

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Caractérisation des dangers et des expositions du 4-nitrophénol

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Caractérisation des dangers et des expositions du 4-nitrophénol

Avis de l'Anses

Rapports d'expertise collective

Décembre 2015

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 décembre 2015

AVIS

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

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

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

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

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

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

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

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

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

Le tableau 1 présente les réglementations applicables à ces substances.

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

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

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

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

⁴ Substance of very high concern (substances extrêmement préoccupantes)

⁵ Risk Management Option Analysis

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

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

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

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

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

⁷ PIC : Prior informed consent (consentement préalable informé)

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

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

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

Certaines de ces 6 substances font l'objet de réglementations sectorielles (cf. tableau 1) et sont enregistrées au titre du règlement n° 1907/2006¹¹ (REACH).

- Le DEGME est inscrit à l'annexe XVII du règlement REACH concernant une restriction de mise sur le marché en tant que substance ou comme constituant de mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les peintures, les décapants peintures, les agents de nettoyage, les émulsions auto-lustrantes et les produits d'étanchéité pour plancher destinés à la vente au public.
- L'utilisation des nonylphénols et des éthoxylates de nonylphénols a fait l'objet de mesures restrictives dès 2005 (inscription en annexe I de la directive 2003/53/CE¹² puis en annexe XVII du règlement REACH), limitant leur concentration à 0,1 % en masse pour les utilisations dans les nettoyants industriels et domestiques, le traitement des textiles et du cuir, l'industrie du papier et carton, les cosmétiques et autres produits d'hygiène, les formulants ou co-formulants de phytosanitaires et biocides, les émulsifiants de produits agricoles, les produits pour l'usinage des métaux. La saisine concerne exclusivement le 4-nonylphénol linéaire, et la restriction détaillée ci-dessus s'applique aux mélanges de nonylphénols (dont le 4-nonylphénol linéaire peut faire partie) et aux nonylphénols ramifiés.
- Par ailleurs, le 4-*tert*-octylphénol et les nonylphénols ramifiés, linéaires, ainsi que les éthoxylates ont été inscrits sur la liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation de mise sur le marché respectivement depuis le 19/12/2011 et le 20/06/2013.

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

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

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

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

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

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

Pour chaque substance :

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ METHODOLOGIE DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

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

Concernant la caractérisation des expositions et de l'approche par «usages», une enquête de filières a été réalisée auprès de 37 000 industriels français entre août 2010 et mai 2011 afin d'identifier les produits sur le marché contenant ces substances. Cette enquête a été complétée par une recherche bibliographique et l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation telles que la Banque nationale des produits et compositions (BNPC)¹³ gérée par les centres antipoison (CAP), et les banques de données Sepia¹⁴ de l'INRS et Simmbad¹⁵ du ministère en charge de l'environnement ; ou des mesures d'exposition aux substances chimiques pour des activités professionnelles (base de données Colchic). Ces recherches ont été réalisées sur la période 2000 – 2012. Pour rappel, dans le cadre de ces travaux, les expositions ont été évaluées pour la population générale (incluant les populations vulnérables, femmes enceintes, enfants) et, lorsque cela a été jugé pertinent, les professionnels manipulant des produits de consommation, dits «grand public» (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). En complément, les données de contamination dans l'air et les poussières sédimentés ont été recherchées à partir d'une revue de la littérature sur la période 2000-2014.

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

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

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

■ RESULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

CARACTERISATION DES DANGERS ET DES USAGES

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

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

Caractérisation des dangers : Les données *in vivo* sont essentiellement issues des rapports industriels non publiés de Bayer (1988, 1991). Une étude sub-chronique par voie cutanée [13 semaines, 6h/j et 5 j/semaine à 0, 20, 100, et 500 mg/kg pc/j (Bayer 1991a)] n'a pas montré d'effets chez des rats Wistar. Le NOAEL¹⁶ pour l'exposition par contact cutané fut établi par les auteurs à 500 mg/kg/j. Une étude sur le développement a été réalisée chez des rates exposées par voie orale à 0, 30, 100, et 300 mg/kg de pc /j entre les jours 6 et 15 de gestation. Une toxicité maternelle est observée à 100 mg/kg/j. L'exposition *in utero* à la dose de 300 mg/kg/j, montre une toxicité sur le fœtus se traduisant par une baisse du poids fœtal et une augmentation de malformation au niveau oculaire (microphthalmie et anophthalmie). Un NOAEL a été établi par les auteurs à 30 mg/kg/j.

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

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

4-tert-octylphénol (n° cas 140-66-9)

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

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

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

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

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

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

4-nitrophénol (n° cas 100-02-7)

Caractérisation des dangers : Huit études ont été recensées dont 5 études sur le développement (2 *in utero* et 3 périnatales) dont 4 études chez le rat et une *in utero* chez la souris. A des niveaux d'exposition relativement élevés, aucun effet n'est observé sur la reproduction et le développement chez l'animal, et ce même en approchant les valeurs létales (cas des souris traitées à 400 mg/kg/j, alors que la DL₅₀ déterminée pour cette espèce est de l'ordre de 625,7 mg/kg). Une exposition *in utero* montre des effets sur la viabilité des petits et leur poids corporel ; les mères ayant été exposées par voie orale à des doses comprises entre 300 et 400 mg/kg/j. A noter que cette substance a fait l'objet d'une étude sur deux générations et d'études de toxicité chroniques, considérées par la réglementation comme suffisantes pour étudier la fertilité. Par contre, ces études sur le développement ont été réalisées selon des protocoles non standardisés (une seule dose, temps d'exposition court ...) et ne peuvent être considérées comme suffisantes pour identifier un risque pour le développement.

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

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

faibles quantités dans les mélanges et articles concernés. Les données de concentrations résiduelles ne sont généralement pas disponibles. Les seules données de concentration disponibles sont issues de la BNPC¹⁷ et concernent des produits phytopharmaceutiques, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine.

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

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

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

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

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

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

4-tert-butylphénol (n° CAS 98-54-4)

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

¹⁷ Base nationale des produits et compositions.

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

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

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

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

Selon les données rapportées par l'ECHA¹⁸ (2011), une étude reprotoxique de «screening» (Japan, MHW, 1996) mentionne une absence de toxicité à la dose maximale (NOAEL : 200 mg/kg/j). Une étude sur le développement (Clubb and Jardine 2006) mentionne un NOAEL de 70 mg/kg/j sur la base d'une diminution du nombre d'implantations et du nombre de petits vivants par portée, de la taille de la portée et du poids de la portée ainsi que du gain de poids de la portée à 600 mg/kg pc/j chez les F0 et les F1. Les deux études sont jugées de bonne qualité. Néanmoins, seule l'étude sur le développement peut être retenue pour une ERS car l'ECHA ne recommande pas d'utiliser les études de screening ne montrant pas de toxicité.

4-nonylphénol (n° CAS 104-40-5)

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

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

¹⁸ European chemicals agency / Agence européenne des produits chimiques.

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

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

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

Concernant les produits synthétisés à partir de NPEs, ceux-ci peuvent également contenir de faibles quantités de nonylphénols n'ayant pas été polymérisés. Cependant, l'utilisation des nonylphénols et des NPEs est déjà très réglementée au niveau européen et a fait l'objet de mesures restrictives depuis 2005 (cf. tableau 1), limitant leur concentration à 0,1 % pour différentes utilisations. Par ailleurs, la recherche bibliographique, l'enquête de filières et l'extraction des bases de données n'ont pas permis d'identifier de produits synthétisés à partir de NPEs non couverts par cette restriction¹⁹ (cf. contexte réglementaire), à l'exception des textiles (produits finis) dans lesquels des concentrations en NPEs ont été quantifiées. Des mesures de gestion permettant de couvrir cette voie d'exposition sont d'ores et déjà mises en œuvre, par l'intermédiaire d'un dossier de restriction dans le cadre de la réglementation REACH des nonylphénols et des NPEs dans les textiles.

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

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

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNEXES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profil toxicologique
4-nitrophénol (n°CAS 100-02-7)

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 »

Mai 2012

Mots clés

4-nitrophénol, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence.

Avis et limitations de ce profil toxicologique

L'organisation de ce profil toxicologique et sa structure ont été élaborées et discutées dans le groupe de travail des perturbateurs endocriniens. L'objectif poursuivi est d'établir des profils toxicologiques sur la base des derniers rapports publiés par des organismes nationaux et de la littérature récente afin d'identifier des études clés pouvant servir à l'évaluation du risque sanitaire. Ce profil n'a pas été rédigé dans l'intention d'être intégré dans un profil toxicologique plus général. Au final, l'usage de ce document est destiné prioritairement à évaluer les effets reprotoxiques et/ou PE du 4-nitrophénol. C'est pourquoi l'organisation des sections de profil est propre aux documents issus de ces travaux.

Présentation des intervenants

GROUPES DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATEGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

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

Membres

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

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche

Public en Santé, Luxembourg

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

février 2013

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

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

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

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur

les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

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

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service

de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

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

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

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

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

2013

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

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

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

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Ce rapport a été soumis pour commentaires au(x) CES :

- « Évaluation 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

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 7 février 2012.

Il a été adopté par le CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » le 31 mai 2012.

RAPPORTEUR

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

M. Mohammed LOUNIS – Chef de projet scientifique - Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse et conclusions.....	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures.....	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	9
2 Identification de la substance	10
2.1 Généralités.....	10
2.2 Propriété physico-chimiques.....	11
2.3 Réglementation et classification	11
3 Valeurs toxicologiques de référence existantes	11
4 Evaluations européennes ou internationales	15
5 Toxicocinétique	16
5.1 Absorption.....	16
5.2 Distribution	16
5.3 Métabolisme.....	16
5.4 Élimination	18
6 Effets sur la toxicité de la reproduction et de perturbation endocrinienne	19
6.1 Études sur la reproduction.....	19
6.2 Études sur le développement	22
6.3 Études sur la perturbation endocrinienne.....	25
7 Cancérogénicité.....	32
8 Autres données	33
8.1 Sensibilisation	33
8.2 Génotoxicité.....	33
9 Résumé des données de toxicocinétique et des effets observés.....	34
10 Conclusion	37
11 Bibliographie.....	39

Abréviations

ALAT:	Alanine amino transferase
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
DL:	Dose letale
ED	Effective Dose
EFSA	European Food Safety Authority
ENEL	Estimated No-Observed-Effect Level
ER	Récepteur aux œstrogènes
ER α	Récepteur α aux œstrogènes (ou Estrogen Receptor α)
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
p-NTP	p-Nitrophénol
RfD	Reference dose
T3	Tri-iodothyronine
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1: Généralités _____	10
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques _____	11
Tableau 3 résumé des NOAEL/LOAEL observés _____	35

Liste des figures

Figure 1: Voies métaboliques du p-NTP (D'après Robinson <i>et al.</i> 1951) _____	18
Figure 2: Concentrations plasmatiques hormonales mesurées chez _____	30

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 le système 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 :

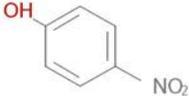
- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction 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 Identification de la substance

2.1 Généralités

Tableau 1: Généralités

Paramètre	Valeur	Référence
N° CAS	100-02-7	ECB/EINECS
Étiquetage CE	202-811-7	ECB/EINECS
Noms français	p-NTP 4-Hydroxynitrobenzène 4-Nitrophénol Niphen PNP Paranitrofenol Paranitrofenolo Paranitrophenol Paranitrophenol Phenol, 4-nitro- Phenol, p-nitro- p-Hydroxynitrobenzene p-Nitrofenol UN1663	Haz-Map
Nom chimique mentionné à l'annexe I	p-NTP	ECB/EINECS
Nom commercial	-	
Formule chimique	C ₆ H ₅ NO ₃	ECB/EINECS
Structure		ECB/EINECS

2.2 Propriété physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques

Paramètre	Valeur	Référence
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux jaunes à bruns	HSDB, 2003
Masse molaire (g/mol)	139,11	HSDB, 2003
Point d'ébullition (°C)	279 à 297	HSDB, 2003
Point de fusion (°C)	110-116	HSDB, 2003]
Point d'éclair	142 à 169	ATSDR, 1992
Densité vapeur	4,8	ATSDR, 1992
Densité liquide	1.27 à 1,5	ATSDR, 1992
Tension de vapeur (hPa)	0,0004 à 20°C	ATSDR, 1992
logKow	1,91	HSDB, 2003
Koc (L/kg)	102,18 - 102,42	ATSDR, 1992
Facteur de conversion dans l'air à 20°C	1 ppm = 5,783 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,173 ppm	ATSDR, 1992

2.3 Réglementation et classification

Le 4-nitrophénol est concerné par :

- La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n°1272/2008 (CLP),
 - Le règlement n° 1907/2006 (REACH),
- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

Le 4-nitrophénol figure dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE 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), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne 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/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du 4-nitrophénol (n°CAS : 100-02-7) selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008

	Classification	Limite de concentration spécifique	Symboles de danger
règlement (CE) n°1272/2008	Acute Tox. 4 <u>H302</u> Acute Tox. 4 <u>H312</u> Acute Tox. 4 <u>H332</u> STOT RE 2 <u>H373</u> **	-	
directive 67/548/CEE	Xn ; R20/21/22 R33	-	

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA¹. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

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

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

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

Inventaire des notifications des autotaxonomies pour le 4-nitrophénol :

- H 301 : Toxique en cas d'ingestion.
- H302 : Nocif en cas d'ingestion.
- H 312 : Nocif par contact cutané.
- H 332 : Nocif par inhalation.
- H 373 : Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

¹ <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

- Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le 4-nitrophénol fait partie des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le 4-nitrophénol sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

3 Valeurs toxicologiques de référence existantes

La recherche bibliographique n'a identifié aucune valeur toxicologique de référence pour le p-NTP.

4 Évaluations européennes ou internationales

- Toxicological profile for p-NTP (ATSDR) – 1992
- Concise International Chemical Assessment Document for Mononitrophenol (inchem) - 2000

5 Toxicocinétique

5.1 Absorption

Le p-NTP (p-NTP) est absorbé par toutes les voies (respiratoire, digestive et cutanée). Il est rapidement absorbé par inhalation (Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, 1985), et par le tractus gastro-intestinal (National Research Council Drinking Water and Health, 1981). Aucune donnée sur le taux d'absorption du p-NTP après inhalation n'ont été recensées. Pour ce qui est de l'absorption par voie orale, il apparaît qu'au moins 80 à 90 % de la dose sont rapidement absorbées par l'organisme (ATSDR, 1992). Ainsi, chez le singe, l'absorption orale est rapide, et le pic de la concentration plasmatique est atteint quelques minutes seulement après administration par gavage d'une dose de 20 mg/kg (Lawford et al. 1954, in ATSDR, 1992). Ces données sont corroborées par le fait qu'une faible partie seulement de la substance absorbée par voie orale passe dans les matières fécales, et que la majeure partie est excrétée dans les urines en 24 à 48 heures (IPCS, 2000).

Le p-NTP est aussi absorbé à travers la peau (NTP, 1993). Il est à noter que sur des modèles IPPSF (isolated perfused porcine skin flap), la vitesse d'absorption cutanée est dose-dépendante et l'absorption et la pénétration sont plus importantes avec l'acétone qu'avec l'éthanol comme véhicule, (Brooks et al. 1996). La pénétration cutanée du p-NTP a été observée dans plusieurs autres expériences *in vitro* (Huq et al. 1986, Jetzer et al. 1986 ; Ohkura et al. 1990). Des études spécifiques sur la résorption cutanée du ¹⁴C-p-NTP, sous conditions non-occlusives, ont montré que l'absorption est d'environ 35% et 11% après 7 jours chez le lapin et chez le chien respectivement.

5.2 Distribution

Abu-Qare et al. (2000) ont mis en évidence que la distribution du p-NTP, après administration orale, est rapide et concerne tous les organes chez la rate Sprague-Dawley gestante. Les plus fortes concentrations sont retrouvées 30 minutes après l'administration dans la plupart des tissus. La concentration la plus élevée est retrouvée en premier lieu dans les reins, puis par ordre décroissant dans : le foie, le placenta, le fœtus, et le cerveau.

En raison de son métabolisme et de son excrétion rapide, la bioaccumulation du p-NTP dans l'organisme n'est pas attendue (Inchem, 2000). Cependant, aucune étude spécifique de bioaccumulation n'a été recensée.

5.3 Métabolisme

Le p-NTP est métabolisé principalement dans le foie. La voie principale est catalysée par une oxygénase à fonction multiple, puis par des enzymes de phase II, et aboutit à la formation de composés glucurono et sulfoconjugués, qui sont excrétés dans les urines. Cette voie se retrouve aussi bien chez l'homme, que chez les animaux d'expérience (US-EPA, 1980).

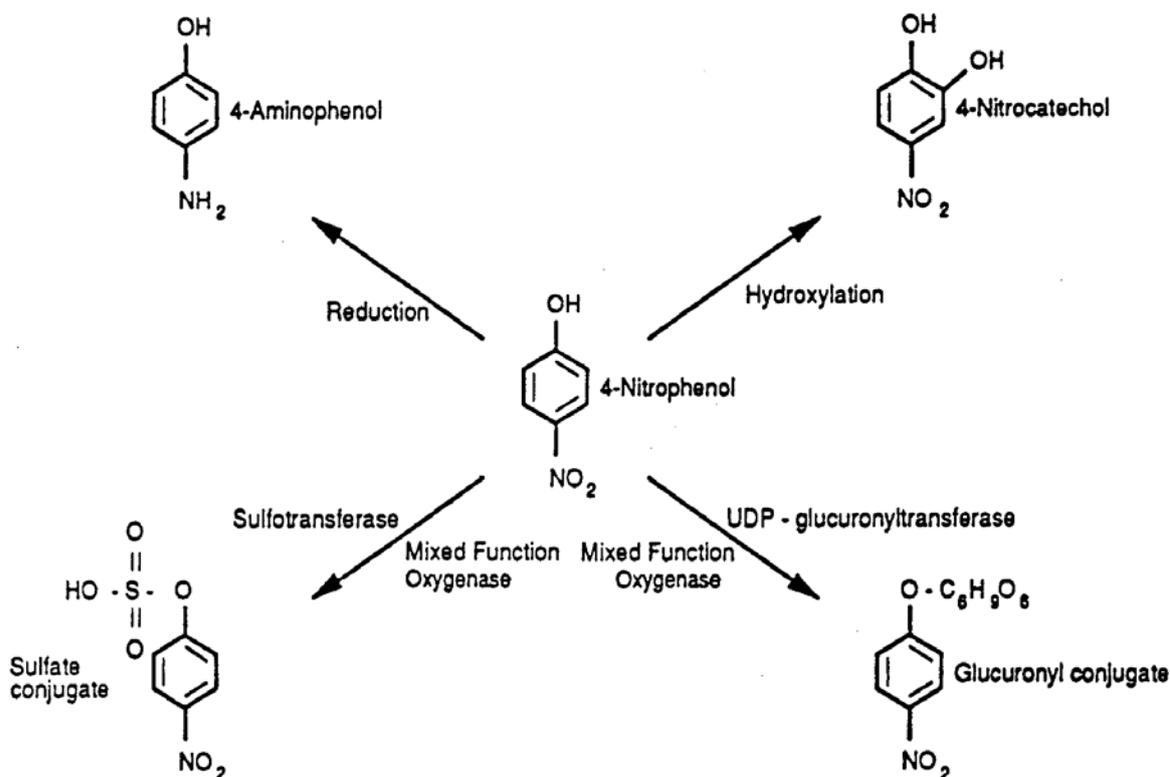
Le p-NTP peut aussi être métabolisé en quantités plus faibles en 4-aminophénol par nitroréduction et en 4-nitrocatechol par hydroxylation (NTP, 1993). Il est à noter que les cytochromes P450 2E1 et P450 3A interviennent de façon importante dans l'hydroxylation du p-NTP (Amato et al. 1998 ; Zerilli et al. 1997) et que l'éthanol amplifie les réactions d'hydroxylation au niveau hépatique et rénal (Amet et al. 1998). La grossesse diminue l'activité des enzymes qui catalysent les réactions métaboliques précédentes, ce qui

provoque une augmentation du p-NTP en circulation, et donc la quantité de substance délivrée au cerveau et au fœtus (Feuer, 1979 ; Neale et Parke, 1979 ; Pulkkinen, 1966 ; Weitman et al, 1983).

Les pourcentages de glucuroconjugués et d'esters sulfates sont dépendants de l'espèce, du sexe, et de la dose. On note cependant que les esters sulfates prédominent aux faibles doses, et que les glucuroconjugués prédominent aux doses plus élevées (Robinson et al., 1951; Gessner & Hamada, 1970; Machida et al., 1982; Rush et al., 1983; Snodgrass, 1983; Tremaine et al., 1984; Meerman et al., 1987). Chez le lapin, après administration orale, le p-NTP subit une réduction en 4-aminophénol, ainsi qu'une glucuroconjugaison et une sulfatation. Ainsi, 14% de la dose administrée sont retrouvés sous forme de composés aminés dans les urines (Robinson *et al.* 1951). Chez la souris, après administration intra péritonéale, le 4-nitrophényl-glucuroconjugué a été identifié comme un métabolite mineur du p-NTP (environ 1-2% de la dose administrée) (Gessner & Hamada, 1970). Selon plusieurs études, le prétraitement des animaux d'expérience par l'éthanol pour favoriser l'induction des cytochromes P450, entraîne une augmentation marquée de l'hydroxylation microsomale hépatique. Le 4-nitrocatechol ainsi formé, entre en compétition avec le p-NTP pour les voies de glucuroconjugaison et de sulfatation (Reinke & Moyer, 1985 ; Koop, 1986 ; McCoy & Koop, 1988 ; Koop & Laethem, 1992).

Dans l'étude d'Abu-Quare *et al.* (2000), des rates gravides Sprague Dawley ayant 14-18 jours de gestation, sont exposées par voie orale à une dose unique de [¹⁴C] 4- NTP. Certains lots des animaux traités sont sacrifiés, à respectivement 0.5, 1, 2, 4, 12, et 24 heures après l'exposition. La radioactivité est rapidement absorbée, et distribuée aux tissus maternels et fœtaux. Le tractus gastro-intestinal retient 20 % et 2 % de la dose, respectivement 0.5 et 4h après l'exposition. La concentration plasmatique maximale de la radioactivité à 0.5 h (en µg/ml d'équivalent de p-NTP) est respectivement de 7.17, et 0.37 pour le plasma maternel et le plasma fœtal. La concentration maximale de la radioactivité (en µg d'équivalent de p-NTP par g de tissu frais) est détectée dans la plupart des tissus 0.5 h après l'exposition, et est décroissante dans l'ordre des organes suivants : rein (23.27), foie (12.37), placenta (3.56), fœtus (2.17), et cerveau (1.99). Les auteurs donnent les valeurs de $\frac{1}{2}$ vie dans le plasma maternel (34.65 h) et fœtal (69.30 h), et dans différents organes : placenta (11,53 h), fœtus, plasma, et reins (69,3 h), cerveau (0,19 h), et foie (5,33 h). Les deux métabolites : p-aminophénol et p-nitrocatechol, sont détectés dans le foie avec des concentrations maximales à 0,5 heures, qui sont respectivement de 1.13 et 1 µg/g de tissu frais. Les deux substances persistaient dans le tissu hépatique jusqu'à respectivement 4 et 8 heures après l'administration orale. Alors que la variation dans le temps de la concentration du p-nitrocatechol suit un modèle monoexponentiel, celle du p-aminophénol suit un modèle biexponentiel, avec des $\frac{1}{2}$ vies d'élimination de 1,93 h et 4,95 h respectivement.

Les métabolites radioactifs sont rapidement excrétés dans les urines, majoritairement sous forme de métabolites polaires, alors que seulement 3 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces.

Figure 1: Voies métaboliques du p-NTP (D'après Robinson *et al.* 1951)

5.4 Élimination

La principale voie d'élimination du p-NTP est la voie urinaire, quelque soit la voie d'administration (orale, cutanée, intraveineuse ou intra péritonéale). Cela a été montré chez plusieurs espèces (rats, souris, chiens ou lapins). L'excrétion se fait essentiellement (jusqu'à 95%) sous forme de glucuronoconjugués et de sulfates. Le reste de la substance est éliminée sous forme inchangée dans les urines (environ 2 à 7%), ou par les fèces (environ 1%). Ainsi chez le rat, 87 à 97% du p-NTP sont excrétés dans les urines et 1 à 4% dans les fèces, 120 heures après une exposition intra péritonéale ; alors que 65 à 77% sont excrétés dans les urines, et 1 à 3% dans les fèces 120 heures après une exposition cutanée (Hughes *et al.* 1997).

Chez la rate gestante, 16% de la substance sont excrétés dans les urines une heure après l'administration orale. Cette proportion atteint 92% après 96 heures, avec 16% des métabolites qui sont sous une forme non-conjuguée. Seuls 3 % sont retrouvés dans les fèces. Les conjugués sont retrouvés en faibles proportions dans les urines (respectivement 4 et 8%), ce qui est probablement dû à la baisse d'activité des systèmes enzymatiques induits par la gestation et responsables de l'hydroxylation du p-NTP, (Abu-Qare, 2000) comme indiqué au chapitre 5.3

6 Effets sur la toxicité de la reproduction et de perturbation endocrinienne

6.1 Études sur la reproduction

1/ Dans une étude *in vitro* (Mi *et al.* 2009), des embryons de poulets fertilisés Hy-line de 18 jours, sont incubés en continu pendant 6 ou 48 heures dans un milieu de culture Mc Coy's 5A sans sérum, contenant de l'insuline, de la transferrine, du sélénium et du p-NTP à 1.10^{-7} , 1.10^{-6} , ou 1.10^{-5} M. On observe :

A la concentration de 1.10^{-5} M de p-NTP

-Après 6 heures d'incubation : les cellules commencent à se lyser et à se désorganiser avec une réduction significative de la viabilité cellulaire.

-Après 48 heures d'incubation, de nombreuses spermatogonies montrent un noyau condensé et un cytoplasme vacuolé, alors qu'aucun changement morphologique significatif n'est observé dans les cellules somatiques à cette concentration et avec ce temps d'incubation. La production de malonaldéhyde est significativement augmentée (révélant une peroxydation lipidique). Les activités des enzymes : superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GSH-Px), sont significativement diminuées.

Aux concentrations de 10^{-6} et 10^{-7} M, et après 6 heures d'incubation, la réduction de la viabilité cellulaire n'est pas significative, par rapport aux contrôles.

La cytotoxicité du p-nitrophénol semble donc être due à une augmentation de la peroxydation lipidique accompagnée d'une diminution consécutive du stock d'enzymes assurant les activités antioxydantes

Résumé de l'étude

Référence	Mi <i>et al.</i> – 2009
Espèce	Embryons fertilisés de poulets Hy-line
Exposition	Incubation continue de 6h ou 48h dans un milieu Mc Coy's 5A sans sérum contenant de l'insuline, de la transferrine, et du sélénium
Concentrations	10^{-7} M – 10^{-6} M – 10^{-5} M de p-NTP
Résultats	<p><u>Après 6h d'incubation à 10^{-5} M</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Début de lyse et désorganisation des cellules avec \searrow significative de la viabilité cellulaire <p><u>Après 6h d'incubation à 10^{-7} M et 10^{-6} M</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de \searrow significative de la viabilité cellulaire <p><u>Après 48h d'incubation à 10^{-5} M</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre spermatogonies avec noyau condensé et cytoplasme vacuolé (pas de changement morphologique des cellules somatiques) - \searrow significative du nb de spermatogonies vivantes - \nearrow significative de la production de malonaldéhyde - \searrow significative activités superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GSH-Px)
Conclusion	Cytotoxicité due à \nearrow de peroxydation lipidique et \searrow du système antioxydant cellulaire

2/ Dans une étude de toxicité subchronique de 28 jours (Andrae *et al.*, 1981), résumée dans le rapport de l'IPCS (2000), des rats Sprague-Dawley (10 par sexe et par groupe de dose) ont reçu, par gavage, des doses orales de p-NTP de 0, 70, 210 ou 630 mg/kg. Une inhibition motrice, qui a duré environ 2 heures, a été observée chez les animaux exposés aux doses de 210 et 630mg/Kg.

La mortalité est de 1/10 chez les rats mâles exposés à 210 mg/Kg, et de 4/10 et 6/10, respectivement chez les mâles et femelles exposés à 630mg/Kg (les signes spécifiques de l'intoxication ne sont pas indiqués).

Dans le groupe le moins exposé (70 mg/kg), l'examen macroscopique a révélé 7 cas de foie de couleur jaune pâle, et l'histopathologie a montré 8/10 cas de dégénérescence graisseuse finement dispersée. Cependant, ces observations ont également été faites sur les rats témoins (6/10 cas).

Dans le groupe ayant reçu la plus forte dose (630 mg/kg), il a été observé une augmentation significative de l'activité de l'alanine-amino-transférase (ALAT), une augmentation de cas de néphroses (2/10 mâles et 5/10 femelles), une atrophie testiculaire (1/10 mâle), une inhibition de la spermatogénèse (2/10 mâles), et une atrésie folliculaire dans les ovaires (4/10 femelles). Ces effets n'ont pas été observés chez les animaux ayant été exposés à la dose de 210 mg/kg/j.

Du fait que les effets hépatiques ne sont pas clairement établis, aucune valeur de NOAEL n'est proposée par les auteurs de l'étude.

Résumé de l'étude

Référence	Andrae <i>et al.</i> (OCDE 407) - 1981
Type d'étude	Étude de toxicité subchronique sur 28 jours
Espèce	Rats Sprague-Dawley
Exposition	Orale par gavage - 28 jours
Doses	0 – 70 – 210 – 630 mg/kg/jour
Résultats	<p><u>A 70 mg/kg/j</u> 7/10 de cas de pâleur du foie, et 8/10 cas de dégénérescence graisseuse finement dispersée (6/10 chez les témoins).</p> <p><u>A 210 mg/kg/j : Pas d'autres effets</u></p> <p><u>A 630 mg/kg/j</u> Atrophie testiculaire (1/10 mâle) Inhibition spermatogénèse (2/10 mâles) Atrésie folliculaire (4/10 femelles) Néphrose (2/10 mâles et 5/10 femelles) Augmentation de l'activité de l'alanine-amino-transférase A 210 mg/kg/j, ces effets ne sont pas observés.</p>

3/ Une étude de l'armée américaine (Angerhofer, 1985), résumée dans le rapport de l'IPCS (2000), a porté sur 2 générations de rats Sprague Dawley (24 femelles et 12 mâles). Le p-NTP est dissous dans l'éthanol et administré par voie cutanée aux doses de 0, 50, 100 et 250 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. La génération F0 a été exposée sur une période de 140 jours avant l'accouplement. Le traitement a été poursuivi pendant l'entretien, la gestation, et la lactation. Des groupes de 26 femelles et de 13 mâles de la génération F1 ont été exposés pendant 168 jours de la même manière que l'avaient été les rats de la génération F0 ; les femelles de la génération F1 ont également été exposées pendant l'élevage, la gestation et la lactation. A part des signes d'irritation cutanée dose-dépendants (érythèmes, croûtes) observés chez les animaux traités, les examens macroscopiques et histologiques n'ont montré aucun effet indésirable significatif. Les index calculés chez les animaux traités, et qui concernaient la fertilité, la gestation, la viabilité et la lactation, n'étaient pas différents de ceux des contrôles. Les poids relatifs des testicules des rats de la génération F0 n'étaient pas affectés. De même, il n'a pas été observé de lésions histologiques testiculaires.

Résumé de l'étude

Référence	Angerhofer (US Army) – 1985
Type d'étude	2 générations
Espèce	Rats Sprague-Dawley
Exposition	Cutanée : 5 j/semaine (F0 et F1)
Doses	0 – 50 – 100 – 250 mg/kg/jour
Résultats	<ul style="list-style-type: none">- Seulement des signes d'irritation cutanée dose-dépendants (érythèmes, croûtes)- Pas de modification des indices de fertilité, de gestation, de viabilité et de lactation.- Pas de modification du poids relatif des testicules de la F0- Pas de lésions histologiques testiculaires

4/ Plasterer *et al.* (1985) ont publié une étude de "screening" de 9 substances chimiques, dont le p-NTP, conduite dans le cadre d'un projet NTP visant à déterminer les substances prioritaires pour évaluer leurs risques de reprotoxicité chez des souris CD-1 adultes, âgées de 61-71 jours, et exposées par voie orale. Le nombre d'animaux par dose, ainsi que pour les témoins est de 50. Cette étude comporte deux phases :

- La première consiste à déterminer, pour chaque substance testée, la dose maximale tolérable chez des souris non gravides. Les doses utilisées sont : 62.5, 125, 250, 500, et 1000 mg/kg pour le p-NTP. Le nombre total d'animaux morts après traitement est de 4 et 8 pour, les groupes traités à respectivement 500 et 1000 mg/kg. Pour toutes les autres doses, les auteurs n'observent aucune modification du poids corporel par rapport aux témoins (traités à l'huile de maïs). En conséquence, les auteurs retiennent un autre paramètre comme indicateur de la dose maximale admissible, et qui est la dose létale pour 10 % des animaux traités, appelée DL10. La valeur de DL10 déterminée pour le p-NTP est de 400 mg/kg, pour une DL50 égale à 625.7 mg/kg.

- La deuxième phase de l'étude a porté sur les effets sur la reproduction et sur le développement. Un groupe de 50 souris femelles gravides CD-1, de même âge, et ayant la même durée de gestation, ont reçu, par gavage quotidien des doses de 400 mg/kg de p-NTP, du jour 7 au jour 14 de gestation. Un groupe témoin de 50 animaux, a reçu de l'huile de maïs dans les mêmes conditions. Les résultats suivants ont été observés :
 - Le taux de survie des souris gravides (mesuré par le rapport du nombre de femelles gravides survivantes, sur le nombre total de femelles gravides) est diminué de façon significative ($p < 0.05$; égal à 0,81 chez les traitées, et à 1 chez les témoins).
 - Il y a une diminution du gain de poids corporel chez les traitées par rapport aux témoins ($p < 0.05$)
 - L'indice de reproduction, défini par les auteurs comme le rapport entre le nombre de femelles ayant eu des petits sur le nombre de femelles gravides survivantes, n'est pas modifié. Il est égal à 0.966 (28/29), pour 36 femelles gravides au total.
 - Pas de changement observé dans l'index de reproduction.
 - Il est aussi observé une diminution de la prise de poids corporel maternel. Le nombre moyen de petits vivants par portée était légèrement diminué. Aucune anomalie macroscopique n'est observée.
 - Les indices de létalité fœtale, définis comme le nombre moyen de petits vivants, et de petits décédés à PND 1 et PND 3, ne sont pas modifiés de façon significative chez les souris traitées par rapport aux souris témoins.
 - Le poids moyen des petits à PND 1 et PND 3 n'est pas modifié chez les traitées par rapport aux témoins.

Résumé de l'étude

Référence	Plasterer <i>et al.</i> – 1985
Espèce	Souris CD-1
Exposition	Orale par gavage de J7 à J14 de gestation
Doses	quotidiennes de 400 mg/kg/jour
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'effet sur le poids corporel des souris non gravides, même à forte dose. - Diminution de la prise de poids corporel des souris gravides, à 400mg/kg - Taux de survie des souris gestantes 81% (100% dans le groupe contrôle) - Pas de changement de l'indice de reproduction : 28 femelles ayant eu des petits, pour 29 femelles gravides survivantes. - Pas de diminution significative du nombre moyen de petits vivants, et de celui de petits décédés, par portée, entre les traitées et les témoins. - Pas de modification significative du poids moyen des petits à PND 1 et PND 3 chez les traitées par rapport aux témoins.

6.2 Études sur le développement

1/ Une analyse de Hansch (qui est une approche de la relation quantitative entre la structure physico-chimique d'une série de composés et leurs activités biologiques - Quantitative structure-activity relationship ou QSAR) a été appliquée à une série de 27 phénols différemment substitués, dont le p-NTP. Ces composés ont été testés pour leur toxicité sur le développement chez des rats Sprague-Dawley (Kavlock, 1990). La substance est diluée dans un mélange d'eau, de Tween 20, de propylène glycol, et d'éthanol dans les proportions respectives suivantes : 4/1/1/1. La solution a été administrée par gavage à des groupes de 12 à 13 animaux aux doses de 0, 100, 333, 667 ou 1000 mg/kg au jour 11 de la gestation. Le groupe témoin a reçu la solution seule. Les critères d'évaluation de la toxicité maternelle incluaient des signes de toxicité, de mortalité, de prise de poids corporel, et du nombre de cicatrices d'implantation dans l'utérus au sevrage. Chez la descendance, la

viabilité, les malformations manifestes, la perte périnatale, et le poids corporel aux jours postnataux PND 1 à PND 6, ont été enregistrés. Les petits sont maintenus jusqu'au sevrage et examinés pour détecter d'éventuelles malformations. Les malformations manifestes les plus fréquentes et observées pour plusieurs substituants phénoliques à toutes les doses, sont celles touchant les membres (surtout les membres postérieurs) avec paralysie, la queue et le système urogénital. Ces effets ne sont pas observés chez les animaux traités par le p-NTP, quelle que soit la dose administrée.

A forte dose, on observe une augmentation de la mortalité chez les mères (3/13 à 667 mg/kg ; et 4/12 à 1000 mg/kg, contre 0/13 à 0, 100, et 333 mg/kg), alors qu'il n'y a pas de modification du poids corporel ni du nombre d'implantations dans l'utérus à toutes les doses. A la dose de 333 mg/kg, il n'y a pas de modification de la viabilité et du poids corporel aux jours postnataux PND 1 à PND 6.

Résumé de l'étude

Référence	Kavlock 1990 -
Espèce	Rats Sprague-Dawley
Exposition	Orale par gavage à J11 de gestation
Doses	0 – 100 – 333 – 667 – 1000 mg/kg
Résultats	<p>-Pas de modification du poids corporel des mères, ni du nombre d'implantation dans l'utérus. -Pas de malformations manifestes des membres, de la queue, et du système urogénital chez les petits (Ces effets sont observés chez les animaux traités par certains phénols substitués) <u>Mortalité maternelle</u> : 3 sur 13 à 667 mg/kg, et 4 sur 12 à 1000 mg/kg</p> <p><u>Chez les petits</u> : <u>A 333 mg/kg</u> Pas de modification de la viabilité, du poids corporel aux jours postnataux PND 1 à PND 6.</p>

2 a/ Dans une étude à dose répétée (Koizumi *et al.* 2001), des rats nouveau-nés Sprague-Dawley (6 par sexe et par groupe de dose), ont été traités par intubation gastrique d'une solution de p-NTP en suspension dans du carboxyméthylcellulose de sodium (à 0,5% w/v), du 4^{ème} au 21^{ème} jour après la naissance.

Les animaux sont examinés pour leur comportement général et leur poids, et sacrifiés 22 jours après le sevrage. Un examen hématologique et biochimique du sang a été réalisé et le poids des organes suivants a été noté : cerveau, glande pituitaire, foie, reins, testicules, épидидyme, ovaires, et utérus.

Dans un essai préliminaire de recherche des doses, les doses administrées sont de 0, 110, 160, 230, et 320 mg/kg/jour. On a observé les taux de mortalité suivants (mort intervenue au début du traitement) : 5/6 mâles et 6/6 femelles à 320 mg/kg/j ; 3/6 mâles et 1/6 femelles à

230 mg/kg/j ; et 1/6 mâle à 160 mg/kg/j. La plupart des animaux présentaient des convulsions avant le décès.

Dans l'étude principale, les doses administrées sont de 80, 110 et 160 mg/kg/jour du 4^{ème} au 21 jour après la naissance. Aucun signe de toxicité ni aucune mort n'ont été observés chez les mâles et les femelles (pas de changement de l'apparence du pelage abdominal, de la pousse des incisives, de l'ouverture des yeux ou des paramètres de l'ontogénèse). Les poids absolu et relatif des organes n'ont pas été modifiés, à l'exception d'une légère augmentation du poids relatif du foie chez les mâles (+ 6% statistiquement significative), observée à 160 mg/kg, et 24 heures après la fin du traitement. Aucun changement hématologique, biochimique, histopathologique et urinaire n'a été observé. La séparation préputiale chez les mâles et l'ouverture vaginale chez les femelles n'ont pas été modifiées. Les auteurs fixent le NOAEL à 110 mg/kg/jour en précisant qu'à cette valeur, il n'y a pas de preuve de toxicité pour les paramètres observés.

2 b/ Dans un autre essai rapporté dans la même publication, des rats Sprague-Dawley de 5 à 6 semaines, (6 par sexe et par groupe de dose) ont été traités par intubation gastrique de p-NTP mis en suspension dans une solution à 0,5% de carboxyméthylcellulose de sodium pendant 28 jours. Les animaux sont examinés pour leur comportement général, leurs poids, leurs consommations alimentaires, et sacrifiés 15 jours après le sevrage. Des examens hématologiques et biochimiques du sang, et les poids des organes sont réalisés.

Dans un essai préliminaire de recherche de doses, les doses administrées sont de 3, 12,5, 50, et 200 mg/kg/jour pendant 14 jours. Aucune mortalité, et aucune toxicité significative n'ont été observées jusqu'à 200 mg/kg/jour. Les auteurs indiquent qu'ils ont retenu ces doses compte tenu de la valeur approximative de la DL 50, égale à 500 mg/kg² (MHLW, 2001)

Dans l'étude principale, les doses administrées sont de 60, 160, 400 et 1000 mg/kg/jour pendant 28 jours. Aucune mortalité n'est enregistrée sur les 12 animaux des deux sexes pour les doses de 60, 160, et 400 mg/kg/j. A 1000 mg/kg/jour, plus de la moitié des animaux meurent dès le 1^{er} jour du traitement. Ils présentaient une bradypnée, une position prostrée latérale, et des convulsions. Au final, 10/12 animaux des deux sexes meurent. Aucun changement du poids corporel, de la consommation alimentaire, du poids des organes, des paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires n'a été observé pour les doses de 60 et 160 mg/kg/jour. A 400 (et à 1000 mg/kg/j pour les deux animaux survivants), le seul effet observé est une augmentation significative du nombre de cellules tubulaires proximales éosinophiles. Les auteurs indiquent que cet effet rénal ne peut avoir lieu chez l'homme, du fait que cette atteinte est considérée comme due à la formation d'un complexe, le « $\alpha_2\mu$ globuline », spécifique au rat. On ne peut cependant exclure cet effet, pouvant être dû à une autre protéine, chez l'homme. Les auteurs déterminent un NOAEL de 400 mg/kg/jour pour les mêmes effets que dans l'essai réalisé avec les rats nouveaux nés, à savoir, la non modification des poids absolu et relatif des organes, et l'absence de modification biologique ou histopathologique.

En considérant que les niveaux de toxicité évidents apparaissent à 230 mg/kg/j chez les rats nouveaux nés, et à 600-800 mg/kg/j chez les jeunes rats, et que les NOAELs respectifs sont de 110 et 400 mg/kg/j, les auteurs concluent que la susceptibilité des rats nouveaux nés au p-NTP est de 2,5 à 4 fois plus élevée que celle des jeunes rats.

² DL 50 déterminée pour le complexe p-NTP-Na (CAS 824-78-2)

Résumés des 2 études

Référence	Koizumi <i>et al.</i> - 2001	
Espèce	Nouveau-nés Sprague-Dawley	Jeunes rats Sprague-Dawley
Exposition	Orale – j0 à j18	Orale – 28 jours
Doses	0 – 80 – 110 – 160 mg/kg/jour	0 – 60 – 160 – 400 – 1000 mg/kg/j
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de signe de toxicité - létalité : 1 mâle /6, à la dose de 160 mg/kg, pendant l'étude préliminaire de recherche de doses. - Pas de létalité dans l'étude principale. - Pas de modification des poids absolu et relatif des organes excepté une \nearrow significative du poids relatif du foie chez les mâles à 160 mg/kg - Pas de modification biologique ou histopathologique - Pas de modification de séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale 	<ul style="list-style-type: none"> A 1000mg/kg/j : 5/6ème des animaux morts (bradypnée, position prostrée \pm convulsions) A 400 mg/kg/j : <ul style="list-style-type: none"> -Pas de modification du poids corporel, des organes, ou de la consommation alimentaire -Pas de modification des paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires -Atteinte spécifique au rat : \nearrow des éosinophiles dans les cellules tubulaires proximales rénales.
NOAEL	110 mg/kg/jour pour les effets de : modification des poids absolu et relatif des organes, modification biologique ou histopathologique, et modification de séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale.	400 mg/kg/jour pour les effets de : modification du poids corporel des organes, de consommation alimentaire, et modification des paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires.

6.3 Études sur la perturbation endocrinienne

1/ Dans une étude *in vitro* (Taneda et al. 2004), des levures « *Saccharomyces cerevisiae* » recombinées exprimant des récepteurs humains œstrogéniques (hER) et androgéniques (hAR), couplés à la β -galactosidase comme gène rapporteur, sont incubées pendant 72 heures à des concentrations de 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ou 10^{-3} M de différents dérivés nitrophénoliques isolés à partir des particules de pots d'échappement de moteurs Diesel, dont le p-NTP. Une activité œstrogénique a ainsi été mise en évidence par la liaison aux récepteurs hER. Une activité anti-androgénique apparaît aux fortes doses ($> 2.10^{-4}$), reflétée par un taux de synthèse de β -galactosidase moins élevé chez les cellules exposées que chez les cellules contrôles. A fortes doses, il y a arrêt de la croissance cellulaire des levures.

Résumé de l'étude

Référence	Taneda et al. – 2004
Espèce	Levures <i>Saccharomyces cerevisiae</i> recombinées à des récepteurs humains aux œstrogènes et aux androgènes.
Exposition	Incubation continue de 72 h
Concentrations	10^{-6} – 10^{-5} – 10^{-4} – 10^{-3} M de p-NTP
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Liaison aux récepteurs œstrogéniques - ↘ significative de l'activité androgénique aux fortes concentrations ($> 1.10^{-4}$ M) avec ↗ de la concentration en β-galactosidase + rapide dans le groupe contrôle et arrêt de la multiplication des levures aux fortes concentrations)
Conclusion	Activité œstrogénique Activité anti-androgénique

2a/ Dans une étude, dont les auteurs précisent qu'elle est en accord avec le test utéro-trophique effectué sur des rats immatures (Li et al. 2006), des rates Wistar-Imamichi immatures ovariectomisées de 25 jours ont été traitées par des injections sous-cutanées quotidiennes de p-NTP. Les lots sont composés de 6 à 7 animaux par groupe de dose. La substance est dissoute dans du PBS contenant 0,05% de Tween 80. Les doses administrées sont de 0, 1, 10 ou 100 mg/kg/jour, pendant 7 jours. Aucune modification du poids corporel ou du poids des reins, des glandes surrénales, du foie et de l'hypophyse. On note cependant une augmentation significative du poids utérin à 10 et 100 mg/kg/jour. Le poids utérin des animaux traités par le p-NTP représente 125% de celui des animaux contrôles, et celui des animaux traités par le 17β -œstradiol représente 427% du poids des animaux contrôles. Les taux de FSH et LH ne sont pas modifiés chez les rates traitées par le p-NTP, alors qu'ils sont diminués de façon significative chez les témoins traités par le 17β -œstradiol. Les auteurs concluent que l'effet œstrogénique est démontré chez la rate, mais que cet effet est insuffisant pour obtenir une modification des concentrations de FSH et LH, malgré l'augmentation du poids de l'utérus.

2b/ Dans la même publication, une autre étude, dont les auteurs précisent qu'elle est en accord avec le test de Hershberger, selon les lignes directrices OCDE 2002, a été conduite chez des rats mâles Wistar-Imamichi immatures de 28 jours, et castrés une semaine avant le début du traitement. Les rats, sur lesquels ont été préalablement implantés des tubes de 5 mm contenant de la testostérone cristalline, ont été traités par des injections sous-cutanées quotidiennes de p-NTP, ou de flutamide (anti-androgénique non stéroïdien). Les lots sont composés de 8 à 9 animaux par groupe de dose. Les substances sont dissoutes dans du PBS contenant 0,05% de Tween 80. Les doses administrées sont de 0, 0,01, 0,1 ou 1 mg/kg/jour pour le p-NTP et 4 mg/kg/j pour le flutamide, une dose par jour, pendant 5 jours. On n'observe aucun effet sur le poids corporel ni sur le poids des surrénales, de l'hypophyse ou de la glande de Cowper pour toutes les doses chez les animaux traités par le p-NTP. Toutefois, pour les autres organes, les modifications de poids sont variables. Il est noté les valeurs suivantes chez les animaux traités par rapport aux témoins :

- A 0,1 mg/kg/jour, le poids du foie et des reins a été significativement diminué. Cette diminution est comparable à celle du témoin traité au 17 β -œstradiol pour le poids des reins.
- A 1 mg/kg/jour, seul le poids du foie a significativement diminué.
- A 0,01 mg/kg, on observe une diminution du poids de 85% pour la prostate ventrale, et de 93% pour les muscles élévateurs de l'anوس.
- A 0,1 mg/kg/jour, on note une diminution de 84% pour la prostate, de 86% pour la vésicule séminale, de 92% pour les muscles élévateurs de l'anوس et les muscles bulbo caverneux, et de 89% pour le gland.
- A 1 mg/kg/jour, on note une diminution de 81% du poids de la prostate ventrale, et de 87% de celui du gland.

Par ailleurs, dans le test de Hershberger, il est observé une augmentation significative des taux de FSH et de LH chez les animaux traités par le p-NTP à 0,1 mg/kg/jour en comparaison avec les animaux du groupe témoin. L'augmentation de FSH et de LH est nettement plus importante chez les animaux traités par le flutamide en comparaison des témoins (environ 100 fois plus élevée) positif, traités par le flutamide. Cependant, il n'est observé aucun effet sur les concentrations de FSH et de LH aux doses de 0.01 et 1 mg/kg/jour de p-NTP. Les auteurs constatent donc que le 4- nitrophénol a bien une action sur la sécrétion de FSH et de LH avec une courbe dose-réponse non monotone, comme pour d'autres substances présentes dans l'environnement, tels le Bisphénol A et l'octylphénol.

En conclusion pour les deux essais, les auteurs notent que le p-NTP montre à la fois une activité œstrogénique chez les rates immatures, et une activité anti-androgénique chez les rats mâles.

Résumés des 2 études

Référence	Li et al. - 2006	
Type d'étude	Test utéro-trophique sur des rates immatures	Test de Hershberger (selon OCDE 2002)
Espèce	Rates femelles Wistar-Imamichi immatures de 25 j ovariectomisées	Rats mâles Wistar-Imamichi immatures castrés de 21 j
Exposition	Injection sous-cutanée pendant 7j	Injections sous-cutanées pendant 5 jours
Doses	0 – 1 – 10 – 100 mg/kg/jour	0 – 0,01 – 0,1 – 1 mg/kg/jour de p-NTP
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de modification du poids corporel ni poids des reins, des surrénales, du foie et de l'hypophyse. - Pas de modification des taux de FSH et LH <p><u>A 10 et 100 mg/kg/j</u></p> <p>↗ significative du poids utérin (125% du poids du contrôle)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de modification du poids corporel ni du poids des surrénales et de l'hypophyse - Pas de modification poids de la glande de Cowper <p><u>A 0,01 mg/kg/j</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↘ poids de la prostate ventrale (85% du poids des contrôles) - ↘ poids des muscles élévateurs de l'anus et des muscles bulbo-caverneux (MBC) (93%) <p><u>A 0,1 mg/kg/j</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↘ significative poids du foie et des reins - ↘ poids de la prostate (84% du poids des contrôles) - ↘ poids des vésicules séminales (86% du poids des contrôles) - ↘ poids des muscles élévateurs de l'anus et des MBC (92% du poids des contrôles) - ↘ poids du gland (89% du poids des contrôles) - ↗ significative des taux de FSH et LH <p><u>A 1 mg/kg/j</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↘ significative poids du foie (pas des reins) - ↘ poids de la prostate ventrale (81% du poids des contrôles)

		- ↘ poids du gland (87% du poids des contrôles)
Conclusion	Activité œstrogénique (augmentation du poids de l'utérus) observée sans diminution significative des taux de FSH et de LH.	Activité anti-androgénique avec effet à faible dose et courbe dose-réponse en cloche

3/ Dans une troisième publication (Li et al., 2009), dont les auteurs indiquent qu'elle vise à étudier l'effet *in vivo* sur la fonction de reproduction du 4- NTP chez des rats immatures mâles Wistar-Imamichi de 21 jours. Les animaux ont été traités par des injections sous-cutanées quotidiennes de p-NTP, à des doses de 0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/jour, pendant 14 jours. Les lots sont composés de 10 animaux par groupe de dose. La substance est dissoute dans une solution de Tween 80 dans du PBS à 0,05%. La solution seule a été administrée aux animaux du groupe témoin.

Dans un premier temps, les auteurs ont comparé les poids corporels des animaux traités et témoins. Puis ils ont comparé les poids des organes suivants : foie, reins, glandes surrénales, testicules, épидидyme, prostate ventrale, vésicules séminales, muscles élévateurs de l'anus et muscles bulbo-caverneux, glande de Cowper, et gland.

Dans un deuxième temps, les auteurs ont mesuré les concentrations plasmatiques des hormones suivantes chez les animaux traités et témoins : LH, FSH, prolactine, testostérone, -inhibine, et corticostérone.

Les résultats montrent que les rats traités et témoins ont eu une croissance normale durant le traitement, et qu'il n'y a pas de différences significatives entre les poids corporels des animaux traités et témoins. De même, il n'y a pas de différence significative entre les poids des organes des animaux traités et des animaux témoins.

Les résultats des dosages hormonaux montrent que :

- les concentrations plasmatiques de LH sont significativement diminuées ($p < 0.05$) dans tous les groupes traités, par rapport au groupe témoin.
- les concentrations plasmatiques de FSH sont significativement diminuées ($p < 0.05$ ou $p < 0.01$) dans les groupes traités à 0.1, 1, et 10 mg/kg de p-NTP, par rapport au groupe témoin.
- les concentrations plasmatiques de prolactine sont significativement augmentées ($p < 0.05$) chez le groupe traité à 10 mg/kg de p-NTP, par rapport au groupe témoin.
- les concentrations plasmatiques de testostérone sont significativement augmentées ($p < 0.05$) chez le groupe traité à 10 mg/kg de p-NTP, par rapport au groupe témoin.
- les concentrations plasmatiques de l'inhibine sont significativement augmentées ($p < 0.05$ ou $P < 0.01$) chez les groupes traités à 0.1, 1, et 10 mg/kg de p-NTP, par rapport au groupe témoin.
- les concentrations plasmatiques de corticostérone sont significativement augmentées ($p < 0.05$ ou $P < 0.01$) chez tous les groupes traités, par rapport au groupe témoin.

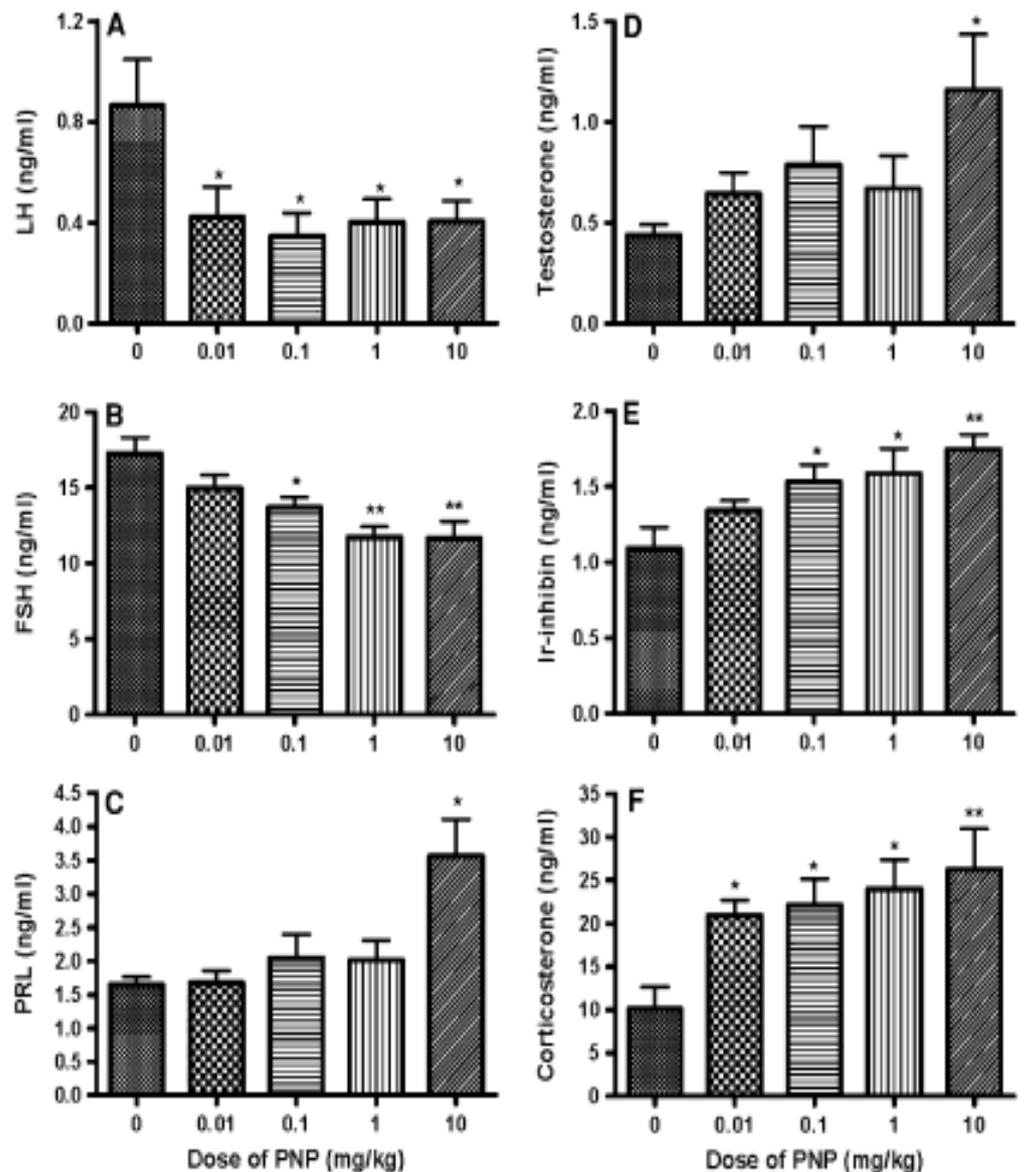
Les auteurs constatent que l'administration de p-NTP à des rats immatures provoque une baisse significative de la LH et FSH plasmatiques, en même temps qu'une augmentation

significative des concentrations plasmatiques de testostérone, d'inhibine, de corticostérone, et de prolactine.

En conclusion, les auteurs indiquent que les résultats montrent que le p-NTP perturbe l'axe hypothalamo-pituitaire-testiculaire, et qu'ainsi il est clairement démontré qu'il a un effet de perturbateur endocrinien de la fonction de reproduction mâle.

Figure 2: Concentrations plasmatiques hormonales mesurées chez les animaux immatures traités par le p-NTP.

Fig. 1 Plasma concentrations of LH (a), FSH (b), PRL (c), testosterone (d), immunoreactive (ir)-inhibin (e), and corticosterone (f) in immature rats treated with 4-nitrophenol (PNP) at doses of 0, 0.01, 0.1, 1, or 10 mg/kg/day for 14 days. Each bar represents the mean \pm SEM of 7 or 10 rats per group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control rats (Dunnett's multiple comparison test)



Résumé de l'étude

Référence	Li et al.- 2009
Type d'étude	Effet du p-NTP sur la concentration plasmatique de certaines hormones
Espèce	Rats immatures mâles Wistar-Imamichi de 21 jours.
Exposition	Injections sous-cutanées pendant 14 jours
Doses	0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/jour de p-NTP
Résultats	<ul style="list-style-type: none">- Baisse significative de la concentration de LH et FSH- Augmentation significative de la concentration plasmatique de prolactine, de testostérone, de corticostérone, et de l'inhibine).
Conclusion	Perturbation de l'axe hypothalamo-pituitaire-testiculaire par le p-NTP

7 Cancérogénicité

Dans une étude à long terme (NTP, 1993) chez des souris Swiss-Webster (60 par sexe et par groupe de dose), le p-NTP, en solution dans l'acétone a été appliqué sur la peau interscapulaire aux doses de 0, 40, 80 et 160 mg/kg, 3 jours/semaine, pendant 78 semaines. La mortalité est limitée à quelques cas chez les mâles et les femelles avant la soixantième semaine, puis elle augmente brutalement pour tous les groupes (toutes doses y compris les groupes contrôles). A la fin de l'étude, le taux de survie était de 29/60, 17/60, 26/60 et 24/60 chez les mâles et 35/60, 26/60, 33/60 et 27/60 chez les femelles. La mortalité, après la soixantième semaine, était due à une amylose généralisée (la sévérité de l'amylose était similaire parmi les animaux traités et les animaux-contrôles) et une insuffisance rénale secondaire. Les poids corporels moyens finaux des animaux traités étaient similaires à ceux des contrôles. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucune preuve d'une activité cancérogène de la substance chez les souris mâles et femelles.

8 Autres données

8.1 Sensibilisation

1/ Dans une étude effectuée selon les lignes directrices de l'agence américaine FDA, le p-NTP non dissous était légèrement irritant pour la peau (score 2 sur 8) (Hoechst AG, 1977). Cependant, dans une autre étude comparable à la ligne directrice OCDE 404, la substance non-dissoute ne montrait aucun effet irritant pour la peau (score 0 sur 4) (Andrae *et al.* 1981). Le p-NTP en solution à 10% appliqué sur les yeux était légèrement irritant dans un test conduit selon les lignes directrices FDA (scores non donnés ; Hoechst AG, 1977). Les effets avec la substance non dissoute étaient soit fortement irritants dans un test conduit selon les lignes directrices FDA (scores non donnés ; Hoechst AG, 1977) soit légèrement irritants dans un test comparable à la ligne directrice OCDE 405 (score 1-2 sur 4 ; Andrae *et al.* 1981).

2/ Dans un test de maximalisation chez le cobaye, comparable à celui de la ligne directrice OCDE 406, une sensibilisation cutanée a été montrée chez 5 des 20 animaux (Andrae *et al.* 1981). Il n'y a pas de données sur une sensibilisation du tractus respiratoire.

8.2 Génotoxicité

Des résultats de génotoxicité positifs ont été obtenus lors de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster et sur des lymphocytes humains. Cependant, en dehors d'une étude bien documentée publiée par le NTP (1993), les résultats des autres tests rapportés sont imprécis (IPCS, 2000). Le p-NTP était proposé comme étant mutagène dans certains essais bactériens mais pas dans l'ensemble des essais, alors que d'autres études (essai bactérien de cellule hôte, essai lymphome de souris, essai synthèse non programmée de l'ADN, essai échanges de chromatides sœurs, essai SLRL chez *Drosophila*) ont montré des résultats négatifs. En l'absence d'études de mutagenicité *in vivo*, il n'est pas possible de conclure sur le potentiel mutagène du p-NTP *in vivo*. (NTP, 1993 ; IPCS, 2000)

9 Résumé des données de toxicocinétique et des effets observés

Le p-NTP est rapidement absorbé par inhalation, et par le tractus gastro-intestinal. Il est aussi absorbé par la peau. Le taux d'absorption dans l'organisme, suite à l'administration par voie orale, est de 80 à 90 % chez l'animal. Sa distribution, après administration orale, est rapide et concerne tous les organes. Ainsi, les concentrations maximales sont retrouvées 30 minutes après l'administration dans la plupart des tissus. La concentration la plus élevée est retrouvée en premier lieu dans les reins, puis, par ordre décroissant, dans les organes suivants : le foie, le placenta, le fœtus, et le cerveau. Les pourcentages d'absorption retenus pour l'exposition par inhalation et par voie orale, sont de 100%.

En raison de son métabolisme et de son excrétion rapide, l'accumulation du p-NTP dans l'organisme n'est pas attendue. La principale voie d'élimination du p-NTP est la voie urinaire, quelle que soit la voie d'administration. Ainsi chez le rat, 87 à 97% du p-NTP sont excrétés dans les urines et 1 à 4% dans les fèces 120 heures après une exposition intra péritonéale ; alors que 65 à 77% sont excrétés dans les urines, et 1 à 3% dans les fèces 120 heures après une exposition cutanée.

Les cytochromes P450 2E1 et 3A interviennent de façon importante dans l'hydroxylation oxydative du p-NTP, et la gestation diminue leur activité de métabolisation, ce qui provoque l'augmentation du p-NTP sanguin et tissulaire. Ainsi, la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est de 34.65 heures dans le plasma maternel des rates gravides Sprague Dawley (ayant 14-18 jours de gestation), et de 69.30 heures dans le plasma fœtal (Abu-Quare *et al.* 2000)

Les principaux effets observés sont ainsi résumés :

- L'exposition quotidienne de souris CD-1 par gavage des jours de gestation GD7 à GD14, à la dose de 400 mg/kg/j, entraîne une diminution de 19 % du taux de survie et une diminution du gain de poids corporel, par rapport aux témoins.
- Pour des niveaux d'exposition relativement élevés (> 50 mg/kg/j, on n'observe pas d'effet sur la reproduction et sur le développement chez le rat et la souris, et ce même en approchant les valeurs létales (cas des souris CD1 traitées à 400 mg/kg/j, alors que la DL 50 déterminée pour cette espèce est de l'ordre de 625.7 mg/kg/j)
- Un test utéro-trophique effectué sur des rates prépubères ovariectomisées de 25 jours, exposées par injection sous cutanée à 1, 10, ou 100 mg/kg/jour pendant 7 jours, entraîne une augmentation du poids de l'utérus de 25 % dès la dose de 10 mg/kg/jour.
- Un test de Hershberger (selon OCDE 2002), a été effectué sur des rats prépubères castrés de 21 jours sur lesquels ont été préalablement implantés des tubes de 5 mm contenant de la testostérone cristalline. Ainsi, aux doses de 0.01, 0.1, et 1 mg/kg/jour, administrées par des injections sous cutanées quotidiennes pendant 5 jours, il a été observé des diminutions, d'ampleur variable, des poids des organes suivants : foie, reins, prostate ventrale, vésicule séminale, gland, et muscles élévateurs de l'anus et bulbo caverneux. On observe aussi un effet anti-androgénique, avec une augmentation significative des taux de FSH et de LH. Cet effet est plus marqué à 0,1 qu'à 1 mg/kg/jour de p-NTP. La courbe dose-réponse est non-monotone (en cloche).
- Une exposition de rats mâles prépubères de 21 jours par des injections sous cutanées quotidiennes de 0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/jour de p-NTP, provoque, à partir

de la dose de 0.01 mg/kg/jour, une baisse significative de la LH et de la FSH plasmatiques, en même temps qu'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de testostérone, d'inhibine³, de corticostérone, et de prolactine.

Tableau 4 résumé des LOAEL/NOAEL observés

Période d'exposition	NOAEL ou LOAEL / voie, et doses d'exposition, espèce ⁴	Effet observé, type d'étude ⁵ , référence	Période d'exposition humaine correspondante
<i>P. Dvpt in-utero</i>	Vo, gavage, souris CD-1 gravides, traitées de GD1 à GD14, dose unique. LOAEL 400mg/Kg/j	Survie des traitées abaissée de 19 % versus témoins. Pas de diminution du nombre moyen de petits vivants par portée, du poids à PND1 et PND3, et de l'indice de reproduction (nombre de femelles ayant eu des petits / nombre de femelles gravides survivantes). <i>Plasterer al., 1985</i>	Gestation 1er trimestre
<i>P. dvpt in-utero</i>	Vo, gavage, rates gravides, une seule administration, à GD 11. Doses : 0, 100, 333, 667, 1000 mg/kg NOAEL : 333 mg/kg	- Pas de modification de la viabilité, du poids corporel à PND1 – PND 6 postnataux à 333 mg/kg. -Pas de malformations manifestes ni de malformation de la queue, et du système urogénital. <i>Kavlock, 1990</i>	Gestation 1er trimestre
<i>P. périnatale</i>	Vo, gavage, rats nouveaux nés, PND 4 à PND 21 Doses : 0, 80, 110, 160 mg/kg NOAEL : 110 mg/kg/j	-Pas de modification de la séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale. - Pas de modification du poids des organes (cerveau, glande pituitaire, foie, reins, testicules, épидидyme, ovaires, et utérus) - pas de modification	Nourrissons et enfants en bas âge de moins d'un an

³ Glycoprotéine synthétisée en phase lutéale, qui exerce un rétrocontrôle négatif sur le taux de FSH

⁴ Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

⁵ 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

		biologique ou biochimique du sang. Koizumi et al. 2001	
<i>P. post-natale tardive</i>	Vo, gavage pendant 28j, rats de 5-6 semaines, exposés pendant 28 j Doses : 60, 160, 400, 1000 mg/kg/j NOAEL : 400 mg/kg/j	A 1000 mg/kg/j : 5/6 ^{ème} des animaux morts (bradypnée, position prostrée ± convulsions) -Pas de modification du poids corporel des organes ou de la consommation alimentaire -Pas de modification des paramètres hématologiques, biochimiques, et urinaires Seule modification pathologique significative = forte incidence de corps éosinophiles dans les cellules tubulaires proximales des reins.(Effet spécifique aux rats selon les auteurs) Koizumi et al. 2001	Adultes
<i>P. prépubère</i>	Rats prépubères de 21j exposés pendant 14j par inj. s/c Doses : 0.01, 0.1, 1, et 10 mg/kg/j	Concentration de LH diminuée, et celle de prolactine augmentée dans tous les groupes de doses Li et al, 2009	Enfants prépubères
	LOAEL= 0.01 mg/kg/j	Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de la corticostérone Li et al, 2009	
	LOAEL = 0.1 mg/kg/j	Baisse significative de la concentration de FSH, et augmentation significative de l'inhibine Li et al, 2009	
	LOAEL = 10 mg/kg/j	Augmentation significative de la concentration plasmatique de testostérone, et de prolactine. Li et al, 2009	

10 Conclusion

Selon les données expérimentales, le p-NTP est rapidement absorbé et distribué dans l'organisme. Son taux d'absorption, suite à une exposition par voie orale, est de 80 à 90 % chez l'animal. Le pourcentage d'absorption retenu par l'ATSDR (1992), aussi bien par inhalation que par voie orale, est de 100%. Pour la voie cutanée, les données expérimentales montrent qu'elle est dépendante de la dose et de l'espèce.

En raison de son métabolisme et de son excrétion rapide, il ne s'accumule pas dans l'organisme. Du fait de la diminution de l'activité des cytochromes P450 2E1 et 3A en période de gestation, son élimination et sa métabolisation sont ralenties chez la femelle gravide. Ainsi, la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique chez la rate gravide (environ 35 heures), est égale à environ la moitié de celle du fœtus (environ 70 heures). Ceci est à l'origine de la persistance relative du p-NTP et de ses métabolites dans le fœtus.

L'exposition *in utero* par voie orale, donne de premiers effets sur la viabilité des petits et leurs poids corporels, à des doses comprises entre 300 et 400 mg/kg/j. On n'observe pas de toxicité limitée aux fœtus, par rapport aux mères gestantes, aux doses proches des LOAELs.

L'exposition par voie orale de rats nouveaux nés, ou de jeunes adultes, ne provoque pas de modification biologique ou histopathologique. Elle ne provoque pas non plus, chez les nouveaux nés, de modification de la séparation préputiale ou de l'ouverture vaginale. Les données tendent à conclure que les jeunes animaux sont 2,5 à 4 fois plus sensibles au p-NTP que les nouveaux nés.

Les premiers effets observés chez de très jeunes rats, âgés de 3 semaines (mâles), ou de 4 semaines (femelles), castrés ou ovariectomisés, et traités par respectivement, 5 ou 7 injections sous cutanées quotidiennes de p-NTP, apparaissent respectivement à 10 mg/kg (augmentation significative du poids utérin) chez les mâles, et à 0.01 mg/kg (baisse du poids de la prostate ventrale et du poids des muscles élévateurs de l'anus et des muscles bulbocaverneux).

En se basant sur des données existantes limitées, les animaux jeunes et prépubères apparaissent beaucoup plus sensibles aux effets de perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur une toxicité plus forte chez les souris, par rapport aux rats.

Date de validation du rapport d'expertise collective par :

- **le groupe de travail : Perturbateurs endocriniens**
- **le comité d'experts spécialisé : 31 mai 2012**

Maisons-Alfort, le,

Au nom des experts du GT
« Perturbateurs endocriniens »,

C. EMOND
Le président du GT

Maisons-Alfort, le,

Au nom des experts du CES
« Caractérisation des dangers des substances
et valeurs toxicologiques de référence »,

M Guerbet
Le président du CES

11 Bibliographie

Abu-Qare AW et Brownie CF (2000) Placental transfer and pharmacokinetics of a single oral dose of [¹⁴C]p-nitrophenol in rats. *Arch Toxicol* 74: 388-396

Andrae U, Bieniek D, Freitag D, Goeggelmann W, Huber W, Klein W, Kotzias D, Lahaniatis E, Mansour M, Parlar H, Politzki G, Rohleder H, Rott B, Scheunert I, Spieser H, Viswanathan R (1981) Feasibility of test guidelines and evidence of the base-set testing according to the chemicals legislation. Muenchen, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (in German).

Angerhofer RA (1985) Final phase: Effect of dermal applications of paranitrophenol on the reproductive functions of rats. Aberdeen Proving Ground, MD. US Army Environmental Hygiene Agency (Study No.75-51-0047-85)

ATSDR (1992) Toxicological profile for nitrophenols: 2- and 4-nitrophenol. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. TP-91/23)

Feuer G (1979) Action of pregnancy and various progesterones on hepatic microsomal activities. *Drug Metb Rev* 9:147-169 in Abu-Qare AW et Brownie CF (2000) Placental transfer and pharmacokinetics of a single oral dose of [¹⁴C]p-nitrophenol in rats. *Arch Toxicol* 74: 388-396

*Gessner T, Hamada N (1970) Identification of p-nitrophenol glucoside as a urinary metabolite. *Journal of pharmaceutical sciences*, 59:1528-1529.

Hazleton Lab. (1983) Subacute dust inhalation toxicity study in rats. p-Nitrophenol. Final report. Sponsored by Monsanto Co., St. Louis, MO (HLA Study No. 82-242).

Hazleton Lab. (1989) Subchronic toxicity study in rats with paranitrophenol. Sponsored by Monsanto Co., St. Louis, MO (HLA Study No. 241-221).

Hoechst AG (1977) Acute oral toxicity of p -nitrophenol in female SPF-Wistar rats. Frankfurt/Main, Hoechst AG (unpublished report) (in German).

IPCS, CICAD (2000). Nitrophenols - toxicity 2.Risk assessment 3.Environmental exposure I.International Programme on Chemical Safety II.Series

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

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

Koop DR, Laethem CL (1992) Inhibition of rabbit microsomal cytochrome P-450 2E1-dependent p-nitrophenol hydroxylation by substituted benzene derivatives. Drug metabolism and disposition, 20:775-777.

Li C, Taneda S, Suzuki AK, Furuta C, Watanabe G, Taya K (2006) Estrogenic and anti-androgenic activities of p-NTP in diesel exhaust particules. Toxicology and Applied Pharmacology, 217, 1-6

Machida M, Morita Y, Hayashi M, Awazu S (1982) Pharmacokinetic evidence for the occurrence of extrahepatic conjugative metabolism of p-nitrophenol in rats. Biochemical pharmacology, 31:787-791.

McCoy GD, Koop DR (1988) . Biochemical and immunochemical evidence for the induction of an ethanol-inducible cytochrome P-450 isoenzyme in male Syrian golden hamsters. Biochemical pharmacology, 37:1563-1568.

*Meerman JH, Nijland C, Mulder GJ (1987) Sex differences in sulfation and glucuronidation of phenol, 4-nitrophenol and N-hydroxy-2-acetylaminofluorene in the rat in vivo. Biochemical pharmacology, 36:2605-2608.

Mi Y, Zhang C, Li C, Taneda S, Watanabe G, Suzuki AK, Taya K (2009), Protective effect of quercetin on the reproductive toxicity of p-NTP in DEP on male embryonic chickens. Journal of reproduction and development.

MHLW (2000) p-Nitrophénol sodium salt (824-78-2). In Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals (Ministry of Health, Labour, and Welfare ed.) Vol. 8, pp 809-836, Chemicals Investigation Promoting Council, Japan.

Neale MG, Park DV (1973) Effects of pregnancy on the metabolism of drugs in the rat and rabbit. Biochem pharmacol 22: 1451-1461 in Abu-Qare AW et Brownie CF (2000) Placental transfer and pharmacokinetics of a single oral dose of [¹⁴C]p-nitrophenol in rats. Arch Toxicol 74: 388-396

NTP (1993). Toxicology and carcinogenesis studies of p –nitrophenol (CAS No. 100-02-7) in Swiss Webster mice (dermal studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Report No. TR-417).

Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW (1985). Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, p-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. Journal of toxicology and environmental health, 15:25-38

Pulkkinen MO. (1966) Sulfate conjugation during pregnancy and under the influence of cortisone. Acta physiol Scand 66: 120-123 in Abu-Qare AW et Brownie CF (2000) Placental transfer and pharmacokinetics of a single oral dose of [¹⁴C]p-nitrophenol in rats. Arch Toxicol 74: 388-396

Reinke LA, Moyer MJ (1985) p-Nitrophenol hydroxylation. A microsomal oxidation which is highly inducible by ethanol. Drug metabolism and disposition, 13:548-552.

* Robinson D, Smith JN, Williams RT (1951) Studies in detoxication. 39. Nitro compounds. (a) The metabolism of o-, m-, and p-nitrophenols in the rabbit. (b) The glucuronides of the

mononitrophenols and observations on the anomalous optical rotations of triacetyl -- o-nitrophenylglucuronide and its methyl ester. *Biochemical journal*, 50:221-227.

*Rush GF, Newton JF, Hook JB (1983) Sex differences in the excretion of glucuronide conjugates: The role of intrarenal glucuronidation. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 227:658-662.

Smith LW, Hall GT, Kennedy GL (1988) Acute and repeated dose inhalation toxicity of paranitrophenol sodium salt in rats. *Drug chemistry and toxicology*, 11:319-327.

*Snodgrass HL Jr (1983) Phase I, dermal penetration and distribution of ¹⁴C-labeled paranitrophenol (PNP): Aberdeen Proving Ground, MD. US Army Environmental Hygiene Agency (Study No. 75-51-0047-84).

Taneda S, Mori Y, Kamata K, Hayashi H, Furuta C, Li C, Seki KI, Sakushima A, Yoshino S, Yamaki K, Watanabe G, Taya K, Suzuki AK (2004) Estrogenic and anti-androgenic activity of nitrophenols in diesel exhaust particles (DEP). *Biol. Pharm. Bull* 27(6)835-837

*Tremaine LM, Diamond GL, Quebbemann AJ (1984) In vivo quantification of renal glucuronide and sulfate conjugation of 1-naphthol and p-nitrophenol in the rat. *Biochemical pharmacology*, 33:419-427.

U.S. EPA (1980). Nitrophenols, C-10-14. Ambient Water Quality Criteria Document.

* Ces références citées dans IPCS, CICAD (2000), ou dans ATSDR (1992)



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

4-nitrophénol

(n° CAS : 100-02-7)

Saisine « n° 2009-SA-0331 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

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

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

Novembre 2015

Mots clés

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

Présentation des intervenants

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

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

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

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

Membres

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

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche

Public en Santé, Luxembourg

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

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

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

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

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

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

Vice-Président

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

Membres

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

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

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

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

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

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

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

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

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

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

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

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND – Chargée de projet scientifique – Anses

Mme Carole LEROUX– Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Céline DUBOIS - Chef de projet scientifique - Anses

M Stéphane LECOMTE- Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Audrey MALRAT DOMENGE - Chef de projet scientifique – Anses

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

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Chargée de projet scientifique – Anses

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

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

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

Mme Véronique QUESNEL– Assistante – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux.....	9
1 Présentation de la substance.....	10
1.1 Identité de la substance	11
1.2 Propriétés physico-chimiques du 4-nitrophénol	12
1.3 Synthèse du 4-nitrophénol.....	13
2 Réglementation.....	14
3 Résultats de l'enquête de filières.....	16
3.1 Production, distribution et importation du 4-nitrophénol.....	16
3.1.1 Informations issues de la bibliographie	16
3.1.2 Tonnages de la substance : résultats issus de l'enquête de filières	16
3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités	16
3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie	19
3.2.1.1 Industrie chimique	19
3.2.1.2 Industrie phytopharmaceutique	20
3.2.1.3 Industrie de la photographie	20
3.2.1.4 Autres utilisations	20
3.2.2 Usages identifiés via les industriels.....	20
3.3 Contact auprès des fédérations	21
4 Résultats de l'extraction des bases de données	22
4.1 Extraction de la Base nationale des produits et compositions (BNPC).....	22
4.2 Extraction de la base de données Sepia.....	23
5 Synthèse des mélanges et articles identifiés	24
6 Identification de données d'exposition relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs.....	25
6.1 Données sur l'air intérieur des logements et l'air extérieur.....	25
6.1.1 Concentrations mesurées dans l'air intérieur des logements.....	26
6.1.2 Concentrations mesurées dans l'air extérieur	27
6.2 Données sur les poussières sédimentées	27
7 Discussions et conclusions	29
8 Références bibliographiques	30

ANNEXES.....	32
Annexe 1 : Récapitulatif des usages et des articles et mélanges susceptibles de contenir du 4-nitrophénol	33
Annexe 2 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens	34



Sigles et abréviations

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

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BNPC : Base Nationale des Produits et Compositions

CAS : Chemical Abstract Service

CE : Commission Européenne

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CSST : Commission de la Santé et de la Sécurité au Travail

CTIF : Centre Technique des Industries de la Fonderie

CTTN : Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

EINECS : European INventory of Existing commercial Chemical Substances

ERS : Evaluation des risques sanitaires

GC-MS : Chromatographie Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse

HPV : High Production Volume

HSDB : Hazardous Substances Data Bank

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Koc : Coefficient d'adsorption du sol

Kow : Coefficient de partage octanol-eau

LD : Limite de Détection

LIE : Limite Inférieure d'Explosivité

LSE : Limite Supérieure d'Explosivité

MRL : Methode Reporting Limit

NAF : Nomenclature des Activités Françaises

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

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

PE : Perturbateur Endocrinien

REACH : Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

SGH : Système Global harmonisé

SPE : Solid Phase Extraction

UE : Union Européenne

US EPA : U.S Environmental Protection Agency

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance	11
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 4-nitrophénol	12
Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du 4-nitrophénol (n°CAS : 100-02-7) selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008	14
Tableau 4 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières.....	17
Tableau 5 : Synthèse des produits contenant du 4-nitrophénol à destination du grand public et/ou de la population professionnelle	22
Tableau 6 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) –mélanges utilisés par la population générale.....	22
Tableau 7 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) – mélanges utilisés par population professionnelle.....	22
Tableau 8 : Synthèse des usages répertoriés.....	24
Tableau 9 : Concentrations en 4-nitrophénol relevées dans l'air intérieur, phases gazeuse et particulaire (Rudel <i>et al.</i> , 2003 ; Rudel <i>et al.</i> , 2010)	26
Tableau 10 : Concentrations en 4-nitrophénol relevées dans l'air extérieur (Ozel <i>et al.</i> , 2011 ; Rudel <i>et al.</i> , 2010)	27
Tableau 11 : Concentrations en 4-nitrophénol dans les poussières intérieures (Rudel <i>et al.</i> , 2003) ...	28

1 Présentation de la substance

Cette substance entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que potentiel perturbateur endocrinien de catégorie 2 (PE 2) selon les données européennes du DHI (DHI, 2007).

Le 4-nitrophénol ou p-nitrophénol est un composé organique de synthèse appartenant à la famille des phénols (2010)¹. Dans les conditions normales de température et de pression, le 4-nitrophénol se présente sous la forme d'une poudre cristalline à l'aspect jaune à brun (HSDB*, 2010). Il est peu volatil et faiblement soluble dans l'eau.

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en termes de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE².

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

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

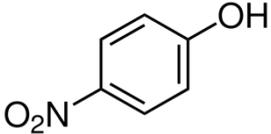
¹ Les références annotées du symbole « * » sont extraites d'une étude réalisée pour le compte de l'Anses et dans le cadre strict de la saisine par le prestataire extérieur Néodyme

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

³ Classification, Labelling and Packaging

1.1 Identité de la substance

Tableau 1 : Identité de la substance

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE	
Numéros CAS	100-02-7
Numéro CE (EINECS)	202-811-7
Nom	4-nitrophénol
Synonymes ⁴	p-nitrophénol 4-hydroxynitrobenzène
Famille chimique	Phénols
Formule brute	C ₆ H ₅ O ₃
Formule (semi) développée	

⁴ La terminologie française des synonymes a été utilisée

1.2 Propriétés physico-chimiques du 4-nitrophénol

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du 4-nitrophénol

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Références ⁵
Forme physique (à T° ambiante)	Cristaux jaunes à bruns	Non précisé	[1] [2] [3]
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	139,11	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]
Point d'ébullition (°C)	279 à 297	Non précisé	[2] [3] [4] [7]
Point de fusion (°C)	110-116	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [5] [7]
Point éclair (°C)	142 à 169	Non précisé	[2][7]
Limite inférieure d'explosivité (LIE)	Non précisé	Non précisé	-
Limite supérieure d'explosivité (LSE)	Non précisé	Non précisé	-
Pression de vapeur saturante (Pa)	0,0032 à 0,013 à 20°C	Non précisé	[3] [7]
	0,0003 mm Hg à 30°C	Non précisé	[4] [5] [6]
	0,6 mm Hg à 120°C	Non précisé	[2]
Concentration à saturation (mg.m ⁻³)	0,2 à 20°C	Calculée	Calculée à partir de [3]
Densité vapeur (air=1)	4,8	Non précisé	[5]
Densité liquide	1.27 à 1,5	Non précisé	[2] [3] [4] [5][7]

⁵ [1] Site internet "Chemicaland 21". "p-Nitrophenol". Date de consultation 10/2010 www.Chemicaland21.com;

[2] Site internet "Chemicalbook ". "4-Nitrophenol". Date de consultation 10/2010 www.Chemicalbook.com ;

[3] HSDB (Hazardous Substance Data Bank) - 4-nitrophenol - Chemical/Physical Properties. Dernière révision : 10/07/2003. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

[4] Toxicological profile for nitrophenols: 2-nitrophenols & 4-nitrophenol. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, July 1992 www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp50.pdf.

[5] Site internet « Commission de la santé et de la sécurité du travail ». « 4-nitrophénol ». Date de consultation 10/2010 <http://www.reptox.csst.qc.ca/Default.htm>

[6] Site internet « United States Environmental Protection Agency ». Date de consultation : 10/2010 www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/nitrophe.html

[7] Fiches Internationales de Sécurité Chimique "p Nitrophenol". 25/11/1998. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0066.html>

Paramètre	Valeur	Valeur expérimentale ou modélisée	Références ⁵
Facteur de conversion	1 ppm = 5,783 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,173 ppm Dans l'air à 20°C	Non précisé	[4] [6]
Solubilité dans l'eau (g.L⁻¹)	12,4 à 16 à 25°C	Non précisé	[1] [2] [4] [5] [7]
Log Kow	1,91	Non précisé	[2] [3] [4] [6]
Koc (L.kg⁻¹)	102,18 - 102,42	Non précisé	[4]

1.3 Synthèse du 4-nitrophénol

Deux voies de synthèse du 4-nitrophénol sont identifiées :

- par hydrolyse du 4-nitrochlorobenzène en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium à des températures élevées (HSDB*, 2010),
- par nitration du phénol : le mélange en solution du 4-nitrophénol/2-nitrophénol est obtenu à partir d'une solution de nitrate de potassium à laquelle on ajoute de l'acide sulfurique avant de verser une solution de phénol dans l'eau.

Une hydro-distillation permet de séparer le 2-nitrophénol et le 4-nitrophénol ainsi formés. Le 2-nitrophénol seul est entraîné par hydro-distillation, tandis que le 4-nitrophénol reste dans le ballon de distillation (HSDB*, 2010).

2 Réglementation

Le 4-nitrophénol est concerné par :

- La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n°1272/2008 (CLP),
 - Le règlement n° 1907/2006 (REACH),
- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

Le 4-nitrophénol figure dans l'annexe I de la directive 67/548/CEE 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), le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP définit au sein de l'Union européenne 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/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du 4-nitrophénol (n°CAS : 100-02-7) selon la directive 67/548/CEE et le règlement n°1272/2008

	Classification	Limite de concentration spécifique	Symboles de danger
règlement (CE) n°1272/2008	Acute Tox. 4 <u>H302</u> Acute Tox. 4 <u>H312</u> Acute Tox. 4 <u>H332</u> STOT RE 2 <u>H373</u> **	-	
directive 67/548/CEE	Xn ; R20/21/22 R33	-	

Dans le cadre du règlement CLP, les fabricants et importateurs doivent notifier les classifications et étiquetages des substances qu'ils mettent sur le marché (articles 39 à 42 du règlement CLP). Toutes ces notifications sont regroupées dans une base de données qui est l'inventaire des classifications et étiquetages, tenu par l'ECHA⁶. Cette notification s'applique à toutes les substances mises sur le marché dans l'UE :

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

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

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

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

Inventaire des notifications des autoclassifications pour le 4-nitrophénol :

- H 301 : Toxique en cas d'ingestion.
 - H302 : Nocif en cas d'ingestion.
 - H 312 : Nocif par contact cutané.
 - H 332 : Nocif par inhalation.
 - H 373 : Risque présumé d'effets graves pour les organes á la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
-
- Le Règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

Le 4-nitrophénol fait partie des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le 4-nitrophénol sont disponibles sur le site de l'ECHA après suppression des renseignements confidentiels.

3 Résultats de l'enquête de filières

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

3.1 Production, distribution et importation du 4-nitrophénol

3.1.1 Informations issues de la bibliographie

Aucune information précise relative aux quantités de 4-nitrophénol produites en France ou en Europe n'a été trouvée dans la bibliographie.

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

Un seul potentiel importateur/producteur/distributeur a été identifié sur le sol français. Après avoir été interrogé par téléphone, cet industriel a confirmé produire du 4-nitrophénol en faibles quantités dans le secteur de la recherche et du développement.

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

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

Une seule entreprise a répondu à l'enquête en ligne⁷. Elle n'a pas fourni de données précises sur les tonnages de 4-nitrophénol mis en œuvre et a simplement indiqué l'utiliser en faibles quantités (inférieures à 1kg annuellement).

3.2 Identification des usages et des secteurs d'activités

Trent-et-un secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le 4-nitrophénol en France. Le tableau 4 liste ces secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie et dans l'enquête réalisée auprès des industriels.

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

Tableau 4 : Comparaison des secteurs d'activité identifiés dans la bibliographie ainsi que par l'enquête de filières

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le 4-nitrophénol	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autres »
13.30Z : Ennoblement textile	x							
13.92Z : Fabrication d'articles textiles, sauf habillement	x							
13.96Z : Fabrication d'autres textiles techniques et industriels	x							
14.11Z : Fabrication de vêtements en cuir	x							
15.11Z : Apprêt et tannage des cuirs ; préparation et teinture des fourrures	x							
15.12Z : Fabrication d'articles de voyage, de maroquinerie et de sellerie	x							
15.20Z : Fabrication de chaussures	x							
17.11Z : Fabrication de pâte à papier	x							
17.12Z : Fabrication de papier et de carton	x							
17.21A /17.21B/17.21C : Fabrication de papier et carton ondulés et d'emballages en papier ou en carton	x							
17.22Z : Fabrication d'articles en papier à usage sanitaire ou domestique	x							
17.23Z : Fabrication d'articles de papeterie	x							
17.29Z : Fabrication d'autres articles en papier ou en carton	x							
20.16Z : Fabrication de matières plastiques de base	x							
20.17Z : Fabrication de caoutchouc synthétique	x							
20.20Z : Fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques	x							
20.30Z : Fabrication de peintures, vernis et encres	x							
20.42Z : Fabrication de parfums et de produits pour la toilette	x							

	Secteurs d'activité recensés dans la bibliographie	Secteurs d'activité déclarés lors de l'enquête en ligne	Nombre d'entreprises s'étant déclarées concernées par le 4-nitrophénol	Fabricant	Utilisateur aval	Distributeur	Importateur	« Autres »
20.59Z : Fabrication de mélanges chimiques à usage photographique	x							
22.11Z : Fabrication et rechapage de pneumatiques	x							
22.19Z : Fabrication d'autres articles en caoutchouc	x							
22.21Z : Fabrication de plaques, feuilles, tubes et profilés en matières plastiques	x							
22.22Z : Fabrication d'emballages en matières plastiques	x							
22.23Z : Fabrication d'éléments en matières plastiques pour la construction	x							
22.29A : Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques	x							
22.29B : Fabrication de produits de consommation courante en matières plastiques	x							
29.10Z : Construction de véhicules automobiles	x							
32.99Z : Autres activités manufacturières n.c.a								
46.12B : Autres intermédiaires du commerce en combustibles, métaux, minéraux et produits chimiques	x							
46.75Z : Commerce de gros (commerce interentreprises) de produits chimiques	x							
20.14Z : Fabrication d'autres produits chimiques de base		x	1					1 : R&D

3.2.1 Usages identifiés dans la bibliographie

Le 4-nitrophénol permet principalement (directement ou sous forme de composés intermédiaires) la synthèse ou la fabrication (ATSDR*, 1992 ; HSDB*, 2010) :

- de colorants,
- de produits pour le traitement du cuir,
- de produits en caoutchouc,
- d'insecticides.

Par ailleurs, le 4-nitrophénol aurait été détecté dans les effluents traités des industries suivantes (sans toutefois que soient précisés les pays concernés par cette étude) (HSDB*, 2010) :

- industrie des composants électriques et électroniques,
- industrie de l'aluminium,
- industrie du métal,
- industrie de la photographie.

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

3.2.1.1 Industrie chimique

Le 4-nitrophénol est utilisé pour la fabrication de deux types de colorants de synthèse (ATSDR*, 1992 ; HSDB*, 2010) :

- les colorants au soufre : ce sont des colorants insolubles utilisés principalement pour la teinture des fibres cellulosiques (de type coton).
- les colorants azoïques : caractérisés par la présence au sein de la molécule d'un groupement azoïque reliant deux noyaux benzéniques, ces colorants sont souvent de couleur vive. Ils ont une utilisation plus répandue que les colorants au soufre.

Ces deux types de pigments (principalement les colorants azoïques) sont retrouvés dans de nombreuses applications dans les secteurs suivants :

- L'industrie de la teinturerie de produits tels que les cuirs et les fibres cellulosiques⁸ (pâtes à papier, fibres textiles (acétate de cellulose, coton, viscose...)).
- L'industrie des peintures et vernis : Les pigments azoïques présentent d'excellentes propriétés de coloration et permettent ainsi de fabriquer majoritairement des peintures et vernis aux teintes rouges, jaunes, bruns (Christie*, 2001).
- L'industrie des matières plastiques : Les pigments azoïques sont spécialement conçus pour la coloration dans la masse des matières plastiques lors des processus habituels de moulage par injection, extrusion ou calandrage. Ces colorants répondent à un grand nombre de critères spécifiques, tels que la stabilité à la chaleur, la

⁸ *Nota bene* : le décret n°2003-866 du 9 septembre 2003 réglemente l'utilisation de certains colorants azoïques dans les articles en tissu et en cuir finis en contact direct et prolongé avec la peau humaine et la cavité buccale (voir annexe 1 du décret).

Ainsi le décret identifie et limite la présence de 22 amines aromatiques (potentiellement responsables de cancer), à des concentrations inférieures à 30 ppm dans les articles finis ou dans leurs parties teintés (voir annexe 2 du décret).

dispersibilité et la résistance à la lumière et aux intempéries. Ils peuvent être utilisés avec pratiquement toutes les matières plastiques.

- Les fournitures de bureau : les colorants azoïques sont notamment présents au sein des encres et des crayons de couleurs.
- L'industrie alimentaire : Les pigments azoïques sont utilisés comme colorants et peuvent se retrouver dans certaines denrées (EFSA*, 2010)
- L'industrie des produits cosmétiques : Les pigments azoïques sont utilisés comme principal ingrédient pour colorer les produits de maquillage et cosmétiques divers⁹.

3.2.1.2 Industrie phytopharmaceutique

Le 4-nitrophénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse d'insecticides et d'herbicides.

Parmi les substances phytopharmaceutiques identifiées par Néodyme, seul le Bifénox est inscrit en annexe I de la directive 91/414/CEE. Il s'agit d'un herbicide appartenant à la famille des diphényl éthers.

Les autres substances actives identifiées sont aujourd'hui retirées du marché (nitrofen, parathion, parathion méthyle, carbofurane, phosalone) (e-phy*, 2011).

Le 4-nitrophénol serait également utilisé comme intermédiaire de synthèse de certains fongicides utilisés en agriculture ou pour le traitement des cuirs. Ces fongicides garantissent une bonne conservation des cuirs dans le temps (ATSDR*, 1992 ; HSDB*, 2010).

3.2.1.3 Industrie de la photographie

Le 4-nitrophénol est un intermédiaire de synthèse du 4-aminophénol (ou para-aminophénol). Ce composé organique aromatique se présente généralement sous la forme de poudre blanche et est utilisé dans l'industrie de la photographie comme développeur pour films noir et blanc (Chemicaland*, 2010).

3.2.1.4 Autres utilisations

3.2.1.4.1 Industrie du caoutchouc

Le 4-nitrophénol serait un produit intermédiaire pour la synthèse de produits chimiques utilisés dans la fabrication de caoutchouc synthétique. Cette source n'indique pas les pays concernés par cette utilisation (ATSDR*, 1992).

3.2.1.4.2 Industrie pharmaceutique

Le 4-nitrophénol est un intermédiaire de synthèse du paracétamol (HSDB*, 2010).

L'annexe 1 présente un récapitulatif des articles et mélanges susceptibles de contenir du 4-nitrophénol selon l'étude bibliographique.

3.2.2 Usages identifiés via les industriels

Suite à l'enquête de filières, les secteurs d'activité identifiés ci-dessus ont été interrogés selon la méthodologie décrite dans le chapitre 3.4 du rapport « Méthode d'évaluation des

⁹ Nota bene : suite à des réactions allergiques sévères que peuvent provoquer les colorants capillaires formulés à base de pigments azoïques, la Directive 2006/65/CE de la commission du 19 juillet 2006 a interdit leur utilisation dans les colorants capillaires dès le 1^{er} décembre 2006.

risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014). Une entreprise s'est déclarée comme étant concernée par le 4-nitrophénol dans le secteur de la recherche et du développement.

Aucun article ou mélange n'a été déclaré via l'enquête en ligne.

3.3 Contact auprès des fédérations

Par ailleurs, des fédérations professionnelles ont également été contactées, la liste complète est disponible en annexe 2.

- Le Centre Technique de la Teinture et du Nettoyage (CTTN) indique que normalement, les dérivés du phénol (hormis le chlorocrésol) ne devraient plus être utilisés dans les formulations des lessives grand public (la réglementation les interdit).
- Le Centre Technique des Industries de la Fonderie (CTIF) indique que la fonderie n'utilise pas de dérivés du phénol. Compte tenu des procédés thermiques, des produits de dégradation des liants sont susceptibles de se former (phénol ou dérivés, toluène éventuellement) mais ils sont aspirés dans les fumées.
- L'Organisation professionnelle des fabricants d'emballages en carton ondulé de France (ONDEF) a indiqué que les dérivés du phénol n'entrent pas dans la fabrication des emballages en carton ondulé.
- La Fédération de l'Horlogerie indique que les dérivés du phénol que l'on trouve dans les résines et les colorants pourraient potentiellement se retrouver dans des composants de montres.

4 Résultats de l'extraction des bases de données

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

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

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

Tableau 5 : Synthèse des produits contenant du 4-nitrophénol à destination du grand public et/ou de la population professionnelle

Types de produits	Nombre de références
Produits phytosanitaires	7
Produits biocides	2

Les tableaux 6 et 7 détaillent les caractéristiques des produits recensés en fonction des populations (professionnelles, grand public) auxquelles ils sont destinés à l'exception des produits qui n'entrent pas dans le champ de la saisine.

Tableau 6 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) – mélanges utilisés par la population générale

Date composition	Nombre de produits	concentration (% massique)	Type de produit	Forme
Produit phytosanitaire - pesticide contre les animaux - molluscicide (antilimace / anti-escargot)				
1999-2000	2	De 0,10 à 0,15	Molluscicide autorisé dans les jardins	Appât prêt à l'emploi, appât sur grains

Tableau 7 : Résultats de l'extraction de la BNPC (août 2010) – mélanges utilisés par population professionnelle

Date composition	Nombre de produits	concentration (% massique)	Type de produit	Forme
Produit biocide à usage professionnel - pesticide contre les animaux - rodenticide				
11/06/2008	2	0,003	Rodenticide	Blocs hydrofuges à base de céréales
Produit phytosanitaire-pesticide contre les animaux -molluscicide (antilimace / anti-escargot)				
De 1994 à 2007	5	De 0,1 à 0,2	Molluscicide (antilimace / anti-escargot)	Appât sur grains, granules
Produit phytosanitaire - pesticide contre les animaux - rodenticide				

Date composition	Nombre de produits	concentration (% massique)	Type de produit	Forme
09/10/2008	2	0,003	Rodenticide	Céréales

4.2 Extraction de la base de données Sepia

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

L'extraction de la base de données Sepia (INRS) a été réalisée en août 2010. Elle intègre les données disponibles entre le 01/01/2000 et le 28/02/2010. Aucun mélange contenant du 4-nitrophénol n'a été recensée.

5 Synthèse des mélanges et articles identifiés

Les articles et mélanges recensés et leurs sources ont été regroupés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Synthèse des usages répertoriés

Catégorie de mélanges ou articles	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations extraites de l'enquête de filières	Informations issues de la bibliographie
Produits biocides	X			
Colorants (textiles, peintures, vernis, encres, crayons de couleur, matières plastiques, aliments)				X
Photographie : Révélateur photographique				X
Synthèse de caoutchouc				X
Synthèse de médicaments				X

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

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

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

Un nombre limité d'études relatives à la mesure de 4-nitrophénol réalisées dans les environnements domestiques et/ou extérieur a été identifié dans la littérature.

Trois publications scientifiques pertinentes ont été sélectionnées :

- Une étude nord-américaine présente les résultats de mesures de 4-nitrophénol réalisées dans l'air intérieur et les poussières (Rudel *et al.*, 2003).
- Une étude nord-américaine rapporte des résultats de mesure de 4-nitrophénol dans l'air extérieur et intérieur (Rudel *et al.*, 2010)
- Une étude anglaise présente des concentrations de 4-nitrophénol mesurées dans l'air extérieur (aérosols urbains) (Ozel *et al.*, 2011)

Ces études sont détaillées ci-dessous et les résultats de mesure de 4-nitrophénol dans l'air intérieur et/ou extérieur ainsi que dans les poussières intérieures sont présentés dans les tableaux 9,10 et11.

Des données de concentrations de 4-nitrophénol en air extérieur ont également été rapportées à l'occasion d'un colloque¹⁰, présentant les résultats d'une campagne de prélèvements réalisée en Italie (Belloli *et al.*, 2000). Cette étude n'a pas été retenue puisqu'il ne s'agit pas à proprement parlé d'une publication scientifique.

Rudel *et al.* (2003) ont conduit une étude dans 120 logements à Cape Code dans le Massachussets aux Etats-Unis entre juin 1999 et septembre 2001. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'exposition domestique à un large spectre de composés organiques (89 substances) identifiés comme perturbateurs endocriniens et présents dans les produits de consommation et de construction. Les matrices échantillonnées étaient l'air intérieur et les poussières. Les logements éligibles concernaient des résidences de femmes atteintes d'un cancer du sein ou de témoins appariés sur l'âge, habitant depuis au moins 10 ans dans ce logement au moment de l'échantillonnage. Dans l'air intérieur, les composés ont été mesurés par prélèvement actif à l'aide d'échantillonneurs réglés à débit constant de 20-24 L/min pour trois prélèvements en parallèle (séparation des phases gazeuse et particulaire à l'aide d'un filtre en quartz et d'une mousse en polyuréthane PUF) pendant 24h dans la pièce la plus fréquentée (habituellement le salon). Les composés ont ensuite été désorbés chimiquement et analysés par GC-MS.

Suite à cette étude, en 2006, le même laboratoire a mené une autre campagne de mesure en Californie, dans une zone urbaine (Richmond) située à proximité d'une grande raffinerie de pétrole et dans une zone rurale (Bolinas) (Rudel *et al.*, 2010). Cette étude visait à évaluer l'influence des facteurs géographiques et démographiques sur les concentrations en composés identifiés comme perturbateurs endocriniens. Contrairement à l'étude de 2003, Rudel *et al.* se sont consacrés dans cette étude à l'évaluation de l'exposition d'une

¹⁰ « *Environmental chemistry of the atmosphere : 2000 and beyond* » organisé par American Chemistry Society en 2000

population composée de minorités à faibles revenus, en excluant les fumeurs. Les prélèvements ont été effectués dans 50 maisons et 43 jardins attenants selon la même méthodologie que dans l'étude précédente. Au total, 31 échantillons d'air intérieur et 29 d'air extérieur ont été analysés pour le 4-nitrophénol.

L'étude d'Özel *et al.* (2011) porte sur le développement d'une méthode d'analyse des composés organiques azotés dans les aérosols atmosphériques urbains. Dans ce cadre, plusieurs composés, dont le 4-nitrophénol, ont été prélevés au Royaume-Uni entre juillet 2007 et août 2008. Les prélèvements de PM_{2,5} ont été effectués à l'aide d'un échantillonneur d'air à haut débit (environ 1 m³.min⁻¹) pendant 24h sur un site de surveillance de la qualité de l'air (Université de Birmingham). Les PM_{2,5} ont été échantillonnées sur des filtres en microfibres de quartz et analysées par chromatographie gazeuse multidimensionnelle couplée à un détecteur à chimiluminescence d'azote (GCxGC-NCD). Les concentrations en 4-nitrophénol sont exprimées en équivalents NO₂ (ngN.m⁻³) (Ozel *et al.*, 2011).

6.1.1 Concentrations mesurées dans l'air intérieur des logements

Le tableau 9 synthétise les concentrations en 4-nitrophénol relevées dans la littérature dans l'air intérieur des logements.

Tableau 9 : Concentrations en 4-nitrophénol relevées dans l'air intérieur, phases gazeuse et particulaire (Rudel *et al.*, 2003 ; Rudel *et al.*, 2010)

Étude	Méthode analytique	N	LD ¹¹ (ng.m ⁻³)	% > LD	Concentrations (ng.m ⁻³)
Rudel <i>et al.</i> , 2003	Prélèvement actif sur 24h, désorption chimique, analyse GC/MS	120	1	17	Min : < LD Med : < LD P75 < LD P90 = 1,7 Max. = 7
Rudel <i>et al.</i> , 2010		31	0,8	10	Min. (-) P95 = 9,1 Max. = 15

N : nombre d'échantillons analysés ; LD : Limite de Détection; (-) : nombre de prélèvements au-dessus de la MRL, insuffisant pour faire des calculs statistiques ; P75 : 75^{ème} percentile ; P90/95 : 90/95^{ème} percentile ;

¹¹ **La MRL (Method Reporting limit)** est une valeur seuil établie par un laboratoire, au delà de laquelle la mesure d'un composé est renseignée dans les résultats de l'analyse à un degré de justesse et de précision jugé satisfaisant dans le contexte de l'étude. L'estimation de la MRL tient compte de la sensibilité de la méthode employée et son calcul est ajusté en fonction des interférences exercées par la matrice échantillonnée et des étapes de préparation de l'échantillon (dilutions éventuelles). Elle est au minimum égale à la limite de détection de la méthode (MDL) (Corl *et al.*, 2002 ; Jones et Clarke, 2005^[1]).

Limite de Détection : Elle correspond à la MRL dans les études de Rudel (2003 et 2010)

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

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

Les résultats de ces études indiquent que le 4-nitrophénol est faiblement détecté (dans 17% et 10% des échantillons d'air intérieur respectivement). Les concentrations maximum en 4-nitrophénol mesurées en 2010 sont supérieures à celles mesurées en 2003.

6.1.2 Concentrations mesurées dans l'air extérieur

Les concentrations en 4-nitrophénol mesurées dans l'air extérieur sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Concentrations en 4-nitrophénol relevées dans l'air extérieur (Ozel et al., 2011 ; Rudel et al., 2010)

Étude	Méthode analytique	N	LD (ng.m ⁻³)	% > LD	Concentrations (ng.m ⁻³)
Rudel et al., 2010	Prélèvement actif sur 24h, désorption chimique, analyse par GC-MS	29	LD = 0,8	% > LD = 34	Phases gazeuse et particulaire : Min < LD Médiane < LD P95 : 12 Max : 18
Ozel et al., 2011	Station de mesure (PM _{2,5}) SPE GCxGC-NCD	Analyse : 10 Détection : 3	NR		Phase particulaire (PM _{2,5}) : 0,20 ngN/m ³ 0,38 ngN/m ³ 0,13 ngN/m ³

NR : Non renseigné ; LD : limite de détection ; (-) : nombre de prélèvements au-dessus de la MRL insuffisant pour faire des calculs statistiques ; N : nombre d'échantillons analysés ; SPE : Solid Phase Extraction ; GCxGX NCD : chromatographie gazeuse multidimensionnelle couplée à un détecteur à chimiluminescence d'azote

Phase particulaire (PM_{2,5}) : Les concentrations en 4-nitrophénol sont exprimées en équivalents NO₂ (ngN.m⁻³)

Dans l'étude de Rudel *et al.* (2010), les mesures n'ont pas permis aux auteurs de déterminer les valeurs minimums, et médianes (valeurs inférieures à la MRL) quel que soit le site de prélèvement (zone urbaine ou rurale). Les concentrations mesurées et la fréquence de détection en 4-nitrophénol dans l'air extérieur sont plus élevées en zone urbaine qu'en zone rurale. Toutefois, les auteurs relèvent que l'opportunité d'observer des valeurs contrastées était limitée par un plus petit nombre d'échantillons analysés en zone rurale.

Les auteurs précisent qu'en raison de la détection du 4-nitrophénol dans des blancs de laboratoire, la confiance accordée aux valeurs rapportées pour ce composé est faible.

Enfin, les gammes de concentrations en 4-nitrophénol relevées dans l'air extérieur et intérieur sont similaires.

Dans l'étude d'Özel, parmi les 10 échantillons prélevés et analysés, le 4-nitrophénol était détecté dans 3 échantillons. Les concentrations étaient comprises entre 0,13 et 0,38 ng/m³.

6.2 Données sur les poussières sédimentées

Seule l'étude américaine de Rudel *et al.*, (2003) présente des mesures de 4-nitrophénol dans les poussières intérieures. L'échantillonnage des poussières a été réalisé à la fin des prélèvements d'air au sol (parquet en bois, tapis, moquettes), sur les meubles, les ventilateurs de plafond, les tissus d'ameublement et les bords de fenêtres dans les pièces

les plus fréquentées (4 ou 5 pièces par logement) avec un aspirateur à embout dédié. Environ 4 g de poussières étaient recueillis par logement pour une durée de prélèvement de 45-90 min. La fraction de poussières <150 µm a ensuite été analysé par GC-MS.

Le tableau 10 présente les concentrations en 4-nitrophénol mesurées dans les poussières par Rudel *et al.*, (2003).

Tableau 11 : Concentrations en 4-nitrophénol dans les poussières intérieures (Rudel *et al.*, 2003)

Etude	Méthode analytique	N	% > LD	Min (µg.g ⁻¹)	Max (µg.g ⁻¹)	Médiane (µg.g ⁻¹)	Autres données (µg.g ⁻¹)
Rudel <i>et al.</i> , 2003	Prélèvement par aspirateur, désorption chimique, GC-MS	118	42 (LD : 0,4 µg.g ⁻¹)	< LD	4,25	< LD	P75 :0,369 P90 :0,823 Moy. Arithm. : 0,316

Le 4-nitrophénol a été mesuré dans 42% des échantillons analysés. Les concentrations en 4-nitrophénol mesurées sont comprises entre la limite de report (LD) et 4,25 µg.g⁻¹.

Les données de la littérature ont été mise à jour sur la période 2010 – 2014. Deux études présentant des données dans l'air extérieur ont été identifiées.

La première étude a été réalisée en Belgique (zone rurale), et rapporte une concentration moyenne annuelle en nitrophénols (somme des isomères) de 0,94 ng.m⁻³ (Kahnt *et al.*, 2013). Seule la phase particulaire (PM10) de l'air a été analysée.

La deuxième étude a été réalisée au Chili (zone urbaine) et rapporte une concentration moyenne en 4-nitrophénol de 462 ng.m⁻³ (min = 40 ng.m⁻³ ; max = 1400 ng.m⁻³) (Rubio *et al.*, 2012). L'air a été prélevé à l'aide d'un échantillonneur actif, sur une durée de 4h, de juin à septembre 2010 et de juin à juillet 2011. Le 4-nitrophénol a été quantifié par HPLC. Les concentrations rapportées dans cette étude sont nettement supérieures à celles mesurées aux USA (Rudel *et al.*, 2010) et au Royaume-Uni (Ozel *et al.*, 2011).

7 Discussions et conclusions

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

Pour toutes ces utilisations, le 4-nitrophénol est utilisé comme intermédiaire de synthèse et n'entre donc pas directement dans la formulation du produit fini. Bien qu'il puisse y être retrouvé en faibles quantités, l'emploi des mélanges et articles ainsi fabriqués n'est *a priori* pas susceptible d'engendrer une exposition significative de la population générale au 4-nitrophénol.

Enfin, les seules données de concentrations disponibles sont issues de la BNPC et concernent des produits phytosanitaires, dont l'évaluation n'entre pas dans le champ de la saisine.

Au vu de ces éléments, il n'est pas possible de réaliser une évaluation quantitative de l'exposition du grand public liée à l'utilisation de produits de consommation contenant du 4-nitrophénol selon l'approche décrite dans le rapport « méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014).

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé: 31 mai 2012.

8 Références bibliographiques

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

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1992) Toxicological profile for 4-nitrophenol.

Belloli RE, Bolzacchini L, Clerici L, Rindone B, Sesana G (2000) Nitrophenols in air and rainwater. In 'Environmental chemistry of the atmosphere : 2000 and beyond'. pp. 378-381. San Francisco)

Chemicalland. Chemicalland21. p-nitrophenol [base de données en ligne]. En ligne : <http://www.chemicalland21.com> . 2010.

Christie R (2001) 'Colour Chemistry (RSC Paperbacks)'. 205 p.

Décret n°2003-866 du 9 septembre 2003 relatif aux colorants azoïques dans les articles en tissu et en cuir en contact avec le corps humain. 2011.

DHI. Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals [rapport en ligne]. En ligne : <http://www.ec.europa.eu> . 2007.

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

e-phy. Catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France [base de données en ligne]. En ligne : <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> . 2011.

European Food Safety Authority (EFSA). Réévaluation des colorants alimentaires azoïques et réduction de la Dose Journalière Admissible pour l'Amarante [page web]. En ligne : <http://www.efsa.europa.eu> . 2010.

Hazardous Substances Data bank (HSDB). 4-nitrophenol [base de données en ligne]. En ligne : <http://toxnet.nlm.nih.gov> . 2010.

Kahnt A, Behrouzi S, Vermeylen R, Shalamzari MS, Vercauteren J, Roekens E, Claeys M, Maenhaut W (2013) One-year study of nitro-organic compounds and their relation to wood burning in PM10 aerosol from a rural site in Belgium. *Atmospheric Environment* **81**, 561-568.

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

Özel, MZ, Hamilton, JF, et Lewis, AC. New Sensitive and Quantitative Analysis Method for Organic Nitrogen Compounds in Urban Aerosol Samples. *Environ Sci Technol.* 6-1-2011.

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

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

Rubio MA, Lissi E, Herrera N, Pérez V, Fuentes N (2012) Phenol and nitrophenols in the air and dew waters of Santiago de Chile. *Chemosphere* **86**, 1035-1039.

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

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

ANNEXES

Annexe 1 : Récapitulatif des usages et des articles et mélanges susceptibles de contenir du 4-nitrophénol

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

Utilisation	Catégorie d'article ou de préparation susceptible de contenir le 4-nitrophénol
Synthèse de colorants azoïques	
Fabrication de crayons de couleurs à partir de colorants azoïques (dérivés du 4-nitrophénol)	Crayons noirs ou de couleur, mines de crayon
Fabrication d'encre d'impression à partir de colorants azoïques (dérivés du 4-nitrophénol)	Encre imprimante personnelle Encre professionnelle
Coloration de papiers à partir de colorants azoïques (dérivés du 4-nitrophénol)	Papier
Teinture du cuir à partir de colorants azoïques (dérivés du 4-nitrophénol)	Cuir
Utilisation de colorants azoïques (dérivés du 4-nitrophénol) dans certains produits alimentaires	Colorants alimentaires
Utilisation de peintures et vernis fabriquées à partir de pigments azoïques (dérivés du 4-nitrophénol)	Peintures et vernis
Utilisation de matières plastiques colorées à partir de pigments azoïques (dérivés du 4-nitrophénol)	Emballages en matières plastiques Vêtements et accessoires de l'habillement (y compris gants) en matières plastiques Autres produits en matières plastiques
Industrie alimentaire	Denrées alimentaires
Cosmétiques	Maquillage, produits cosmétiques divers
Synthèse de colorants souffrés	
Teinture de fibres textiles cellulosiques à partir de colorants au soufre (dérivés du 4-nitrophénol)	Textile
Synthèse des produits phytopharmaceutiques	
Synthèse d'herbicides, d'insecticides et de fongicides	Utilisation en agriculture et pour le traitement des cuirs (fongicides)
Synthèse de produits pharmaceutiques	
Intermédiaire de synthèse de médicaments	Paracétamol
Synthèse de caoutchouc	
Utilisation de matières en caoutchouc fabriquées à partir de produits chimiques dérivés du 4-nitrophénol	Pneumatiques neufs et rechapés Voitures particulières Autobus et autocars Véhicules utilitaires pour le transport de marchandises Véhicules utilitaires spécifiques Fabrication d'autres articles en caoutchouc
Industrie de la photographie	
Utilisation de produits utilisés dans le développement des films photographiques noir et blanc. Ces produits sont fabriqués à partir de 4-aminophénol (dérivés du 4-nitrophénol)	Révéléateur photographique
Raffinerie	
Raffinerie	Non indiqué

Annexe 2 : Liste des fédérations contactées pour l'enquête sur les perturbateurs endocriniens

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

UIB : Union des industries du bois

UIC : Union des industries chimiques

UIMM : Union des industries et métiers de la métallurgie

UIPP : Union des industries des panneaux de process

UIT : Union des industries textiles

UNFEA : Union nationale des fabricants d'étiquettes adhésives

UNIFA : Union nationale des industries françaises de l'ameublement

UNIPAS : Union des industries papetières pour les affaires sociales



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

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)