ces substances ont une autorisation nationale uniquement à Chypre et en Espagne.

L'orthophénylphénol (E 231) et l'orthophénylphénate de sodium (E 232) relèvent également du règlement (CE) n° 396/2005 relatif aux limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE. L'o-phénylphénol dispose d'une limite maximale pour les résidus (LMR) (règlement (UE) n°304/2010 ; règlement (CE) n° 396/2005)

- Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

L' o-phénylphénol figure dans l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009 qui liste les agents conservateurs admis dans les produits cosmétiques ainsi que leurs limites maximales de concentration. Ces limites maximales sont présentées dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Concentration maximale d'o-phénylphénol autorisée dans les cosmétiques selon le règlement (CE) n°1223/2009**

SUBSTANCE	CONCENTRATION MAXIMALE autorisée	LIMITATIONS ET EXIGENCES	CONDITIONS D'EMPLOI et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
o-phénylphénol (et ses sels)	0,2% (Exprimé en phénol)	-	-

L'OPP est classé en tant que perturbateur endocrinien de catégorie 2 selon les données européennes du BKH et du DHI (CE, 2002a ; DHI, 2007). Selon l'annexe 12 du rapport BKH, l'OPP a été classé PE de catégorie 2 sur la base d'une étude *in vitro* (effet rapporté : induction de la vitellogénine) (Petit *et al.*, 1997). Une réponse positive est également observée après un test E-Screen réalisé sur des cellules de mammifères.

## 4. Valeurs toxicologiques de référence existantes

Le Tableau 6 présente les VTR par ingestion pour une exposition chronique à l'OPP. Aucune VTR n'a été recensée pour les autres voies.

**Tableau 6 : VTR chronique par ingestion d'OPP**

Organisme	VTR	Description étude clef	Effet retenu	Dose critique (BMD/NOAEL/LOAEL) (mg/kg pc/j)	Méthode de construction FI
FAO/OMS 1999	DJA=0,4 mg/kg pc/j  (VTR à seuil)	Étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse chez le rat Fisher 344 exposé par voie orale (dans la nourriture) à l'OPP pendant 104 semaines. (Wale et Christenson, 1996)  <b>Doses</b> - Mâles (0, 800, 4000 et 8000 ppm) - Femelles 0, 800, 4000 et 10000 ppm  <b>Effets :</b> -↘ du poids corporel à partir de 4000 ppm (mâles et femelles).	- ↘gain de poids corporel et hyperplasie de la vessie chez le mâle -tumeurs de la vessie (↗cellules de carcinomes transitionnels chez les mâles à partir de 4000 ppm. L'augmentation devient statistiquement significative à 8000 ppm)	NOAEL = 39 mg/kg pc/j (correspond à 800 ppm)	NOAEL/FI (à seuil) FI : 100
US EPA (2006b)	RfD : 0,39 mg/kg pc/j	-↘ du gain de poids corporel à la plus forte dose (de 5 % à la dose de 4000 ppm, de 11 % chez les mâles à 8000 ppm et chez les femelles à 10 000 ppm) - hyperplasie de la vessie chez les mâles exposés à	↘ du poids corporel, ↘ du gain de poids corporel, ↘ de la prise de nourriture et de l'efficacité alimentaire, ↗ signes cliniques de toxicité et lésions macroscopiques.	NOAEL = 39 mg/kg pc/j	NOAEL/FI FI =100 (10 variabilité inter-espèces et variabilité intra-espèces de 10)

Cal EPA 2007	ERU (potency slope) = 0,0024 (mg/kg pc/j) <sup>-1</sup> (VTR sans seuil)	la dose de 8000 ppm (avec ↗ congestion, hémorragie, minéralisation et nécrose) - ↗ des kystes rénaux (mâles et femelles exposés à la plus forte dose)	↗ de l'incidence de papillomes et ↗ des cellules de carcinomes transitionnels de la vessie chez le rat	ED <sub>10</sub> = 222,8 mg/kg pc/j LED <sub>10</sub> = 185,2 mg/kg pc/j	Slope factor (sans seuil)
EFSA 2008	DJA=0,4 mg/kg pc/j (VTR à seuil)	-hyperplasie du rein (accompagné d'une ↗ des infarctus, inflammation aiguë et minéralisation du rein) à la dose de 10000 ppm chez les femelles -↗ cellules de carcinomes transitionnels, de papillomes de la vessie ou de papillomes combinés à des cellules de carcinomes transitionnels de la vessie à 8000 ppm chez les mâles	Augmentation de l'incidence des papillomes et des cellules de carcinomes transitionnels de la vessie	NOAEL = 39 mg/kg pc/j (800 ppm)	NOAEL/FI (à seuil) 100 <sup>5</sup>

Dans l'évaluation de la Cal EPA de 2007 l'approche retenue consiste à calculer des marges d'exposition pour évaluer les risques liés à des expositions chroniques via l'alimentation chez l'homme. Le calcul de ces marges d'exposition s'appuie sur l'étude de Whale et Christenson (1996). La Cal EPA propose un NOEL de : 39 mg/kg pc/j. et un LOEL de 200 mg/kg pc/j (effets : augmentation de l'incidence des hyperplasies de la vessie chez le mâle), diminution de la concentration des protéines urinaires, de la densité des urines et augmentation du paramètre BUN (azote uréique du sang) chez les mâles et femelles.

<sup>4</sup> Un facteur d'ajustement sur le ratio du poids corporel a été effectué pour extrapolation homme-animal :  $[PC_H/PC_A]^{0,25} = (70\text{kg}/0,35\text{kg})^{0,25} = 3,76$

<sup>5</sup> Justification : observation des tumeurs uniquement aux fortes doses et marge de sécurité importante même en utilisant un facteur d'incertitude de 100. Il est à noter que la justification de ce facteur de sécurité n'est pas indiquée dans le document de l'EFSA (EFSA 2008)

## 5. Evaluations européennes ou internationales

Plusieurs documents publiés sur l'OPP par des instances d'expertises internationales ont été recensés dans la littérature. Ces données ont été complétées par une recherche bibliographique complémentaire dans le but d'identifier des études récentes. Aucune étude récente relative aux effets de l'OPP sur la reproduction et le développement n'a été mise en évidence. En ce qui concerne les effets de perturbations endocriniennes, les études récentes identifiées dans la littérature concernent l'interaction de la substance avec les récepteurs hormonaux.

### **FAO/OMS (1999): Pesticide residues in food. Toxicological evaluation. 2-Phenylphenol and its sodium salt**

Le panel d'experts réunis sous l'égide de la FAO/OMS a proposé une **DJA** de 0,4 mg/kg pc/j sur la base d'un NOAEL de 39 mg/kg pc/j pour les effets sur le gain de poids corporel (diminution), l'hyperplasie et les effets cancérogènes sur la vessie chez le rat mâle. Ce NOAEL a été identifié dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse chez le rat Fisher 344 de Whale et Christensen, 1996 (rapport non publié, d'après FAO/OMS 1999). Selon la FAO/OMS, dans cette étude des rats Fisher 344 (70-75 animaux/sexe/groupe) ont été exposés par voie orale (administration dans la nourriture) pendant 104 semaines à des doses de 0, 800, 4000 et 8000/10000 ppm (soit 0, 39, 200 et 400 mg/kg pc/j chez les mâles et à 0, 49, 240 et 650 mg/kg pc/j chez les femelles). Cinquante deux semaines après le début de l'étude, des rats ont été sacrifiés et examinés dans chaque groupe de doses. D'après le FAO/OMS, les effets observés sont :

- diminution du gain de poids corporel de 5% à la dose de 4000 ppm (mâles et femelles) et de 11 % à la plus forte dose (8000 ppm chez les mâles et 10000 ppm chez les femelles) ;
- augmentation de l'incidence d'urines ayant une couleur anormale, « urine stains » and « red stains » chez les mâles exposés à 8000 ppm. A partir de 4000 ppm, « brown stains » chez les femelles (observations issues des examens cliniques et macroscopiques) ;
- présence de sang dans les urines chez les mâles exposés à la dose de 8000 ppm ;
- faible augmentation du taux de mortalité chez les mâles exposés à la dose de 8000 ppm ;
- augmentation de l'incidence des masses de la vessie chez les mâles exposés à 4000 ou 8000 ppm; augmentation de l'incidence des « pitted zones » et texture anormale des reins chez les femelles exposées à la dose de 10 000 ppm ;
- hyperplasie et présence de cellules de carcinomes transitionnels de la vessie chez les mâles exposés à des doses de 4000 et 8000 ppm. L'augmentation devient statistiquement significative à la dose de 8000 ppm (à la limite de la significativité à 4000 ppm).

Le FAO/OMS indique que les données disponibles concernant la toxicologie du sel de sodium du 2-phenylphénol n'ont pas été utilisées pour déterminer la DJA car il se dissocie rapidement en OPP.

### **CIRC (1999): ortho-Phenylphenol and its sodium salt (Monograph)**

En 1999, le CIRC a publié une monographie sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'Homme liés à l'OPP. Le rapport conclut que l'OPP ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'Homme (Groupe 3).

En revanche son sel de sodium (S-OPP) est classé dans le groupe 2B «cancérogène possible pour l'Homme ». Les données issues de l'expérimentation animale permettent de conclure à la cancérogénicité de cette substance.

### Commission Européenne (2002b): Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions

Suite à la demande de la Commission européenne, le WRc-NSF a évalué en 2002 l'OPP dans le cadre de la stratégie communautaire relative aux perturbateurs endocriniens (action à court terme préconisée par la stratégie communautaire : évaluation approfondie afin de déterminer le rôle de cette substance dans la perturbation endocrinienne).

Les conclusions du rapport de la Commission européenne indiquent que sur la base des études expérimentales chez l'animal (études *in vivo* sur mammifères), l'OPP ne provoque pas d'effets néfastes sur la reproduction et le développement. Les principaux effets toxiques observés sont des effets systémiques. Le plus faible NOEL identifié à partir des études *in vivo* s'élève à 250 mg/kg pc/j (Zablony *et al.*, 1999 ; étude non publiée) pour des effets toxiques pour le développement.

Le rapport de la Commission souligne les incertitudes d'ordre mécanistique. En effet, les études disponibles ne permettent pas de mettre en évidence des modifications mesurables de la fonction hormonale telles que des modifications du taux des hormones (CE, 2002b).

### US EPA (2006a): Toxicology Disciplinary Chapter for the Re-Registration Eligibility Decision for 2-phenylphenol and salts (Orthophenylphenol or OPP)

L'US EPA a réévalué l'homologation de toutes les utilisations de l'OPP.

**Tableau 7 : Effets critiques et doses retenus par l'US EPA pour évaluer les risques sanitaires liés à une exposition à l'OPP**

Exposition	Etude	Dose retenue	Effet pris en compte	Commentaires
Aiguë via l'alimentation (population générale et femmes de 13-49 ans)	Aucun « endpoint » approprié n'a été identifié pour représenter les effets suite à une exposition d'une dose unique d'OPP.			
Chronique via l'alimentation (tous les groupes de la population)	Whale and Christenson, 1996 (rat Fisher)	NOAEL : 39 mg/kg pc/j (LOAEL : 200 mg/kg pc/j)	↘ du poids corporel, ↘ du gain de poids corporel, ↘ de la prise de nourriture et de l'efficacité alimentaire, ↗ signes cliniques de toxicité et lésions macroscopiques.	FI =100 (10 variabilité inter-espèces et variabilité intra-espèces de 10) RfD : 0,39 mg/kg pc/j
Inhalation Intermédiaire et chronique				Marge d'exposition (FI : -100 (10 variabilité inter-espèces et variabilité intra-espèces de 10) -facteur supplémentaire de 10 extrapolation voie à voie
Cancer	Pas nécessaire de quantifier risques cancérogènes			

L'US EPA a également considéré l'exposition par voie cutanée (en adoptant une approche consistant à calculer des marges d'exposition).

Selon l'US EPA, le NOAEL de 39 mg/kg pc/j sélectionné pour construire la VTR à seuil (RfD ; exposition chronique) permet de protéger contre les événements précurseurs conduisant au développement de tumeurs de la vessie qui surviennent à des doses supérieures à 200 mg/kg pc/j.

Concernant l'évaluation des effets de l'OPP sur la reproduction et le développement, les études sur le développement retenues par l'EPA montrent que les doses induisant des effets toxiques pour le développement sont supérieures aux doses provoquant une toxicité maternelle.

L'US EPA a retenu une étude sur deux générations pour évaluer les effets reprotoxiques de l'OPP. Cette étude ne met en évidence aucun effet toxique sur les paramètres de la reproduction évalués.

### Cal EPA (2007): Ortho-Phenylphenol (OPP) and sodium ortho-phenylphenate (SOPP) risk characterization document dietary exposure

La Cal EPA a évalué les risques sanitaires liés à la présence de résidus d'OPP dans l'alimentation. Deux approches ont été adoptées :

- le calcul de marges d'exposition pour des expositions aiguës et chroniques,
- la construction d'une VTR sans seuil pour des expositions vie entière.

**Tableau 8 : Effets critiques et doses retenus par la Cal EPA pour évaluer les risques liés à la présence de résidus d'OPP dans les aliments**

Exposition	Population	Etude	Dose retenue	Effet pris en compte	Commentaires
Aiguë	Femmes en âges de procréer	Zablotny et al., 1991b (lapin)	NOEL : 25 mg/kg pc/j (LOEL : 100 mg/kg pc/j)	↗ résorptions fœtales (observé à 100 et 250 mg/kg pc/j)	Marge d'exposition
	Population générale (nourrissons, enfants et hommes adultes)	Kaneda et al., 1978 (rat Wistar)	NOEL : 150 mg/kg pc/j (LOEL : 300 mg/kg pc/j)	↗ Ataxie et ↘ gain de poids corporel (observées à partir de 300 mg/kg pc/j)	Marge d'exposition
Chronique	Hommes	Whale and Christenson, 1996 (rat Fisher)	NOEL : 39 mg/kg pc/j (LOEL : 200 mg/kg pc/j)	↗ Hyperplasie de la vessie (mâle), ↘ concentration des protéines urinaires, ↘ de la densité des urines et ↗ BUN (azote uréique du sang) (mâle et femelle)	Marge d'exposition
	Femmes	Whale and Christenson, 1996 (rat Fisher)	ENEL <sup>6</sup> : 4,9 mg/kg pc/j (NOEL : 49 mg/kg pc/j)	↗ dégénérescence et fibrose cardiaque (femelle)	Marge d'exposition
Cancer (Vie entière)		Whale and Christenson, 1996 (rat Fisher)	ED <sub>10</sub> = 222,8 mg/kg pc/j LED <sub>10</sub> = 185,2 mg/kg pc/j	↗ tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes)	Slope Factor : 0,002 (mg/kg pc/j) <sup>-1</sup>

La Cal EPA conclut que cette évaluation ne met en évidence aucun effet sanitaire (chronique ou aigu) significatif lié à la présence d'OPP et de SOPP dans les aliments (pour des contaminations dans les aliments respectant les quantités maximales de résidus autorisés).

<sup>6</sup> Estimated No-Observed-Effect Level

**Santé Canada (2008): Projet de décision de réévaluation 2-Phénylphénol et ses sels**

L'OPP a été réévalué dans le cadre du programme de réévaluation des matières actives par l'agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Santé Canada a fondé son projet de décision de réévaluation canadien sur les évaluations de risques pour la santé et l'environnement de l'EPA. Selon le projet de décision canadien, les conclusions de l'EPA concernant l'OPP et ses sels sont les suivantes : « leurs utilisations comme produits antiparasitaires n'entraînent pas d'effet néfaste inacceptable pour la santé humaine à condition que les mesures de réduction des risques recommandées dans le *Registration Eligibility Decision* soient mises en œuvre (US EPA, 2006b). Dans ce document l'EPA a classé l'OPP et ses sels comme étant susceptibles d'être cancérigènes pour l'homme ». L'agence canadienne conclut que l'homologation de l'OPP et de ses sels peut être maintenue sous réserve que les mesures de réduction des risques pour la santé soient mises en œuvre (notamment des modifications de l'étiquetage des produits contenant l'OPP ou un de ses sels).

**EFSA (2008): Conclusion on pesticides peer review regarding the risk assessment of the active substance 2-phenylphenol**

Dans le cadre de la 4<sup>ème</sup> phase du programme de travail visé à l'article 8, paragraphe 2 de la directive 91/44/CEE<sup>7</sup>, l'Espagne a été désigné comme Etat membre rapporteur pour l'évaluation de l'OPP comme substance active. Le dossier (« Draft Assessment Report») a été soumis à l'EFSA (mandaté par la Commission européenne) qui a publié en 2008 ses conclusions sous la forme d'un rapport.

Le panel de l'EFSA propose de classer l'OPP parmi les substances préoccupantes pour l'Homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation suffisante (phrase de risque R40, catégorie 3).

Concernant les effets sur la reproduction et le développement, selon l'EFSA, l'OPP ne modifie pas les paramètres de la reproduction dans deux études<sup>8</sup> multigénérationnelles conduites chez le rat. Un NOAEL global pour la toxicité maternelle et pour le développement a été établi à 100 mg/kg pc/j. Concernant les effets reprotoxiques, un NOAEL à 500 mg/kg pc/j a été identifié.

Les NOAELs jugés pertinents pour la toxicité pour le développement par l'EFSA sont :

- Chez le rat (étude sur le développement) : NOAEL pour la toxicité maternelle et les effets toxiques pour le développement = 150 mg/kg pc/j
- Chez le lapin : NOAEL maternelle = 100 mg/kg pc/j et NOAEL développement = 250 mg/kg pc/j

L'EFSA propose une DJA de 0,4 mg/kg pc/j (2008) fondée sur l'analyse d'une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse de 104 semaines chez le rat Wistar F344 exposé par voie orale (étude de Whale et Christenson (1996) non citée dans le document de l'EFSA). Un NOAEL de 39 mg/kg pc/j a été retenu pour la toxicité systémique (effets sur les reins et la vessie) et les effets cancérigènes (augmentation de l'incidence des papillomes, cellules de carcinomes transitionnels et/ou papillomes combinés aux cellules de carcinomes transitionnels dans la vessie). La DJA est obtenue en appliquant un facteur d'incertitude de 100 à cette dose.

---

<sup>7</sup> Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et notamment son article 8, paragraphe 2, deuxième alinéa

<sup>8</sup> Les références des études citées ne sont pas mentionnées dans le rapport de l'EFSA.

## 6. Toxicocinétique

### 6.1 Absorption

#### Par voie orale

Chez les rongeurs (souris et rat), l'OPP est absorbé rapidement et largement après une administration par voie orale (absorption comprise entre 95-100 % de la dose administrée selon la FAO) (FAO/OMS, 1999). Cependant, les doses d'exposition ne sont pas précisées dans le rapport. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs études (Cal EPA, 2007). Plus spécifiquement, en 1983 Reitz *et al.*, ont montré que suite à l'administration d'une dose unique par gavage de 500 mg d'OPP radiomarqué /kg pc chez des rats mâles F344, plus de 90-95 % de la dose administrée était mesurée dans les urines après 24 heures. Dans une étude similaire, les résultats de Sato *et al.*(1988), ont mis en évidence un pourcentage élevé compris entre 82 et 98 % après l'administration par gavage d'une dose unique de 160 mg/kg pc chez des rats F344 (FAO/WHO, 1999). L'équipe de Bartels *et al.* (1998) a administré par voie orale une dose unique de 15 ou 800 mg d'OPP radiomarqués (<sup>14</sup>C) à 99.5% pure/kg chez 10 souris B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> mâles et 20 rats F344 (mâles et femelles). Ils ont noté qu'après 48 heures, respectivement 84% et 98% de la radioactivité étaient retrouvées dans les urines chez les souris. De façon similaire, 89% et 86% des doses d'OPP radiomarqué administrées aux rats étaient présents dans les urines 24 heures après l'exposition (Bartels *et al.*, 1998).

#### Par voie cutanée

Les travaux de l'équipe de Selim *et al.*, (1996) sur l'absorption cutanée de l'OPP chez l'Homme (Selim *et al.*, 1996 d'après Cal EPA 2007 et FAO/OMS, 1999) ont fait l'objet de deux publications (Bartels *et al.*, 1998 et Timchalk *et al.*, 1998).

Six volontaires (hommes) ont été exposés au niveau de l'avant-bras à 6 µg d'OPP radiomarqué /kg pc pendant 8h. Le pic plasmatique est atteint 24h après l'application. Cinq jours après l'administration, environ 43% de la dose administrée est excrétée dans les urines (Bartels *et al.*, 1998). En utilisant un modèle de pharmacocinétique à un compartiment (plasma), Timchalk *et al.*, ont estimé que 43% de la dose appliquée est absorbée et éliminée dans les urines ( $t_{1/2}$  plasmatique: 10h) ( $t_{1/2}$  élimination de 0,8h).

Une autre étude chez l'Homme décrit les effets de l'OPP chez des volontaires exposés par voie cutanée à environ 153 µg d'OPP/kg<sup>9</sup> et par voie intraveineuse (31 µg d'OPP/kg) (Cnubben *et al.*, 2002). A noter, que contrairement à d'autres études sur la toxicocinétique, l'OPP administré aux volontaires n'était pas radiomarqué. L'excrétion urinaire de l'OPP 48h post exposition représentait 15% et 61% de la dose administrée par voie cutanée et par voie intraveineuse respectivement. Les auteurs ont rapporté des valeurs de flux de pénétration cutanée de 11,0 µg/cm<sup>2</sup>/h (±4,11) et de coefficient de perméabilité (Kp) de 0,0158 cm/h (±0,0059) à partir des concentrations d'OPP plasmatique mesurées à différents temps et obtenues suite aux expositions pour les deux voies d'administration.

<sup>9</sup> Calcul de la dose administrée : poids corporel moyen des volontaires (d'après l'étude, il se situe entre 68 et 88kg ; la poids de 78 kg est retenu pour le calcul)

$(40\text{mg/ml} \times 0,3\text{ml})/78\text{kg} = 0,153 \text{ mg/kg}$

## Par inhalation

D'après la publication de Stouten (1998), aucune donnée sur l'absorption par inhalation de l'OPP n'a été trouvée dans la littérature. Cependant, une absorption par voie respiratoire ne peut être écartée car une étude conduite chez la souris montre que l'OPP peut être absorbé via le tractus respiratoire (US EPA, 1984).

## 6.2 Distribution

Une fois absorbé, l'OPP est rapidement distribué (CE, 2002b). Une seule étude est disponible sur la distribution de l'OPP dans les tissus chez des rats F344 mâles. Dans cette étude, Sato *et al.* (1988) ont administré à des rats, une dose unique par gavage équimolaire d'OPP et de son sel de sodium (SOPP) radiomarqué. La quantité d'OPP ou de SOPP radiomarqué retrouvée dans les tissus examinés (tissu adipeux, intestin, foie, reins, sang, vessie, estomac et cerveau) représente moins de 8% de la dose administrée 24 heures après l'administration et moins de 1%, 7 jours plus tard. Ces données suggèrent que l'accumulation de l'OPP, du SOPP et de leurs métabolites dans les tissus chez le rat est faible (Sato *et al.*, 1988 d'après Cal EPA, 2007).

## 6.3 Métabolisme

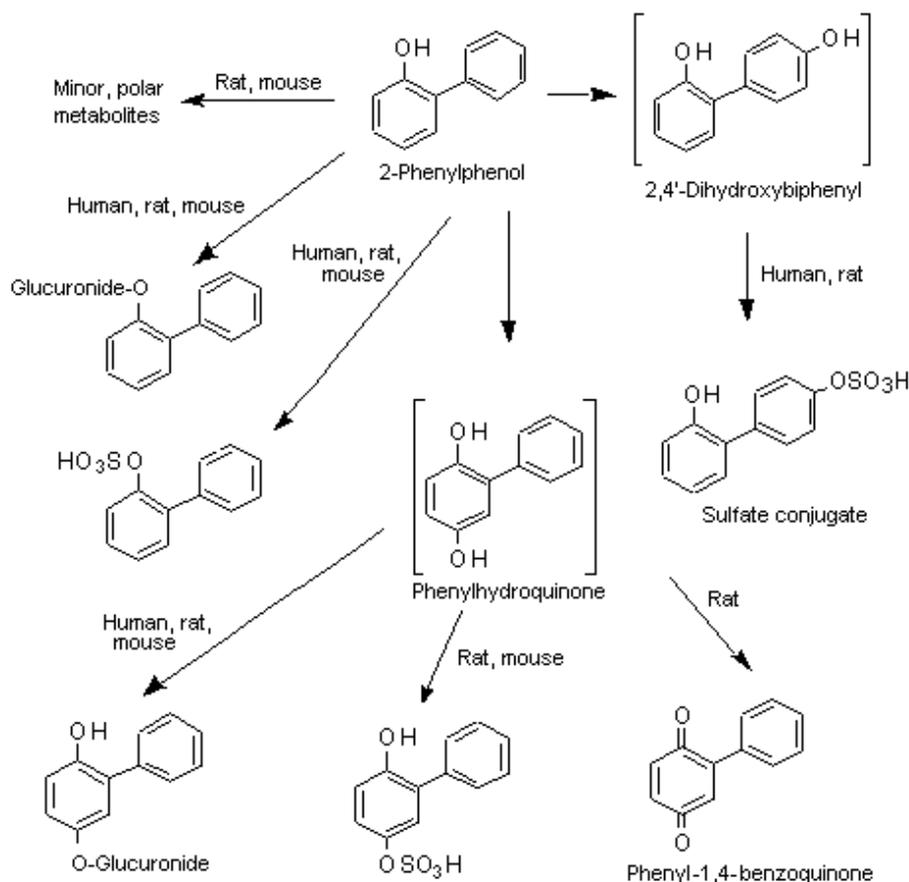
Les profils métaboliques de l'OPP sont comparables pour plusieurs espèces (rat, souris et Homme) quelle que soit la dose d'exposition. Les voies métaboliques majoritaires sont la conjugaison et/ou l'hydroxylation (en position 5 du cycle phénolique) (CE, 2002b).

Chez plusieurs espèces (rats, souris, Homme), les deux métabolites majoritaires sont l'OPP-glucuronide et l'OPP-sulfate. L'OPP peut être métabolisé par les cytochromes P450 pour former la phenylhydroquinone (PHQ) et la 2,4 dihydroxybiphenyl (2,4-DHB). Ces métabolites hydroxylés sont convertis par conjugaison en dérivés sulfates et glucuronides (Cal EPA, 2007).

Chez des souris mâles exposés à 15 mg/kg pc d'OPP, des rats mâles à 28 mg/kg pc et des volontaires à 0,006 mg/kg pc d'OPP par application cutanée, l'OPP sulfate représente respectivement 57%, 82% et 69 % de la radioactivité urinaire. L'OPP glucuroné est présent chez les trois espèces (chez la souris, le rat et l'Homme) et représente respectivement 29%, 7% et 4 % des métabolites urinaires dans les groupes exposés à de faibles doses. Les 2-phenylhydroquinone-conjugués (PHQ-conjugués) représentent 12%, 5% et 15 % de la dose administrée respectivement chez la souris, le rat et l'Homme. La présence de PHQ libre ou de 2-phényl-1,4-benzoquinone (PBQ) libre n'a pas été relevée (Bartels *et al.*, 1998). Ainsi, la sulfatation constitue la voie métabolique majoritaire aux faibles doses chez les trois espèces étudiées (le rat, la souris et l'Homme) (Bartels *et al.*, 1998).

Le document de la Cal EPA, précise que dans les études expérimentales à doses répétées chez le rat, la sulfatation de l'OPP et du PHQ est la voie métabolique majeure aux faibles doses alors qu'aux fortes doses il s'agit de la glucuronidation. Ainsi, la formation de PHQ non conjugué présente une cinétique linéaire dose-dépendante (Cal EPA 2007). Les métabolites urinaires identifiés chez les rats et les souris sont également retrouvés à partir des études *in vivo* chez les chiens et chats. Toutefois chez le chat le métabolite majeur identifié est l'OPP (non transformé) alors que chez le chien, il s'agit d'OPP conjugué (sulfate ou glucuronide) (Cal EPA 2007).

Plusieurs études *in vitro* ont identifié de nombreux métabolites. Ces études montrent que l'OPP est transformé dans les microsomes ou les hépatocytes de rat *via* différentes voies métaboliques impliquant les phases I et II : l'oxydation, le recyclage redox, la sulfatation, la glucuronidation, et l'adduction à des macromolécules. Les métabolites produits sont la PHQ, la PBQ, l'OPP-glucuronide et l'OPP-sulfate, la PHQ-glucuronide, la PHQ glutathion et les anions superoxydes. Le PHQ peut être transformé en PBQ via une voie métabolique extra hépatique (prostaglandine H-Synthase) ou par autooxydation non enzymatique. Les enzymes hépatiques humaines catalysent la sulfatation ou l'oxydation de l'OPP *in vitro* (Cal EPA 2007).



**Figure 1 : Voies métabolique de l'OPP chez le rat, la souris et l'Homme (Cal EPA, 2007)**

## 6.4 Elimination

L'excrétion de l'OPP est rapide chez la souris et le rat après une exposition par voie orale. Les doses administrées sont excrétées au bout de 48 heures. La principale voie d'élimination est la voie urinaire (jusqu'à 90 % des doses administrées). Seules de faibles quantités sont excrétées via les fèces.

Chez le rat, l'OPP peut également être excrété dans la bile. Chez des rats F344 après administration par voie orale de SOPP radiomarqué (<sup>14</sup>C), 26% de la dose est excrétée dans la bile *versus* 4% dans les fèces. Les auteurs de cette étude suggèrent l'existence d'un cycle entérohépatique (avec une réabsorption intestinale de l'OPP). (Sato *et al.*, 1988 d'après Cal EPA, 2007).

D'après le rapport de la Commission européenne, la demi-vie d'élimination de l'OPP chez l'Homme est de 0,8 heures. En raison de son excrétion rapide chez l'Homme, la bioaccumulation de l'OPP dans l'organisme n'est pas attendue (CE, 2002b).

## 7. Effets sur la toxicité de la reproduction et/ou effets de perturbation endocrinienne

### 7.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

#### 7.1.1 Données animales

##### Effets sur la fertilité et la reproduction

Dans une première étude (non publiée), Eigenberg (1990) a étudié les effets de l'OPP sur le système reproducteur chez des rats exposés par voie orale (15 semaines avant l'accouplement jusqu'au sevrage des petits). Selon la DPR (Department of Pesticide Regulation de la Cal EPA), cette étude n'a pas été conduite selon les « guidelines FIFRA ».

Par conséquent, la même équipe a conduit une seconde **étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations** (Eigenberg et Lake 1995). Ce rapport a été évalué lors de travaux européens et américains (CE, 2002b, US EPA, 2006a). Seul un résumé de cette étude est disponible. Des rats Sprague-Dawley (30 animaux/sexe/dose) ont été exposés par voie orale (incorporation dans la nourriture) à des doses de 0, 20, 100 et 500 mg/kg pc/j d'OPP. Les animaux ont reçu le traitement 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement, la gestation et la lactation. Les petits ont également été exposés après le sevrage (l'exposition a été maintenue sur 2 générations). A noter que plusieurs paramètres n'ont pas été évalués dans cette étude (sperme, corps jaune, sites d'implantations dans l'utérus, poids de certains organes de la reproduction)

Les effets observés suite à l'exposition à 500 mg d'OPP /kg pc/j (dose maximale testée) sont :

- une diminution du poids corporel (statistiquement significative) comprise entre 5 et 21% (par rapport aux témoins) chez les animaux parents des générations F0 et F1 (mâles et femelles) pendant la période qui précède l'accouplement, pendant la gravidité (7-8%) et la lactation
- une diminution du poids corporel final comprise entre 8 et 11% (chez les animaux parents des générations F0 et F1)
- une diminution du poids corporel, (statistiquement significative) chez les descendants de la génération F1 à PND21. Une diminution (statistiquement significative) (d'environ 7%) est observée plus tôt (PND14) chez les descendants de la génération F2. Cette diminution est confirmée à PND21.
- une augmentation statistiquement significative (3 à 12% par rapport aux contrôles) de la prise alimentaire chez les femelles des générations F0 et F1 pendant la période de lactation
- la présence de calculs urinaires chez les mâles de la génération F1
- des lésions histologiques chez les mâles des générations F0 et F1 :
  - reins : débris au niveau du bassinet et inflammation chronique
  - vessie : hyperplasie des cellules transitionnelles, calculs et inflammation chronique
  - uretère : dilatation et hyperplasie
- coloration des urines (signe clinique de toxicité) chez les mâles des générations F1 et F0.

Un mâle (F0) exposé à la dose de 500 mg/kg/j est mort suite à une insuffisance rénale. Selon le rapport de la Commission européenne, ces effets sont certainement liés au traitement (CE, 2002b).

Aucun effet sur la viabilité des fœtus, les signes cliniques, la taille des portées (à la naissance et à la fin de la période de lactation) et le ratio mâle/femelle n'a été rapporté pour les générations F1 et F2. Chez les adultes F0 et F1, l'examen histologique des organes de la reproduction et de l'hypophyse n'a révélé aucune lésion.

La Commission européenne juge cette étude valide (OCDE 416) et lui accorde une confiance élevée. Les NOELs suivants ont été déterminés :

- NOEL reprotoxicité de 500 mg/kg pc/j,
- NOAEL pour la toxicité systémique maternelle de 100 mg/kg pc/j.

Dans son évaluation de 2006, l'US EPA juge cette étude valide et considère qu'elle ne met en évidence aucun effet toxique pour la reproduction.

Un NOAEL de 100 mg/kg pc/j être déduit de cette étude sur la base d'une diminution du poids corporel chez les descendants (générations F1 et F2) observée en présence d'une toxicité maternelle.

### **Effets sur le développement prénatal**

Dans une étude de Kaneda *et al.*, (1978) des rates gravides Wistar (âgées de 14 et 10 semaines) ont été exposées par gavage du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation à des doses de 0, 150, 300, 600 et 1200 mg d'OPP /kg pc/j (pureté > 99%; administré dans un mélange d'eau distillée et de gomme arabique (5%)). Les rates ont été sacrifiées au 20<sup>ème</sup> jour de gestation et autopsiées en examinant l'utérus (nombre de sites d'implantation, de fœtus morts et vivants). Les petits vivants ont été pesés. Le nombre et le type d'anomalies (variations) ou malformations fœtales ont également été rapportés. A noter que dans cette étude, la prise de nourriture des mères n'a pas été évaluée.

Des signes de toxicité aiguë de type ataxie avec une sévérité dose dépendante indiqués par les auteurs de l'étude et une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel des mères (entre le 9<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour de gestation) ont été rapportés dans les groupes exposés à des doses supérieures ou égales à 300 mg/kg pc/j. A la dose de 150 mg/kg/j une diminution non significative du gain de poids corporel des mères a également été observée à partir du 12<sup>ème</sup> jour de gestation (Tableau 9).

**Tableau 9 : gain de poids corporel (moyen) des rates gravides exposées par gavage à l'OPP du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation.**

Dose (mg/kg/j)	Nombre de rats au moment sacrifice	Gain de poids corporel (moyen) en g (% de diminution↓ ou d'augmentation↑ par rapport au témoin)				
		GD 6	GD 9	GD 12	GD 15	GD 20
0	20	21	30 (↑3%)	45	61	121
150	20	23 (↑10%)	31 (↑3%)	42 (↓7%)	56 (↓8%)	111(↓8%)
300	20	22 (↑ 5%)	25 (↓16%)*	37 (↓18%)**	44 (↓28%***)	97(↓20%***)
600	18	19 (↓10%)	12 (↓60%***)	22 (↓51%***)	23 (↓62%***)	65(↓46%***)
1200	1	37	32	29	18	45

\* :  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$

L'exposition à une dose de 1200 mg/kg pc/j<sup>10</sup> a entraîné la mort de 10 rates gravides sur un total de 11 ; cette mortalité a été observée entre le 3<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la substance. D'après les auteurs, aucun signe clinique de toxicité ni aucun décès chez les mères n'a été relevé dans le groupe exposé à la dose de 150 mg/kg/j.

A des doses de 150 et 300 mg/kg pc/j, aucune différence significative par rapport aux témoins n'a été observée sur le nombre de sites d'implantation, le taux de résorption et le poids des fœtus. A la dose de 600 mg/kg pc/j, dose maximale tolérable dans l'étude, une augmentation statistiquement significative du taux de résorptions fœtales (25,7% vs 13,9% pour les contrôles) ainsi qu'une diminution statistiquement significative du poids moyen des fœtus  $\pm$  écart-type (SD) (mâles : 3868  $\pm$  219 mg vs 4111  $\pm$  237 mg correspondant à une diminution de 6% pour les contrôles ; femelles : 3545  $\pm$  228 mg vs 3874  $\pm$  251 mg correspondant à une diminution de 8,5%) ont été observées. L'incidence des variations et malformations (externes<sup>11</sup>, internes<sup>12</sup> et anomalies squelettiques<sup>13</sup>) fœtales rapportées était faible et concernait aussi bien les groupes exposés à l'OPP que le groupe contrôle (Tableau 10). A la dose de 300 mg/kg pc/j, une augmentation du nombre de fœtus présentant une hydronéphrose est observée mais elle n'est pas mise en évidence à la dose 600 mg/kg pc/j. Une hernie du diaphragme a été observée chez un fœtus à la dose de 300 mg/kg pc/j et chez deux fœtus à la dose de 600 mg/kg pc/j. A noter que dans le groupe exposé à 1200 mg/kg pc/j, aucune malformation (ou anomalie) n'est mise en évidence.

---

<sup>10</sup> LD<sub>50</sub> OPP environ 1200 mg/kg/j

<sup>11</sup> Malformations externes : pied bot, raccourcissement ou absence de queue, méningocèle crânien ou sacré, omphalocèle, atrésie anale.

<sup>12</sup> Malformations internes : hernie diaphragmatique, hydronéphrose

<sup>13</sup> Anomalies (variations) du squelette : absence d'ossification du radius, fusion des sternèbres, fusion ou absence des corps vertébraux ou arcs

**Tableau 10 : « Variations et malformations » externes, internes et squelettiques observés chez le fœtus suite à une exposition prénatale**

	Doses (mg/kg/j)				
	0	150	300	600	1200
<b>Examens externes</b>					
Nombre de fœtus examinés	230	230	237	188	8
Nombre de fœtus malformés :					
Pied-bot	1	0	0	0	0
Raccourcissement ou absence de la queue	0	1	1	0	0
Meningocèles	0	0	1	2	0
Omphalocèle	0	0	0	1	0
Atrésie anale	0	1	0	0	0
Nombre total de fœtus malformés	1	1	2	2	0
<b>Examens internes</b>					
Nombre de fœtus examinés	117	116	119	97	5
Nombre de fœtus malformés :					
Hernie diaphragmatique	0	0	1	2	0
Hydronéphrose	5	6	14	7	0
Nombre total de fœtus malformés	5	6	14	9	0
<b>Examens du squelette</b>					
Nombre de fœtus examinés	113	114	118	91	3
Nombre fœtus malformés :					
Absence d'ossification du radius	1	0	0	0	0
Fusion des sternèbres	0	1	0	0	0
Fusion ou absence des corps vertébraux ou arcs	1	2	0	2	0
Nombre total de fœtus malformés	2	2	0	2	0

Selon les auteurs ces résultats ne permettent pas de déterminer si ces anomalies sont attribuables à l'administration d'OPP. Par ailleurs, ils suggèrent que la diminution de la prise de nourriture chez la mère pourrait contribuer à l'apparition d'anomalies fœtales. Les auteurs concluent que l'OPP n'induit pas d'effet toxique sur le développement prénatal.

Cette étude a été évaluée par la Commission européenne dans son rapport de 2002b. Elle considère cette étude comme valide (OCDE 414) et lui accorde un degré de confiance moyen. Les NOAELs suivants ont été déterminés :

- NOAEL pour la foetotoxicité de 300 mg/kg pc/j,
- NOAEL pour la toxicité sur le développement de 600 mg/kg pc/j,
- NOAEL pour la toxicité maternelle de 150 mg/kg pc/j.

#### Interprétation des résultats :

Aucune référence aux lignes directrices n'est mentionnée dans cette étude même si elle semble suivre la ligne directrice OCDE 414. Néanmoins, certains éléments ne sont pas décrits dans le protocole expérimental (prise de nourriture des mères, poids de l'utérus) et par conséquent, la suggestion faite par les auteurs d'imputer l'apparition d'anomalies fœtales à une diminution de la prise de nourriture chez la mère ne peut pas être vérifiée. Par ailleurs l'administration de la dose la plus forte (1200 mg/kg pc/j) provoque une mortalité maternelle supérieure à 10%. Dès l'administration d'une dose de 300 mg/kg pc/j, des effets traduisant une toxicité aiguë (ataxie) chez les mères sont rapportés. En résumé, les effets observés dans cette étude sont :

#### **Toxicité sur le développement à partir de 300 mg/kg pc/j**

- malformations fœtales (hydronéphrose et hernie diaphragmatique)

#### à partir de 600 mg/kg pc/j

- augmentation statistiquement significative du taux de résorptions fœtales (25,7% vs 13,9% pour les contrôles)
- diminution statistiquement significative du poids moyen des fœtus (mâles : diminution de 6% par rapport aux témoins ; femelles : diminution de 8,5%).

#### **Toxicité maternelle**

#### à partir de 300 mg/kg pc/j

- toxicité aiguë de type ataxie
- diminution statistiquement significative du gain de poids corporel des mères (entre le 9<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour de gestation)

#### à 1200 mg/kg pc/j

- létalité (10 animaux sur 11)

Un NOAEL pour la toxicité sur le développement de 300 mg/kg pc/j peut être déduit de cette étude.

Dans une seconde étude de toxicité pour le développement prénatal, des rates Sprague-Dawley gravides ont été exposées par gavage à l'OPP (pureté 99,69%) du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation (John *et al.* 1981).

Dans une étude préliminaire, 5 ou 6 rates ont été exposées par gavage à des doses d'OPP de 0, 250, 400, 800, 1200 et 2000 mg/kg pc/j (administré dans l'huile de coton). Une mortalité a été observée chez les mères à la dose de 2000 mg/kg pc/j. Des signes de toxicité maternelle ont été relevés à des doses de 800 et 1200 mg/kg pc/j (irritation gastrique ou ulcération, diminution du poids corporel, de la prise de nourriture et d'eau). Cette étude préliminaire a permis la sélection des doses pour l'étude principale.

Dans l'étude principale, 25-26 femelles gestantes par groupe de dose (sauf pour le groupe contrôle qui comptait 35 animaux) ont été exposées par gavage à des doses d'OPP présent dans l'huile de coton de 0, 100, 300 et 700 mg/kg pc/j (du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation). Les femelles gestantes ont été examinées et pesées quotidiennement ; la prise de nourriture et d'eau a également été mesurée tous les 3 jours. Les signes cliniques de toxicité ont été relevés à partir des observations quotidiennes. Toutes les mères ont été sacrifiées au 21<sup>ème</sup> jour de gestation à l'aide de dioxyde de carbone et leur foie a été pesé. Les utérus ont été examinés afin de comptabiliser le nombre de sites d'implantation ainsi que le nombre de fœtus morts, vivants ou résorbés. Tous les fœtus ont été pesés et examinés afin d'étudier les anomalies/malformations externes, la présence de fente palatine et de variations squelettiques. Un fœtus sur trois par portée a été examiné pour identifier la présence d'anomalies « des tissus mous et d'atteintes viscérales ». La mort d'une femelle gestante dans le groupe exposé à la dose de 700 mg/kg pc/j a été rapportée. D'après les auteurs, elle est due à une erreur de dosage. A la dose de 700 mg/kg pc/j une diminution statistiquement significative du poids corporel moyen des mères était relevée pendant la période de traitement (entre le 6<sup>ème</sup> et le 16<sup>ème</sup> jour de gestation). Une réduction statistiquement significative du gain de poids corporel de la mère pouvait être observée entre le 6<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour de gestation (5g vs 14g pour les témoins soit une diminution de 35%).

A la dose de 700 mg/kg pc/j, les auteurs ont rapporté une diminution significative de la prise de nourriture de la mère tout comme une réduction statistiquement significative du poids absolu du foie maternel (15,04 g vs 16,29 g pour les témoins). Une augmentation statistiquement significative de la prise d'eau des mères est rapportée à la dose de 700 mg/kg pc/j. Aucune différence significative sur le poids relatif<sup>14</sup> du foie maternel en lien avec le traitement n'a été relevée.

Une augmentation statistiquement significative du nombre de fœtus [portées] présentant un retard d'ossification des sternèbres (10[6] vs 5[5] pour le groupe contrôle) et des foramens au niveau des os du crâne(6[6] vs 5[5] pour le groupe contrôle) a été observé dans le groupe exposé à la dose de 700 mg/kg pc/j. D'après les auteurs, l'incidence des retards d'ossification des sternèbres observée chez 10 fœtus (soit une augmentation de 4% par rapport aux contrôles) dans 6 portées (soit une augmentation de 30%) à la dose de 700 mg/kg pc/j était comparable à celle des contrôles historiques du laboratoire. L'incidence des retards d'ossification des foramens des os du crâne des fœtus était également comparable à celle des contrôles historiques. Les auteurs considèrent que les anomalies fœtales « mineures » observées étaient liées à la toxicité maternelle. A la dose de 300 mg/kg pc/j, un même fœtus présente une queue hypoplasique, absence d'une seule vertèbre sacrée et de toutes les vertèbres caudales. L'exposition des rates gravides à l'OPP n'induit pas d'effet sur le nombre de sites d'implantation par femelle gravide, l'incidence des résorptions (par portée), la taille moyenne des portées et sur le poids et la longueur cranio-caudale des fœtus.

Les auteurs concluent que l'exposition des femelles gravides à l'OPP pendant l'organogenèse (à la dose de 700 mg/kg/j) n'induit pas d'effet tératogène chez le rat Sprague Dawley.

La Commission européenne juge cette étude valide (OCDE 414) et lui accorde une confiance moyenne. Les NOAELs suivants ont été déterminés :

- NOAEL pour les effets foetotoxiques et toxicité sur le développement de 700 mg/kg pc/j,
- NOAEL pour la toxicité maternelle de 300 mg/kg pc/j.

US EPA a également évalué cette étude. Une diminution du gain de poids corporel à la dose de 300 mg/kg pc/j (9% par rapport au groupe contrôle) et à 700 mg/kg pc/j (21% par rapport au groupe contrôle) ainsi qu'une faible réduction de la prise de nourriture et de l'efficacité alimentaire chez les mères ont été rapportées.

L'US EPA (2006a) juge cette étude valide. Les NOAELs déterminés à partir de cette étude sont les suivants :

---

<sup>14</sup> le poids relatif d'un organe correspond au poids de l'organe/poids corporel de l'animal

- NOAEL développement  $\geq$  700 mg/kg pc/j (dose maximale testée),
- NOAEL pour la toxicité maternelle de 100 mg/kg pc/j (effets : diminution du gain de poids corporel, de la prise de nourriture et de l'efficacité alimentaire)

#### Interprétation des résultats :

Aucune référence aux lignes directrices n'est mentionnée dans cette étude même si elle semble suivre la ligne directrice OCDE 414. Néanmoins, certains éléments ne sont pas décrits dans le protocole expérimental (nombre d'animaux par cage, exposition contrôlée, poids de l'utérus, nombre de corps jaunes, analyse statistique des résultats de l'étude préliminaire). Les données sur la prise de nourriture individuelle des animaux ne sont pas renseignées.

#### **Toxicité sur le développement**

- à 700 mg/kg pc/j : effet sur le développement squelettique des fœtus (retard d'ossification)
- à 300 mg/kg pc/j : un fœtus malformé

#### **Toxicité maternelle :**

- à 300 mg/kg pc/j : diminution du gain de poids corporel, prise de nourriture

Un NOAEL pour la toxicité sur le développement de 300 mg/kg/j peut être déduit de cette étude.

**Chez la souris**, Ogata *et al.* (1978) ont mené une étude de toxicité sur le développement prénatal. Celle-ci a été publiée en japonais et le résumé en anglais n'est pas disponible. Elle a été évaluée dans le cadre des travaux de la Commission Européenne en 2002. Des souris JCL-ICR ont été exposées du 7<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation par voie orale (0, 1450, 1740 et 2100 mg/kg pc/j d'OPP). Cependant le mode d'administration n'est pas documenté. Une toxicité maternelle ainsi que des effets toxiques pour le développement ont été mis en évidence. Les résultats de cette étude montrent que l'OPP n'induit pas d'effet toxique sur le développement prénatal chez la souris (CE, 2002b, pas d'autre information disponible).

L'UE juge cette étude valide (OCDE 414) et lui accorde une confiance moyenne. Les NOAELs suivants ont été déterminés :

- NOAEL pour les effets tératogènes de 2100 mg/kg pc/j,
- NOAEL pour la toxicité maternelle supérieur à 2100 mg/kg pc/j.

**Chez le lapin**, Zablony *et al.*, (1991a) ont conduit une étude préliminaire de toxicité pour le développement pré-natal (Dow Chemical, étude non publiée, d'après CE 2002b, US EPA 2006a et Cal EPA 2007). Des lapines New Zealand White inséminées artificiellement (7 femelles par groupe) ont été exposées par gavage du 7<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation à des doses de 0, 250, 500 et 750 mg/kg pc/j d'OPP (véhicule huile de maïs). Les mères ont été sacrifiées au 20<sup>ème</sup> jour de gestation (GD 20).

Des signes de toxicité clinique (dose-dépendants) ont été rapportés à toutes les doses :

- A la dose de 750 mg/kg/j :
  - 3 morts à GD10 (2 avaient aspiré la solution contenant la substance à GD8)
  - 1 mort à GD11 (présentait une hémorragie dans la muqueuse gastrique)
  - 1 mort à GD14 (respiration bruyante à GD12-13 et révélation de sites d'érosion au moment de l'autopsie)
  - 1 mort à GD18 (sang dans « pan », hémorragie dans l'estomac, hémolyse dans les intestins et sang au niveau de la paroi vaginale)
  - 1 seul animal vivant au moment du sacrifice : présence de sang dans « pan » à GD17-18, hémorragies dans l'estomac et reins pâles lors de l'autopsie. L'examen

histologique a révélé une dégénérescence tubulaire rénale modérée. L'utérus contenait 2 résorptions. Les auteurs n'ont pas pu déterminer s'il s'agissait de résorption précoce ou tardive.

- A la dose de 500 mg/kg/j :
  - 2 morts à GD10 (un des décès est dû à une erreur dans la procédure de gavage)
  - 1 animal : avortement (2 fœtus) à GD20 avant le sacrifice (hémorragies dans l'estomac, reins pâles et dégénérescence tubulaire rénale modérée)
  - Parmi les 4 animaux vivants au moment du sacrifice : faible dégénérescence tubulaire rénale observée lors de l'examen histologique chez 3 animaux

Une diminution du gain de poids corporel des femelles a été rapportée à toutes les doses.

Selon le rapport de la Commission européenne aucun effet sur le développement fœtal n'a été mis en évidence à des doses inférieures ou égales à 500 mg/kg pc/j. A la dose de 750 mg/kg pc/j, le taux élevé de mortalité ne permettait pas d'évaluer les effets de l'OPP sur les paramètres de la reproduction et du développement.

Les données sur les examens réalisés sur les fœtus ne sont pas indiquées dans le rapport de l'étude (US EPA 2006a).

#### Interprétation des résultats :

A noter que dans le rapport de la Commission européenne, l'avortement de deux fœtus à GD20 avant le sacrifice chez une femelle exposée à la dose de 500 mg/kg pc/j n'est pas reporté (cette indication est fournie dans le rapport de la Cal EPA).

Selon le rapport de la Cal EPA, l'augmentation de l'incidence des portées présentant des résorptions fœtales n'a pas été discutée par les auteurs de l'étude (43% dans le groupe contrôle, 83% à la dose de 250 mg/kg pc/j et 60 % à la dose de 500 mg/kg pc/j).

Zablotny *et al.* (1991b) ont conduit une seconde étude comportant deux phases (étude non publiée reprise par CE 2002b, US EPA 2006a, Cal EPA 2007 et EFSA 2008). Dans la première phase, ils ont exposé par gavage des lapines artificiellement inséminées (16 femelles/groupe) à des doses de 0, 25, 100 et 250 mg d'OPP /kg pc/j (pureté 99,8%, véhicule huile de maïs) du 7<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation. Les femelles ont été sacrifiées au 28<sup>ème</sup> jour de gestation. Dans le groupe exposé à 250 mg/kg pc/j, 10 portées comportaient des fœtus vivants (mort « inattendue » de 3 femelles ; avortement d'une femelle, la portée d'une femelle présentait des fœtus résorbés). Cette étude a été réalisée selon les lignes directrices EPA-FIFRA (qui préconise l'obtention de 12 portées ou plus par groupe de dose). Par conséquent, les auteurs ont administré dans une seconde phase (à partir de GD28 pour les animaux de la phase 1) la substance à un autre groupe de 2 et 8 femelles inséminées artificiellement respectivement exposées à des doses de 0 et 250 mg/kg pc/j. Dans la version finale du rapport, les données des deux phases de l'étude ont été combinées (d'après Cal EPA 2007).

Les femelles gravides ont été pesées et examinées (signes cliniques). Au 28<sup>ème</sup> jour de gestation, les femelles en gestation « vivantes »<sup>15</sup> ont été sacrifiées et autopsiées en examinant le foie, les reins, le poids des utérus gravides ainsi que le nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus morts, vivants ou résorbés. Le poids fœtal, le sexe et les malformations ou variations squelettiques ont également été enregistrés. Une autopsie complète a également été réalisée sur les animaux morts ou sacrifiés au cours de l'étude (US EPA, 2006a).

<sup>15</sup> Dans le rapport de la Cal EPA 2006, il est indiqué qu'une autopsie complète a été réalisée seulement chez les femelles mortes de manière « inattendue » ou moribondes et celles qui ont été sacrifiées car elles avaient avorté avant le 28<sup>ème</sup> jour de gestation.

Une toxicité maternelle a été rapportée à la plus forte dose (250 mg/kg pc/j) se traduisant par une augmentation du taux de mortalité (13%), la présence de lésions macroscopiques (ulcération et hémorragie au niveau de la muqueuse gastrique, hémolyse dans le tractus intestinal et diminution de l'ingesta) ainsi que des altérations histopathologiques (dégénérescence tubulaire et inflammation rénale).

L'OPP ne semble pas induire d'effet significatif sur le poids des fœtus et la taille des portées. Aucun effet de type malformation (ou anomalies) n'a été mis en évidence chez les descendants. Suite aux analyses statistiques conduites par la Cal EPA à partir des données sources, celle-ci indique que le principal effet de l'OPP sur le développement concerne une augmentation de l'incidence de portées ayant des résorptions fœtales. Ainsi, une augmentation significative de l'incidence des résorptions fœtales (tous types : précoces et tardives ; uniquement animaux de la phase 1) a été rapportée à des doses de 100 (10/13 soit 77%) et 250 mg/kg pc/j (13/18 soit 72%).

**Tableau 11 : incidence de portées avec des résorptions dans étude de Zablony *et al* 1991b (d'après Cal EPA, 2007)**

Portées <sup>a</sup>	Dose (mg/kg/j)							
	0		25		100		250	
	ER	LR	ER	LR	ER	LR	ER	LR
1	8/8 <sup>b</sup>	0/8	4/11	0/11	4/8	0/8		
2	0/9	2/9	0/10	2/10	3/5	0/5		
3			1/11	0/11	0/8	2/8	1/7	1/7
4	1/7	0/7	0/7	1/7	1/9	1/9	0/8	2/8
5	1/8	0/8	1/11	0/11	2/10	0/10		
6	0 <sup>c</sup>	0	1/1	0/1	0/8	1/8	0/11	1/11
7	0	0	1/9	0/9	1/10	0/10	0/6	1/6
8	0	0	1/3	0/3	1/6	0/6	1/1	0/1
9	0	0	0	0	1/8	0/8	1/6	0/6
10	0	0	0	0	1/5	0/5	1/7	0/7
11	0	0	0	0	0	0	0/11	1/11
12	0	0	0	0	0	0	1/8	0/8
13	0	0	0	0	0	0		
14	0	0	0	0			0	0
15							0	0
16								
17								
18								
Taux de portées présentant :								
Résorptions précoces	4/15 (26%)		6/14 (43%)		8/13 (62%)		9/18 (50%)	
Statistiques <sup>d</sup>			NS		NS <sup>e</sup>		NS	
Résorptions tardives	1/15 (7%)		2/14 (14%)		3/13 (23%)		7/18 (39%)	
Statistiques <sup>d</sup>			NS		NS		P<0.05 <sup>e</sup>	
Tous types de résorptions	5/15 (33%)		8/14 (57%)		10/13 (77%)		13/18 (72%)	
Statistiques <sup>d</sup>			NS		P<0.05 <sup>e</sup>		P<0.05 <sup>e, f</sup>	

Abbréviations : ER : early resorptions, LR, late resorptions, NS : non significatif, les cases grisées correspondent à la seconde phase du test

<sup>a</sup> : Dans les colonnes 2 à 9, les portées sont présentées d'un façon ordonnée. La première colonne donne juste une indication visuelle quant au nombre de portées par groupes.

<sup>b</sup> : Fraction des implantations qui sont des résorptions, tel que reporté par les investigateurs (Zablony *et al.*, 1991b, Breslin *et al.* 1992) e.g. 8/8 signifie que 8 des 8 implantations sont des résorptions précoces

<sup>c</sup> : Portées avec aucune résorption

<sup>d</sup> : Dans les colonnes des groupes traités, on retrouve les valeurs de p correspondant aux comparaisons entre les groupes contrôles et les groupes traités (Shirley, 1977). La proportion de fœtus touchés par portées a été utilisé comme valeur expérimentale pour l'analyse statistique (Haseman and Peigorsch, 1994).

<sup>e</sup> : L'incidence des résorptions dans les portées était significatif à p<0.05 lorsque l'analyse statistique a été réalisée uniquement en utilisant les données de la première phase.

<sup>f</sup> : La valeur t calculée (1.68) était comparable à la valeur du tableau d'1.72 à  $\alpha=0.05$  (William, 1972).

Selon les auteurs de l'étude, l'augmentation de l'incidence des résorptions fœtales n'est pas un effet lié au traitement. La Commission européenne (rapport 2002b) et l'US EPA (rapport 2006a) arrivèrent à la même conclusion.

Aucun effet néfaste pour le développement (embryon et fœtus) n'a été mis en évidence dans cette étude (d'après résumé de l'étude, US EPA 2006a, CE 2002b et EFSA 2008).

La Commission européenne juge cette étude valide (OCDE 414) et lui accorde une confiance moyenne. Les NOAELs suivants ont été déterminés :

- NOAEL pour les effets toxiques pour le développement de 250 mg/kg pc/j (dose maximale testée)
- NOAEL pour la toxicité maternelle de 100 mg/kg pc/j.

L'US EPA (2006a) juge cette étude valide. Les NOAELs déterminés à partir de cette étude sont les suivants :

- NOAEL développement (non déterminé),
- NOAEL pour la toxicité maternelle de 100 mg/kg pc/j (LOAEL : 250 mg/kg pc/j effets : augmentation du taux de mortalité et inflammation rénale /dégénérescence tubulaire)

La Cal EPA (2007) juge cette étude valide. Les NOAELs déterminés à partir de cette étude sont les suivants :

- NOEL développement 25 mg/kg pc/j (sur la base d'une augmentation des résorptions fœtales observées à la dose de 100 mg/kg pc/j)
- NOAEL pour la toxicité maternelle de 100 mg/kg pc/j

A noter que la Cal EPA propose une NOEL de 25 mg/kg pc/j sur la base des résorptions fœtales observées à partir de 100 mg/kg pc/j contrairement à la CE et à l'US EPA qui avait proposé une NO(A)EL de 250 mg/kg pc/j (dose maximale testée). La divergence entre la Cal EPA et les autres organismes réside dans le fait que la Cal EPA a fait des analyses statistiques à partir des données de l'étude source.

Un NOAEL développement in utero de 25 mg/kg pc/j peut être déduit de cette étude.

### 7.1.2 Données humaines

Aucune étude sur l'homme n'a été référencée dans la littérature concernant la toxicité de l'OPP sur la reproduction ou le développement.

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

Une étude portant sur la reproduction du vairon à tête de boule (*Pimephales promelas*) a été réalisée afin d'évaluer les effets de l'OPP sur la reproduction de ce poisson (Harries et al., 2000). Les poissons sont exposés pendant 21 jours à 1, 5, 50 et 500 µg/L d'OPP (concentrations mesurées respectivement de non détectée, 4, 36 et 293 µg/L d'OPP) puis le succès reproducteur est évalué. En fin d'expérimentation, la vitellogénine et l'indice gonado-somatique sont mesurés.

Aucun effet n'est observé en dessous de la concentration de 36 µg/L. A cette concentration, le nombre d'œufs par ponte et le taux d'éclosion sont diminués par rapport aux contrôles. Du fait de l'absence d'induction de la vitellogénine, le potentiel oestrogénique de l'OPP chez le poisson n'est pas démontré.

Une étude de reproduction de la Daphnie (*Daphnia magna*) a été réalisée selon la ligne OCDE 211 (Bayer, 2001). Les conclusions de cette étude sont similaires à celles de l'étude précédente réalisée chez le poisson.

## 7.2 Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

### 7.2.1 Données animales

Dans une étude de toxicité subchronique (Cosse *et al.* 1990, Dow Chemical non publiée) évaluée lors de travaux européens, aucun effet en lien avec la reprotoxicité n'a été observée (CE, 2002b). Cette étude BPL a été réalisée selon les lignes directrices EPA-FIFRA (OCDE 408). Des chiens beagle (4 animaux/groupe) ont été exposés à l'OPP (pureté 100% ; véhicule huile d'arachide) par gavage à des doses de 0, 100, 200 et 300 mg/kg pc/j pendant 1 an (5 jours/semaine).

Dans une étude préliminaire de 4 semaines, l'exposition des chiens à la dose de 400 mg/kg pc/j par gavage ou *via* l'administration d'une capsule entraînait des vomissements répétés. L'incorporation de l'OPP dans la nourriture des animaux provoquait des rejets alimentaires.

**L'examen histologique n'a montré aucun effet sur les glandes surrénales, mammaires et parathyroïdes, le col de l'utérus, l'épididyme, les ovaires, l'oviducte, l'hypophyse, la prostate, les vésicules séminales et testicules, la thyroïde, l'utérus et le vagin.** Aucun effet adverse sur différents paramètres (poids corporel, prise de nourriture, hématologie, analyse urinaire, chimie clinique, ophtalmologie, poids des organes, observations macroscopiques et histopathologie complète) n'a été rapporté.

Les effets observés étaient une augmentation de l'incidence des vomissements chez les mâles à la dose de 300 mg/kg pc/j et chez les femelles à des doses de 100 et 300 mg/kg pc/j.

La Commission européenne a déterminé un NOAEL de 300 mg/kg pc/j pour la toxicité systémique (d'après CE 2002b).

### 7.2.2 Données humaines

Aucune étude sur l'homme n'a été référencée dans la littérature concernant la toxicité par doses répétées de l'OPP.

## 7.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

### 7.3.1 Données animales

Dans une étude de cancérogenèse (NTP, 1986), des souris Swiss CD-1 (50 animaux/sexe) ont été exposées par voie cutanée à 50 mg d'OPP dans 0,1 ml d'acétone (seul ou comme promoteur après l'application du DMBA)<sup>16</sup> 3 jours par semaine pendant 104 semaines. Aucun effet significatif sur le poids corporel et la survie des animaux n'a été rapporté.

<sup>16</sup> IC50 ( Inhibitory concentration : concentration required for 50% inhibition of [<sup>3</sup>H]-E2 binding)

**L'examen histologique n'a montré aucun effet néoplasique sur différents tissus dont les glandes surrénales, mammaires et parathyroïdes, les ovaires et testicules, la prostate, l'hypophyse, l'utérus et la thyroïde.**

Des effets non néoplasiques ont été observés dans les deux groupes (inflammation, ulcération, hyperkératose, acanthosis, nigricans) (d'après CE, 2002b).

Une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse (Quast et McGuirk, 1995 ; Dow Chemical rapport non publié) a été évaluée lors de travaux européens (CE, 2002b et EFSA, 2008). Cette étude BPL a été réalisée selon les normes de la ligne directrice OCDE 453. Des souris B6C3F1 (50 animaux par groupe) ont été exposées à l'OPP via l'alimentation (incorporation dans la nourriture) pendant 104 semaines à des doses de 0, 250, 500 et 1000 mg/kg pc/j. Des groupes supplémentaires de 10 souris/sexe/groupe de dose ont été exposés à l'OPP via l'alimentation pendant 12 mois avant d'être sacrifiés et autopsiés.

**Une augmentation significative du poids de plusieurs organes (glandes surrénales, cerveau, cœur, rate et testicules) a été rapportée ainsi qu'une diminution importante du poids corporel des souris** (CE, 2002b)

Les effets rapportés comprenaient :

- une réduction du gain de poids corporel tout au long de l'étude (exposition 104 semaines)
- une augmentation du poids relatif et absolu du foie dans tous les groupes traités (exposition 104 et 52 semaines)
- une diminution dose dépendante de la microvacuolisation des cellules épithéliales tubulaires du cortex rénal (exposition 104 et 52 semaines)
- une diminution de l'incidence et de la sévérité des dégénérescences/régénérations des tubules rénaux (exposition 104 et 52 semaines)
- une augmentation de l'incidence des hépatoblastomes et des adénomes et carcinomes hépatiques à 500 et 1000 mg/kg pc/j chez le mâle (le panel de l'EFSA souligne l'absence de données sur les témoins/contrôles historiques).

Aucun effet sur la vessie lié au traitement n'a été mis en évidence.

Les NOAELs suivants ont été déterminés par l'EFSA :

- NOAEL pour la toxicité systémique (non déterminé)
- NOAEL de 250 mg/kg pc/j pour les effets cancérogènes (tumeurs)

Une seconde étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse (Whale et Christensen, 1996 ; Bayer rapport non publié) a été évaluée lors de travaux européens (CE, 2002b et EFSA, 2008). Cette étude BPL a été réalisée selon les normes de la ligne directrice OCDE 453. Des rats Fisher 344 (50 animaux par groupe) ont été exposés à l'OPP via l'alimentation (incorporation dans la nourriture) pendant 104 semaines à des doses de 0, 800, 4000 et 8000 ppm (correspondant à des doses journalières de 0, 39, 200 ou 402 mg/kg pc/j chez le mâle et 0, 49, 248 ou 647 mg/kg pc/j chez la femelle). Les animaux ont été examinés et pesés de façon hebdomadaire. Les observations standards ont été effectuées. La prise de nourriture a également été évaluée chaque semaine. Tous les animaux ont été autopsiés.

**L'examen histologique n'a montré aucun effet sur les glandes surrénales, mammaires et parathyroïdes, le col de l'utérus, l'épididyme, les ovaires, l'hypophyse, la prostate, les vésicules séminales et testicules, la thyroïde, l'utérus.**

Les effets rapportés comprenaient :

- une diminution du poids corporels des rats à des doses de 4000 et 8000 ppm
- une augmentation de la mortalité chez les mâles exposés à la plus forte dose
- des lésions au niveau des reins (calculs et kystes) chez les mâles et les femelles à la plus forte dose

- une augmentation de l'incidence des hyperplasies de la vessie chez les mâles (84%) et les femelles (12%) à la plus forte dose
- une augmentation de l'incidence des cancers de la vessie (papillomes de la vessie 12% et cellules de carcinomes transitionnels 68%) à 8000 ppm

L'EFSA a proposé un NOAEL de 800 ppm (39 mg/kg pc/j) pour la toxicité systémique et les effets cancérogènes.

## 8. Autres données

### 8.1.1 Génotoxicité

De nombreuses études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* ont été réalisées. Plusieurs études de génotoxicité *in vitro* (tests : mutagenicité, aberrations chromosomiques, dommages et adduits à l'ADN) ont mis en évidence des effets mutagènes, aneugènes et clastogènes (réponses positives notamment en présence d'une activation métabolique). *In vivo*, de nombreuses études de génotoxicité n'ont pas montré de pouvoir mutagène et clastogène (dont tests : aberrations chromosomiques, dommages et adduits à l'ADN) (EFSA, 2008).

L'EFSA conclut que certaines études *in vitro* présentent des résultats positifs mais à des concentrations cytotoxiques ; les résultats des études *in vivo* sont généralement négatifs. Une étude de Sasaki 1997 montre des résultats positifs (effet clastogène) non reproductibles dans un second test des Comètes. L'EFSA considère que ces résultats ne sont pas transposables à l'Homme. L'EFSA conclut que l'OPP n'est pas génotoxique (EFSA 2008).

L'OPP induit des liaisons aux protéines et une prolifération des cellules épithéliales chez le rat F344 mâle. Ces données suggèrent que le mécanisme conduisant à la formation de tumeurs de la vessie chez les rats exposés à l'OPP est non génotoxique (EFSA 2008).

La Cal EPA a évalué le potentiel génotoxique de l'OPP, du SOPP et des PHQ et PBQ. La Cal EPA conclut que les données montrent un potentiel génotoxique de l'OPP et du SOPP. Elle souligne que leurs métabolites contribuent certainement à leur potentiel génotoxique dans les études *in vivo*.

**Tableau 12 : synthèse des données sur la génotoxicité de l'OPP (d'après Cal EPA, 2007)**

Génotoxicité in vivo		
Aberrations chromosomiques	<b>Négatif</b> : cellule de la moelle osseuse des rats Wistar mâles 0, 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg pendant 5 jours ou doses uniques de 250, 500, 1000, 2000, 4000 mg/kg (activation : non applicable) (résumé d'étude)	Shirasu <i>et al.</i> , 1978
Essai de létalité dominante	<b>Négatif</b> : souris C3H mâles exposés par gavage (0,100, 500 mg/kg (99.7%pure) pendant 5 jours ; 15 animaux /dose) (activation : non applicable)	Kaneda <i>et al.</i> , 1978
	Négatif : rats F344 mâles exposés	
Hyperploïdie	<b>Négatif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés via l'alimentation à 0, 20000 ppm d'OPP OU 20000 ppm de NaCl pendant deux semaines (5-8 animaux/traitement) (activation : non applicable)	Balakrishnan <i>et al.</i> , 2002b
	<b>Négatif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés via l'alimentation (0, 80, 800, 2000, 4000, 12500 ppm pendant 2 semaines (4 animaux/traitement)) (activation : non applicable)	Balakrishnan & Eastmond 2003
Micronoyaux	<b>Négatif</b> : cellules de la moelle osseuse des rats F344 mâles exposés via l'alimentation (0 ou 8000 ppm pendant 15 jours (3-4 animaux/traitement)) (activation : non applicable)	Balakrishnan & Eastmond 2006
	<b>Positif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés via l'alimentation à 0, 20000 ppm d'OPP, 20000 ppm (OPP+NaCl) ou 20000 ppm de NaCl pendant deux semaines (9 animaux/traitement) (activation : non applicable)	Balakrishnan <i>et al.</i> , 2002a
	<b>Positif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés via l'alimentation (0, 2000, 4000, 8000, 12500 ppm pendant deux semaines (3-4 animaux/traitement)) (activation : non applicable) Une augmentation statistiquement significative de la formation de micronoyaux à 8000 et 125000 ppm.	Balakrishnan & Eastmond 2006
Liaison à l'ADN	<b>Négatif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés par gavage (0 ou 500 mg/kg [ <sup>14</sup> C]-OPP (98% pure) (8 animaux/dose) (activation : non applicable)	Reitz <i>et al.</i> , 1983
	<b>Négatif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés par gavage (0, 15, 50, 125, 250, 500, 1000 mg/kg [ <sup>14</sup> C]-OPP (>99%pure) 4 animaux/dose). (activation : non applicable)	Kwok <i>et al.</i> , 1999
	<b>Négatif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés	

	via l'alimentation, (0, 800, 4000, 8000, 12500 ppm (>99,5 %pure) pendant 13 semaines ; 12 animaux/dose)) (activation : non applicable)	Smith <i>et al.</i> , 1998
Cassures de l'ADN	<b>Négatif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés par injection intravésicale (0,05% OPP) (activation : non applicable)	Morimoto <i>et al.</i> , 1987
	<b>Positif</b> : Souris CD-1 mâles exposés par gavage (0, 2000 mg/kg ; 4 animaux/dose/heure du sacrifice (3,8 ou 24 heures) (activation : non applicable)	Sasaki <i>et al.</i> , 1997
	<b>Négatif</b> : Souris CD-1 mâles exposés par gavage (0, 2050, 2000 mg/kg ; 4 animaux/dose/heure du sacrifice (3,8 ou 24 heures) (activation : non applicable) 2 morts à 2000mg/kg	Brendler-Schwaab, 2000
Transformation cellulaire	<b>Positif</b> : cellules de la vessie des rats F344 mâles exposés via l'alimentation (1000, 5000, 10000, 20000 ppm pendant une semaine ; 5 animaux/dose) (activation : non applicable Réponse positive à $\geq 10000$ ppm ( $p < 0.05$ ).	Honma <i>et al.</i> , 1983
Génotoxicité in vitro		
Mutagénicité	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 <b>Positif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1536	Hanada, 1977
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA 100 avec et sans activation <b>Positif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535 (faibles réponses $\geq 80$ $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	NTP, 1986
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA 100 <b>Positif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA98 avec et sans activation (seul le résumé de l'étude était disponible)	Nishioka & Ogasawara, 1979
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA97a, TA102 avec et sans activation	Fujita <i>et al.</i> , 1985
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA 100 avec et sans activation (pas de cytotoxicité à la plus forte dose)	Brusick, 1976
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA 100 avec et sans activation (les données individuelles n'ont pas été reportées)	Cline & McMahon, 1977
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA 100 (activation : non renseigné) (seul le résumé de l'étude était	Shirasu <i>et al.</i> , 1978

	disponible et les données individuelles n'ont pas été reportées)	
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA98, TA 100 avec et sans activation Cytotoxicité à 1000 µg/plate (plus forte dose testée)	Kojima et Hiraga, 1978
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA98, TA 100 avec et sans activation Cytotoxicité à 1000 µg/plate (plus forte dose testée) (nombre de plates/dose non spécifié dans le rapport)	Hirayama et al., 1981
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA 100 avec et sans activation (les données individuelles n'ont pas été reportées)	Moriya et al. 1983
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA 100 avec et sans activation Cytotoxicité à la plus forte dose testée (300 µg/plate) sans activation métabolique	Kojima et al., 1983
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA92, TA94, TA98, TA100 avec activation (n'indique pas que la plus forte dose testée provoque une cytotoxicité)	Ishidate et al., 1984
	<b>Négatif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA97, TA102 avec et sans activation	Pagano et al., 1988
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA 100; Host-Mediated, Male JCL:ICR mice <b>Positif</b> : <i>S. typhimurium</i> TA98 avec et sans activation (activation : non applicable) (seul résumé de l'étude publié)	Takahashi, 1978
	<b>Négatif</b> : <i>E coli</i> WP2 Cytotoxicité à la plus forte dose testée (1000 µg/ml)	Kojima & Hiraga, 1978
	<b>Négatif</b> : CHO-WB1 cells (HGPR1) avec et sans activation Cytotoxicité à $\geq 294$ µM sans activation métabolique et $\geq 441$ µM avec activation métabolique	Brendler, 1992
	<b>Positif</b> : cellules de lymphomes chez des souris L5178Y/TK Réponse positive à $\geq 235$ µM sans activation métabolique et $\geq 29,4$ µM avec activation métabolique ; diminution de la croissance cellulaire à ces même dose. Données résumées sous forme de tableau	NTP, 1986
	<b>Positif</b> : cellules humaines Rsa ( $Na^+ / K^+$ ATPase locus) La fréquence des mutations semble 100 fois supérieure à celle des contrôles à 176 µM (plus forte dose testée) et augmente de manière linéaire avec la dose. Cytotoxicité à $\geq 147$ µM (survie $\leq 40\%$ )	Suzuki et al., 1985*
	<b>Négatif</b> : SLRL <i>D. melanogaster</i> (activation : non applicable)	NTP, 1986
Aberrations chromosomiques	<b>Négatif</b> : fibroblastes de hamster chinois (CHL) Pas de cytotoxicité à la plus forte dose (294 µM)	Ishidate et al., 1984
	<b>Négatif</b> : cellules CHO avec et sans activation Pas d'information sur la cytotoxicité disponible. Données	NTP, 1986

	résumées sous forme de tableau	
	<b>Positif</b> : cellules CHO K1 Réponse positive à $\geq 558 \mu\text{M}$ ( $p < 0.05$ ). Augmentation de l'incidence des retards du cycle cellulaire à $\geq 735 \mu\text{M}$ . Inhibition de la division cellulaire à $1029 \mu\text{M}$ .	Tayama- Nawai <i>et al.</i> , 1984
	<b>Positif</b> : cellules CHO K1 avec activation métabolique Réponse positive à $\geq 147 \mu\text{M}$ ( $p < 0.05$ ). endoreduplication élevée et retards du cycle cellulaire induits de manière dose dépendant.	Tayama <i>et al.</i> , 1989
	<b>Positif</b> : cellules CHO K1 avec et sans activation	Tayama et Nakagawa, 1991
	<b>Positif</b> : fibroblastes humains (Résumé étude)	Takahashi, 1978
Liaison à l'ADN	<b>Positif</b> : ADN foie de rat avec et sans activation	Pathak & Roy, 1992
	<b>Positif</b> : ADN thymus veau avec et sans activation	Ushiyama <i>et al.</i> , 1992
	<b>Positif</b> : ADN sperme de hareng	Gottesfeld <i>et al.</i> , 1971
	<b>Positif</b> : ADN foie de rat avec activation	Pathak & Roy, 1993
Dommages à l'ADN	<b>Positif</b> : <i>E. coli</i> WP2/CN571, WP2uvrA/WP100 (résumé d'étude)	Nishioka et Ogasawara, 1979
	<b>Positif</b> : <i>E. coli</i> WP/CM571, WpuvrA/WP100 Doses induisant une cytotoxicité non renseignées dans l'étude	Hirayama <i>et al.</i> , 1981
	<b>Positif</b> : <i>B. Subtilis</i> H17/M45 Doses induisant une cytotoxicité non renseignées dans l'étude	Hanada, 1977
	<b>Négatif</b> : <i>B. Subtilis</i> H17/M45 (résumé d'étude)	Shirasu <i>et al.</i> , 1978
	<b>Positif</b> : <i>B. Subtilis</i> H17A/M45T Doses induisant une cytotoxicité non renseignées dans l'étude	Kojima & Hiraga, 1978
Cassures de l'ADN	<b>Positif</b> : pUC18 DNA ( <i>E. Coli</i> JM83) avec et sans activation	Nagai <i>et al.</i> , 1990
« Dommages oxydatifs à l'ADN »	<b>Négatif</b> : ADN thymus veau 8-OHdG, 8-hydroxyguanosine était « l'endpoint » pour les dommages oxydatifs à l'ADN. Temps de la réaction : 30 min	Nagai <i>et al.</i> , 1995
Cassures et dommages oxydatifs de l'ADN	<b>Négatif</b> : cellules V79 8-OHdG, 8-hydroxyguanosine et les cassures monocaténares étaient les « endpoint » pour les dommages oxydatifs à l'ADN. Temps de la réaction : 30 min	Henschke <i>et al.</i> , 2000
Echange de chromatide sœur	<b>Positif</b> : cellules CHO avec et sans activation Réponse positive à $176 \mu\text{M}$ . Données présenté dans un tableau récapitulatif	NTP, 1986
	<b>Positif</b> : cellules CHO-K1 avec et sans activation Réponse positive à $\geq 882$ et $\geq 588 \mu\text{M}$ ( $p < 0,05$ )	Tayama <i>et al.</i> , 1983b
	<b>Positif</b> : cellules CHO-K1	

	Réponse positive à $\geq 588 \mu\text{M}$ ( $p < 0,05$ ). Augmentation de l'incidence des retards du cycle cellulaire à $\geq 735 \mu\text{M}$ . Inhibition de la division cellulaire à $1029 \mu\text{M}$ .	Tayama-Nawai <i>et al.</i> , 1984
	<b>Positif</b> : cellules CHO-K1 avec et sans activation	Tayama et Nakagawa, 1991
	<b>Positif</b> : cellules CHO-K1 avec et sans activation Réponse positive à $\geq 147 \mu\text{M}$ ( $p < 0,05$ ). Endoréduplication élevée et retard du cycle cellulaire dose-dépendant	Tayama <i>et al.</i> , 1989
	<b>Positif</b> : cellules CHO-K1 avec et sans activation Endpoints : endoréduplication, retard du cycle cellulaire et échange de chromatide sœur	Tayama & Nakagawa, 1994
Conversion génique mitotique	<b>Négatif</b> : <i>Sac. Cerevisiae</i> D4 avec et sans activation	Brusick, 1976

Etude : jugée non valide par la Cal EPA (2007)

### 8.1.2 Cancérogénicité

Concernant les tumeurs hépatiques rapportées dans l'étude de Quast et McGuirk, (1995) (rapport non publié), le mécanisme précis du processus de cancérisation est mal connu. Toutefois le mécanisme impliqué dans la formation de ces tumeurs semble être un mécanisme non génotoxique. L'incidence des tumeurs hépatiques spontanées chez les souris de cette souche (B6C3F1) est élevée.

Le mécanisme conduisant aux tumeurs de la vessie chez le rat est non génotoxique (non linéaire) et impliquerait l'irritation chronique de l'épithélium (EFSA 2008 et US EPA 2006b).

La classification proposée par l'EFSA est : Cancérogène de catégorie 3 et R40 « limited evidence of carcinogenic effect ».

## 9. Mécanisme d'action

Plusieurs études *in vitro* ont été réalisées pour évaluer l'implication d'un mécanisme de type oestrogénique dans la survenue d'effets en lien avec une exposition à l'OPP. Les résultats de ces études montrent une faible affinité de l'OPP pour les récepteurs aux œstrogènes humains et un potentiel de prolifération des cellules de mammifères limité après une exposition à l'OPP.

Ainsi Blair *et al.*, (2000) ont réalisé un test *in vitro* de compétition de l'OPP avec un ligand radiomarqué pour la liaison aux récepteurs oestrogéniques (ER $\alpha$ ) issus d'utérus de rates Sprague Dawley non gravides (188 substances chimiques ont été testées). Les auteurs n'ont pas été en mesure de déterminer la valeur de l'IC50<sup>17</sup> pour l'OPP (concentration maximale testée de 0,1 mM). Dans cette étude, l'OPP ne présente pas d'affinité de liaison aux récepteurs ER.

L'activité oestrogénique de l'OPP a également été évaluée dans plusieurs tests *in vitro* réalisés sur levures recombinantes exprimant le récepteur ER humain. Routledge et Sumpter (1997) ont comparé l'activité oestrogénique de plusieurs composés phénoliques dont l'OPP à celle du 17  $\beta$  œstradiol (ligand naturel des ER) L'OPP présente une faible réponse (concentrations comprises entre 200 nM et 800  $\mu$ M). Les concentrations en OPP nécessaires pour produire une réponse sont 10<sup>6</sup> à 10<sup>7</sup> fois supérieures à celles du 17  $\beta$  œstradiol. Dans une autre étude sur des cellules de levures recombinantes exprimant une protéine portant le domaine de liaison de l'ER humain (Rehmann *et al.*, 1999), l'OPP ne produit pas de réponse à des concentrations de 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-2</sup> et 1mM. Les résultats de l'étude de Miller *et al.*,(2001) montrent que l'activité oestrogénique de l'OPP est 2.10<sup>6</sup> fois inférieure à celle du 17  $\beta$  œstradiol (sur la base de la concentration nécessaire pour produire la moitié de la réponse maximale) (CE, 2002b).

Des tests de prolifération cellulaires ont également été conduits *in vitro* sur cellules de mammifères. Ainsi Soto *et al.*, (1997) ont réalisé un test E-Screen à partir de cellule MCF7. Une légère augmentation de la prolifération cellulaire a été observée à des concentrations 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> fois supérieures à celles requises avec le 17  $\beta$  œstradiol. Dans une autre étude, Itoh *et al.*, (2000) ont mesuré l'activité de la luciférase sur des cellules MVLN (cellules MCF7 transfectées de façon stable avec le gène rapporteur Vit-Luc). L'activité oestrogénique de l'OPP est 54 000 fois inférieure à celle du 17  $\beta$  œstradiol (CE, 2002b). Kojima *et al.*, (2005) ont également évalué l'activité oestrogénique de l'OPP à partir de cellules de carcinomes ovariens humains transfectées avec un plasmide vecteur portant l'élément de réponse aux œstrogènes couplé au gène rapporteur de la luciférase. Aucune activité oestrogénique de l'OPP seul n'est mise en évidence dans cette étude.

Dans une étude *in vitro*, Petit *et al.*, (1997) ont mesuré l'activité oestrogénique de l'OPP par induction de vitellogénine sur des hépatocytes de truites (concentration : 17 mg/l). L'activité oestrogénique de l'OPP s'est révélée positive, mais elle est 10000 fois inférieure à celle de l'œstradiol. Aucun mécanisme d'action précis n'a été proposé par les auteurs de l'étude (d'après CE, 2002b).

Dans une étude récente, Ghisari *et* Bonefeld-Jorgensen (2009) ont réalisé un test T-Screen sur des cellules hypophysaires de rat (GH3). Les potentiels effets agoniste et antagoniste de l'OPP par rapport aux hormones thyroïdiennes (concentrations comprises entre 10<sup>-10</sup> et 5\*10<sup>-5</sup> M) ont été évalués en présence et en absence de 0,5 nM de triiodothyronine (T3) induisant 50% de la réponse maximale. L'OPP n'a pas d'effet prolifératif sur ces cellules.

---

<sup>17</sup> IC50 ( Inhibitory concentration : concentration required for 50% inhibition of [<sup>3</sup>H]-E2 binding)

## 10. Résumé du profil toxicologique

L'O-phénylphénol (OPP) est un produit utilisé comme fongicides et antibactériens pour la désinfection. En raison de ses propriétés phénoliques, il est irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. L'OPP est classé comme perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) *sur la base de réponses positives (induction de vitellogénine ; test E screen sur cellules de mammifères) observées in vitro* selon les données européennes (CE, 2002a).

L'OPP a fait l'objet de plusieurs évaluations (FAO/OMS, Commission européenne, EFSA, US EPA et Cal EPA). L'EFSA a proposé en 2008 une DJA de 0.4 mg/kg pc/j sur la base de l'étude non publiée de Whale et Christensen (1996). Ce composé aurait à court terme des effets systémiques (hyperplasie de la vessie), et à long terme un effet cancérogène (papillomes et carcinomes de la vessie).

Les données toxicocinétiques montrent que ce composé est rapidement absorbé par voie orale et cutanée. Une absorption supérieure à 90 % par voie orale et proche de 50 % par voie cutanée est rapportée. En raison de l'absence de données, un taux d'absorption de 100% (par défaut) par inhalation peut être retenu. La distribution de l'OPP se fait dans les différents tissus, mais en raison d'une demi-vie d'élimination courte chez l'Homme (0.8 heure), une bioaccumulation dans l'organisme n'est pas attendue. Après une administration orale chez l'animal, la principale voie d'élimination est la voie urinaire (90 % de la dose d'OPP administrée est éliminée par cette voie). L'OPP est métabolisé soit par oxydation (phase I) ou par conjugaison (phase II).

Les résultats des études *in vitro* montrent une faible affinité de l'OPP pour les récepteurs aux œstrogènes humains et un potentiel de prolifération des cellules de mammifères limité après une exposition à l'OPP. Ainsi, les concentrations en OPP nécessaires pour produire une réponse sont  $10^6$  à  $10^7$  fois supérieures à celles du  $17 \beta$  œstradiol.

Une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat a montré une diminution du poids corporel chez les descendants (générations F1 et F2). Un NOAEL voie orale de 100 mg/kg pc/j peut être déduite de cette étude.

Quatre études sur le développement prénatal (3 chez le rat et 1 chez le lapin) ont mis en évidence des effets fœtotoxiques (de type malformation ou résorptions fœtales) associés chez le rat (à toutes les doses) à une toxicité maternelle (tableau 12). Un NOAEL (voie orale) de 25 mg/kg pc/j pour les résorptions fœtales observées chez les lapines (période d'exposition : du 7<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation) peut être déduit de ces études.

*Les études disponibles pour cette évaluation sont des études classiques et non des études ciblées pour l'évaluation des potentiels effets PE. Il en ressort que les effets rapportés sont des anomalies fœtales qui ne concernent pas les organes de l'appareil reproducteur et non, par exemple, des variations des taux d'hormones.*

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des NOAELs toxicité sur la reproduction

	NOAEL ou LOAEL / voie d'exposition/espèce <sup>18</sup>	Effet observé, type d'étude <sup>19</sup>	Période d'exposition humaine correspondante
NOAEL dvpt <i>in-utero</i>	300 mg/kg pc/j, voie orale, rat Wistar	A 600 mg/kg pc/j : résorption fœtales et diminution du poids moyen des fœtus (toxicité maternelle)  NOAEL toxicité maternelle : 150 mg/kg pc/j  Étude de toxicité sur le développement prénatal (étude de tératogénèse) (Kaneda et al., 1978)	Gestation 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestre
	300 mg/kg pc/j, voie orale, rat Sprague Dawley,	A 700 mg/kg pc/j : anomalies fœtales (retard d'ossification os crâne) (toxicité maternelle)  NOAEL toxicité maternelle : 300 mg/kg pc/j  Étude de toxicité pour le développement prénatale (étude de tératogénèse) (John et al., 1981)	
	25 mg/kg pc/j, voie orale, lapin	A 100 mg/kg pc/j (augmentation de l'incidence des portées présentant des résorptions fœtales) (sans toxicité maternelle)  NOAEL toxicité maternelle : 100 mg/kg pc/j  Étude de toxicité pour le développement prénatal (Zablotny et al 1991b ; rapport non publié)	
NOAEL développement postnatal	100 mg/kg pc/j, voie orale, rat Sprague- Dawley,	A 500 mg/kg pc/j diminution du poids corporel des petits à PND14 et /ou 21 (F1 et F2)  NOAEL toxicité maternelle : 100 mg/kg pc/j  Étude 2 générations (Eigenberg <i>et al.</i> , 1995 ; non publiée)	
NOAEL Pré-pubertaire			
NOAEL Marqueurs de perturbation endocrinienne <sup>20</sup>			

<sup>18</sup> Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

<sup>19</sup> 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

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail :**

**12/04/2012**

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

**19/01/2013**

---

<sup>20</sup> 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  $\alpha\beta\gamma$ ...).

## 11. Bibliographie

Bartels, M.J., McNett, D.A., Timchalk, C., Mendrala, A.L., Christenson, W.R., Sangha, G.K., Brzak, K.A. & Shabrang, S.N. (1998) Comparative metabolism of orthophenylphenol in mouse, rat and man. *Xenobiotica*, 28, 579-594.

Bayer AG (2001). Report on Preventol O extra Daphnia magna reproduction test (OECD 211), report N°1092A/01/DL

Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R, Sheehan DM (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals, structural diversity of ligands. *Toxicol Sci* 54, 138-153

California Environmental Protection Agency (Cal EPA) (2007): Ortho-Phenylphenol (OPP) and sodium ortho-phenylphenate (SOPP) risk characterization document dietary exposure

Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (1999) : Ortho-Phenylphenol and its sodium salt (Monograph)

Cnubben NH, Elliott GR, Hakkert BC, Meuling WJ, van de Sandt JJ. Comparative in vitro-in vivo percutaneous penetration of the fungicide ortho-phenylphenol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2002 Apr;35 (2)

Commission européenne (CE) DG Environnement (2002a) Endocrine Disrupters: study on gathering information on 435 Substances with insufficient data. Final report. RPS BKH Consulting Engineers, No. B4-3040/2001/325850/MAR/C2 (RPS BKH Consulting Engineers, Delft)

Commission européenne (CE) (2002b) Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions. WRC-NSF Ref : UC 6052. (Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg)

Cosse PF, Stoot KE, Johnson KA, Atkin L (1990) Ortho-phenylphenol : palatability/probe, four-week and one-year oral toxicity studies in beagle dogs. Dow Chemical Company. Rapport non publié.

Eigenberg, DA (1990) Two generation dietary reproduction study in rats using orthophenylphenol. Mobay Corporation Toxicology Report No. 85-671-02.

Eigenberg, DA and Lake SG (1995) A two generation dietary reproductive study in rats using ortho-phenylphenol. Bayer Corporation (rapport non publié).

European Food Safety Authority (EFSA) (2008) Conclusion on pesticides peer review regarding the risk assessment of the active substance 2-phenylphenol (EFSA Scientific Report 217, 1-67)

Food and Agriculture of the United Nations (FAO), Organisation mondiale de la santé (OMS) (2000) Pesticides residues in food – 1999. Toxicological evaluations. (OMS, Genève)

Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC (2009) Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett.* 189(1):67-77.

Harries JE, Runnalls T, Hill E, Harris CA, Maddix S, Sumpter JP Tyler CR (2000). Development of a reproductive performance test for endocrine disrupting chemicals using pair-breeding fathead minnows (*Pimephales promelas*) *Environmental Science and Technology*, 34, 3003-3011.

Itoh S., Ueda, H. Naasaka, T., Nakanishi, G. and Sumitomo, H. (2000) Evaluating variation of estrogenic effect by drinking water chlorination with the MVLN assay. *Water Science and Technology*, 42, 61-69.

John JA, Murray FJ, Rao KS, Schwetz BA. (1981) Teratological evaluation of OPP in rats. *Fund. And Applied toxi.* 1: 282-285.

Kaneda, M., Teramoto, S., Shingu, A. & Shirasu, Y. (1978) Teratogenicity and dominant lethal studies with o-phenylphenol. *J. Pestic. Sci.*, 3, 365-370.

Kojima M, Fukunaga K, Sasaki M, Nakamura M, Tsuji M, Nishiyama T (2005) Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an in vitro reporter gene assay. *Int J Environ Health Res.* 15(4):271-80

Miller, D., Wheals, B.B., Beresford, N. and Sumpter, J.P. (2001) Estrogenic activity of phenolic additives determined by an *in vitro* yeast bioassay. *Environmental Health Perspectives*, 109(2).

National Toxicology Program (NTP) (1986). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of o-Phenylphenol (CAS No. 90-43-7) Alone and with 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene (CAS No. 57-97-6) in Swiss CD-1 Mice (Dermal Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.*

Petit F, Le Goff P, Cravédi JP, Valotaire Y, Pakdel F. Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *J Mol. Endoc* 1997 Dec;19(3):321-35.

Quast JF, McGuirk RJ (1995) Ortho-phenylphenol : two-year dietary chronic/oncogenicity study in B6C3F1 mice. Rapport non publié

Rehman K, Schramm KW, Kettrop AA (1999) Applicability of a yeast oestrogen screen for the detection of oestrogen-like activities in environmental samples. *Chemosphere* 38, 3303-3312

Reitz, R.H., Fox, T.R., Quast, J.F., Hermann, E.A. & Watanabe, P.G. (1983) Molecular mechanisms involved in the toxicity of orthophenylphenol and its sodium salt. *Chem.-Biol. Interactions*, 43, 99-119.

Routledge EJ, Sumpter JP (1997) Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity. *J Biol Chem* 272, 3280-3288

Santé Canada (2008): Projet de décision de réévaluation. 2-Phénylphénol et ses sels. (Santé Canada, Ottawa)

Sato, M., Tanaka, A., Tsuchiya, T., Yamaha, T., Nakaura, S. Tanaka, S. (1988) Excretion, distribution and metabolic fate of sodium o-phenylphenate and o-phenylphenol in the rat. *J. Food Hyg. Soc. Jpn*, 29, 7-12.

Selim, S.A. (1996) A single dose open label study to investigate the absorption and excretion of <sup>14</sup>C/<sup>13</sup>C-labeled orthophenylphenol formulation after dermal application to healthy volunteers. Unpublished report No. P0995002 from Pharma Bio-Research Clinics BV, Assen, Netherlands. Submitted to WHO by Leng Associates, Midland, Michigan, USA.

Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Karasko AS, Sonnenschen C (1997) Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. *Environmental Health Perspectives* 105, 647-654

Stouten HJ Toxicological profile for o-phenylphenol and its sodium salt. *Appl Toxicol.* 1998 Jul-Aug; 18(4):261-70.

Timchalk, C., Selim, S., Sangha, G. & Bartels, M.J. (1998) The pharmacokinetics and metabolism of <sup>14</sup>C/<sup>13</sup>C-labeled ortho-phenylphenol formulation following dermal application to human volunteers. *Hum. Exp. Toxicol.*, 17, 411-417.

US Environmental Protection Agency (US EPA) (1984) : Health and environmental effect profil for 2-phenylphenol, PB88-161989. National Technical Information Service, Springfield,VA

US Environmental Protection Agency (US EPA) (2006a) : Toxicology Disciplinary Chapter for the Re-Registration Eligibility Decision (OPP).

US Environmental Protection Agency (US EPA) (2006b) : Reregistration Eligibility decision for 2-phenylphenol and salts (Orthophenylphenol or OPP)

Whale BS, Christenson WR (1996) Technical grade ortho-phenylphenol : a combined chronic toxicity/oncogenicity testing study in rat. Rapport non publié

Zablotny, C.L., Breslin, W.J. and Kociba, R.J. (1991a) Ortho-phenylphenol (OPP) gavage teratology probe study in New Zealand White Rabbits. Dow Chemical Corporation Report No. K-001024-044.

Zablotny CL, Breslin WJ, Kociba RJ (1991b) Developmental toxicity of ortho-phenylphenol (OPP) in New Zealand White rabbits. Rapport non publié

---

## ANNEXES

---

## Annexe :

---

### Annexe I : Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse

---

#### Mots clefs utilisés :

o-phenylphenol, 2-biphenylol, 2-hydroxybiphenyl, CAS N° 90-43-7

Date début de la recherche : Mai 2010

#### Bases de données consultées :

- PubMed
- PubChem
- Scopus
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- ECHA - European Chemicals Agency
- EFSA
- TOXNET
- ChemIDplus
- Toxline
- HSDB – Hazardous Substances Data Bank
- CCRIS - Chemical Carcinogenesis Information
- CTD - [Comparative Toxicogenomics Database](#)
- Haz-Map
- Genetox
- GESTIS
- CSST
- INCHEM : <http://www.inchem.org/index.html>
- 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/et>
- IARC
- NTP
- 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

- **Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada :**  
<http://risk.lsd.ornl.gov/>
- EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews
- ATSDR - Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles
- OEHHA
- Santé Canada
- OMS
- INERIS
- NIOSH
- OSHA
- SIDS

**CIS – Recherche Centre International de Sécurité et de Santé au Travail (CIS) Bases de données bibliographiques et Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail**

## Annexe II : Usages biocides

---

### GROUPE 1: Désinfectants et produits biocides généraux

Ces types de produits ne comprennent pas les produits nettoyeurs qui ne sont pas destinés à avoir un effet biocide, y compris la lessive liquide, la lessive en poudre et les produits similaires.

- *Type de produits 1:* Produits biocides destinés à l'hygiène humaine

Les produits de cette catégorie sont des produits biocides utilisés pour l'hygiène humaine.

- *Type de produits 2:* Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides

Produits utilisés pour désinfecter l'air, les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier et qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux dans les lieux privés, publics et industriels, y compris les hôpitaux, ainsi que produits algicides.

Sont notamment concernés les piscines, les aquariums, les eaux de bassin et les autres eaux; les systèmes de climatisation; les murs et sols des établissements sanitaires et autres; les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux, le sol ou les autres substrats (terrains de jeu).

- *Type de produits 3:* Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire

Les produits de cette catégorie sont des produits biocides utilisés pour l'hygiène vétérinaire, y compris les produits utilisés dans les endroits dans lesquels les animaux sont hébergés, gardés ou transportés.

- *Type de produits 4:* Désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux

Produits utilisés pour désinfecter le matériel, les conteneurs, les ustensiles de consommation, les surfaces ou conduits utilisés pour la production, le transport, le stockage ou la consommation de denrées alimentaires, d'aliments pour animaux ou de boissons (y compris l'eau de boisson) destinés aux hommes et aux animaux.

### GROUPE 2: Produits de protection

- *Type de produits 6:* Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs

Produits utilisés pour protéger les produits manufacturés, autres que les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, à l'intérieur de conteneurs par la maîtrise des altérations microbiennes afin de garantir leur durée de conservation.

- *Type de produits 7:* Produits de protection pour les pellicules

Produits utilisés pour protéger les pellicules ou les revêtements par la maîtrise des altérations microbiennes afin de sauvegarder les propriétés initiales de la surface des matériaux ou objets tels que les peintures, les plastiques, les enduits étanches, les adhésifs muraux, les liants, les papiers et les œuvres d'art.

- *Type de produits 9:* Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés

Produits utilisés pour protéger les matières fibreuses ou polymérisées telles que le cuir, le caoutchouc, le papier ou les produits textiles par la maîtrise des altérations microbiologiques.

- *Type de produits 10:* Protection des ouvrages de maçonnerie

Produits utilisés pour traiter à titre préventif ou curatif les ouvrages de maçonnerie ou les matériaux de construction autres que le bois par la lutte contre les attaques microbiologiques et les algues.

- *Type de produits 13*: Produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux

Produits utilisés pour protéger les fluides utilisés dans la transformation des métaux par la lutte contre les altérations microbiennes.



Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)