



Communiqué de veille toxicologique

7 janvier 2004

LES PHTALATES : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA TOXICITÉ ET L'EXPOSITION DE LA POPULATION GÉNÉRALE

Louis Saint-Laurent, MSc (Microbiologiste) - Toxicologie humaine
Marc Rhainds, MD, MSc, FRCPC - Direction des risques biologiques,
environnementaux et occupationnels

Diverses agences gouvernementales ainsi que des groupes environnementaux sont préoccupés depuis quelques années, et même encore tout récemment, par la présence de plus en plus répandue d'une famille de composés chimiques dans les produits de consommation connue sous le nom de phtalates¹⁻⁵. L'utilisation notamment de phtalate de dibutyle (DBP) dans les cosmétiques, de phtalate de diisononyl (DINP) dans les jouets et les articles de puériculture, ainsi que de phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) dans les dispositifs médicaux ont fait l'objet de nombreuses discussions, de rapports et d'avis de santé. Le risque lié au relargage et au potentiel toxique de ces produits constitue une préoccupation pour la santé des humains. Ce court document a pour objet de réviser l'état actuel des connaissances concernant la toxicité et l'exposition de la population aux phtalates.

Description générale des principaux composés de phtalates

Les phtalates font partie d'une famille de produits chimiques constitués d'un anneau benzénique et de deux groupements carboxylates générant une structure de type diester. Il s'agit de substances principalement destinées à un usage industriel. Parmi les plus couramment utilisées, mentionnons le BBP (phtalate de benzylbutyle), le DBP (phtalate de dibutyle), le DEP (phtalate de diéthyle), le DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle) et le DINP (phtalate de di-isononyl)^{2,6}. On retrouve des phtalates dans plusieurs produits de consommation courante (voir tableau 1) tels les adhésifs, les revêtements de sol en vinyle, les huiles lubrifiantes, les condensateurs électriques, les détergents, les solvants, les produits pharmaceutiques, les fils et les câbles électriques et les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampooings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles). L'usage des phtalates comme plastifiant représente une autre des applications très courantes de ces produits. La majorité des articles rigides, semi-rigides ou souples à base de chlorure de polyvinyle, communément appelé PVC, contiennent des phtalates. La proportion de phtalates peut atteindre jusqu'à 50 % dans certains produits, notamment dans les sacs de plastiques, les cadres pour fenêtres, les emballages alimentaires, les imperméables en

plastique, les rideaux de douche, les bottes, les boyaux d'arrosage, les jouets pour le bain et les enfants, les dispositifs médicaux et les contenants pour le stockage du sang.

Tableau 1. Description des principaux phtalates pour usage de type commercial et industriel^a

| Catégorie de phtalates | Abréviation | Exemples d'utilisation |
|-------------------------------|--------------------|--|
| Phtalate de benzylbutyle | BBP | Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtement à plancher en vinyle |
| Phtalate de dibutyle | DBP | Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimante, insecticides |
| Phtalate de diéthyle | DEP | Fragrances, déodorants, gels et mousses pour les cheveux, shampooings, savons, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, lotions pour le corps |
| Phtalate de di-2-éthylhexyle | DEHP | Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douche, boyau d'arrosage, couche, contenant pour la nourriture, pellicule plastique pour la nourriture, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.) |
| Phtalate de di-isononyle | DINP | Jouets pour enfants, revêtements à plancher en vinyle, gants, matériels pour l'emballage de la nourriture, pailles à breuvage, boyaux d'arrosage |
| Phtalate de di-cyclohexyle | DCHP | Laboratoires de recherche |
| Phtalate de di-n-octyle | DOP | Produits flexibles à base de plastique |
| Phtalate de diméthyle | DMP | Déodorants |

a Adapté des références 2, 3 et 6

VOIES D'EXPOSITION ET NIVEAUX DE RÉFÉRENCE DANS LA POPULATION

L'exposition environnementale aux phtalates peut provenir du contact direct avec l'air, l'eau ou encore la nourriture⁶. La libération des phtalates dans ces divers médias est possible en raison du faible lien covalent de ces composés aux polymères. L'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates demeure la principale source d'exposition pour la population générale⁶. Selon une étude publiée en 2003 par un groupe de chercheurs allemands, 12 % de la population générale excéderait la dose journalière tolérable par ingestion qui est recommandée par la Communauté Européenne pour le DEHP (37 µg/kg poids/jour)⁷. Les mêmes auteurs estiment que pour 31% des individus, la consommation journalière dépasserait la dose de référence du Food and Drug Administration (US-FDA) de 20 µg/kg poids/jour. L'inhalation accidentelle de produits volatils comme les cosmétiques (shampooings, parfums, vernis à ongle, etc.) ou même de solides comme les PVC est également une autre voie possible d'exposition chez les humains. L'absorption cutanée des phtalates, bien que possible, est une voie encore mal documentée. La libération de phtalates par la voie intraveineuse, lors de l'utilisation de certains dispositifs médicaux (sacs de sang, tubulures, etc.), représenterait une autre voie d'exposition non négligeable pour certains sous-groupes de la population^{6,8,9}. On constate ainsi que l'usage très répandu de ces produits favorise une exposition par diverses voies chez l'humain.

L'agence fédérale américaine, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a produit diverses publications, dont la plus récente parue en janvier 2003, sur les niveaux de base des métabolites urinaires des phtalates retrouvés dans la population générale aux Etats-Unis^{6,8,9}. Les données publiées sont tirées de l'enquête nationale de surveillance « National Health and

Nutrition Examination Survey » (NHANES). Les auteurs de ces rapports insistent pour indiquer clairement que les concentrations urinaires des métabolites des phtalates qui sont rapportées ne signifient pas que des conséquences négatives sur la santé sont nécessairement attendues à ces niveaux. Ces données permettent cependant d'établir des niveaux de référence d'exposition pour la population générale qui peuvent servir à des fins de comparaison. Le tableau 2 présente les principaux résultats concernant les niveaux de référence des métabolites urinaires des phtalates rapportés dans le rapport du CDC⁶. Les métabolites des produits suivants, DEP, DEHP, DBP, BBP, sont parmi les composés de phtalates les plus fréquemment détectés dans les urines (voir tableau 2). On rapporte dans la population générale des concentrations plus élevées des métabolites urinaires du DEP, DBP et BBP par rapport aux métabolites du DEHP et du DINP, alors que ces derniers sont produits industriellement en plus grande quantité. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer les différences observées entre les niveaux de métabolites, les auteurs mentionnent l'utilisation plus fréquente du DBP et du DEP dans les produits d'application courante qui sont facilement absorbés par inhalation tels les cosmétiques. Ainsi, ces résultats pourraient n'être que le reflet d'une fréquence plus élevée de contact avec ce type de phtalates dans la population générale. D'ailleurs, des taux plus élevés des métabolites du DBP et du DEP ont été observés chez les femmes, notamment celles en âge de procréer (tableau 2)^{6,8}. L'absorption cutanée des phtalates à courtes chaînes tels le DEP, le DBP et le BBP est également une autre hypothèse avancée pour expliquer ces résultats.

Tableau 2. Concentrations urinaires (µg/L) des principaux métabolites des phtalates mesurés dans la population américaine âgée de 6 ans et plus, NHANES 1999-2000^a

| Métabolites des phtalates (abréviation du phtalate correspondant) | Valeur médiane en µg/L (IC 95%) | |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| | Homme ^b n=1215 | Femme ^b n= 1326 |
| Phtalate de mono-éthyle (DEP) | 154 (121-191) | 174 (145-205) |
| Phtalate de mono-butyle (DBP) | 23,1 (21,0-215,2) | 30 (26,1-33,1) |
| Phtalate de mono-benzyl (BBP) | 17,7 (15,5-19,4) | 16,0 (14,2-19,2) |
| Phtalate de mono-cyclohexyle (DCHP) | - | - |
| Phtalate de mono-2-éthylhexyle (DEHP) | 3,40 (2,80-4,10) | 3,0 (2,70-3,50) |
| Phtalate de mono-n-octyle (DOP) | - | - |
| Phtalate de mono-isononyle (DINP) | - | - |

a Adapté de la référence 6

b Phtalate de mono-éthyle (DEP) : Homme (n= 1214), Femme (n=1322)

On a rapporté, dans une étude récente effectuée en Italie, la présence de DEHP et de son métabolite (MEHP) dans le plasma de femmes enceintes (n=24) et le sang au cordon ombilical des nouveau-nés. Le niveau de détection pour le MEHP chez les mères et les nouveau-nés était respectivement de 75% et 72%. Ces résultats suggèrent que l'exposition du fœtus aux phtalates pendant la gestation est étroitement liée à celle de la mère¹⁰. La mesure des métabolites urinaires réalisée chez 60 femmes enceintes de New York et de Cracovie en Pologne a également révélé une exposition au DEP, DBP, BBP et DEHP à des concentrations comparables à celles rapportées dans l'enquête NHANES 1999-2000¹¹. Les auteurs concluent que l'inhalation de phtalates, par l'usage des produits domestiques et cosmétiques dans les maisons, est une voie significative d'exposition de la population.

PRINCIPAUX EFFETS SUR LA SANTÉ ASSOCIÉS AUX PHTALATES

Le niveau de toxicité des phtalates varie selon le type de composé. Le DEHP possède un potentiel de toxicité plus élevé que les autres phtalates incluant le DBP^{6,12}. Les principaux effets des phtalates qui ont été rapportés dans les études expérimentales réalisées auprès de différentes espèces animales sont l'atrophie testiculaire, une atteinte hépatique, une baisse de la fertilité, une diminution du poids fœtal, une augmentation de la masse des reins, une activité anti-androgène ainsi que des effets tératogènes (à des doses très élevées)^{8,13-17}. L'exposition au DEHP et au DINP a été associée à une augmentation de l'incidence d'adénome et de carcinome hépatocellulaire chez les rongeurs^{14,15}. Un des mécanismes proposés pour expliquer ce phénomène observé chez ces animaux est une prolifération des peroxysomes et des organelles cellulaires, lequel processus ne serait pas activé chez les primates et les humains¹⁴. Plusieurs chercheurs sont cependant plutôt d'avis qu'il ne faut pas pour autant ignorer le potentiel cancérigène des phtalates¹⁸⁻²¹.

Chez l'humain, les effets sur la reproduction, notamment les problèmes de fertilité, et le développement des nouveau-nés sont au centre des principales préoccupations en lien avec l'exposition aux phtalates. Aux Etats-Unis, le Department of Health and Human Services a mis sur pied un centre d'évaluation des risques sur la reproduction humaine (The National Toxicology Program (NTP) Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR)). Un certain nombre de phtalates ont jusqu'à maintenant fait l'objet d'une évaluation par un panel d'experts afin de déterminer la toxicité de ces composés sur la reproduction et le développement. À l'exception du DEHP, DINP et à un degré moindre du DBP, les experts ont conclu à des effets sinon nuls à négligeables sur la reproduction et le développement pour la plupart des phtalates étudiés (DnOP, BBP, DIDP, DnHP)²²⁻²⁸. Néanmoins, l'usage de divers équipements médicaux suscite beaucoup d'inquiétude quant aux effets possible du DEHP sur le développement des enfants mâles nés prématurément qui requièrent des soins prolongés²³. Le US-FDA ainsi que la Communauté européenne sont également préoccupés par l'utilisation des équipements médicaux contenant du DEHP et le risque d'atteinte hépatique chez les jeunes bébés^{2,29,30}. Par ailleurs, les récentes études qui ont évalué les effets de l'exposition aux phtalates sur la fertilité des adultes et le développement pubère des jeunes filles sont non concluantes pour supporter un lien de causalité^{12,31,32}.

MESURES PRÉVENTIVES POUR DIMINUER L'EXPOSITION DE LA POPULATION

En raison de la présence de phtalates dans de nombreux produits de consommation courante, plusieurs pays, dont le Canada, ont mis de l'avant diverses mesures pour diminuer l'exposition de la population à ces substances chimiques. L'interdiction d'utiliser des phtalates dans la fabrication des jouets de dentition et les hochets pour les enfants en est un bon exemple. En 1998, suite à une évaluation des risques associés aux objets destinés aux enfants contenant des phtalates de di-isononyl (DINP), Santé Canada concluait que la quantité de DINP libérée par des produits souples en PVC pouvait présenter un risque pour la santé et la sécurité des enfants âgés de 3 mois à un an³³. Les fabricants, les importateurs, les distributeurs et les détaillants ont depuis l'obligation de s'assurer que les jouets de dentition et les hochets en plastique flexible soient exempts de DINP, de DEHP et de tous autres types de phtalates³⁴. La Communauté européenne a également pris des dispositions semblables pour réglementer sur l'utilisation des phtalates dans les jouets pour enfants³⁵. D'ailleurs, au Canada et aux Etats-Unis, on ne retrouve plus de phtalates dans les jouets ou objets qui sont susceptible d'être portés à la bouche des enfants²³. Toutefois, il est encore possible de retrouver des phtalates dans les jouets destinés aux

enfants plus âgés représentant ainsi un risque potentiel d'exposition pour les plus petits. Selon les données du National Toxicology Program, l'exposition des enfants aux DEHP aurait tout de même diminué ces dernières années aux Etats-Unis²³.

Plusieurs groupes environnementaux et des associations de consommateurs aux Etats-Unis (Environmental Working Group, Coming Clean, Health Care without Harm) ont dénoncé vivement la présence de phtalates dans la fabrication des cosmétiques^{1,3,4}. Santé Canada a pour sa part produit un document d'information pour les consommateurs comportant une série de questions et réponses sur le phtalate de dibutyle (DBP) et son usage dans divers produits cosmétiques (vernis à ongle, shampoings, parfums, etc.). Selon cet organisme, le DBP dans les cosmétiques ne représenterait pas de risque pour la santé lorsque la concentration est inférieure à 10 % dans le produit³⁶. Dans le but de permettre aux consommateurs d'effectuer des choix judicieux, Santé Canada a annoncé son intention de modifier le Règlement sur les cosmétiques de manière à exiger des fabricants et des distributeurs de cosmétiques qu'ils divulguent la liste des ingrédients sur l'étiquette de leurs produits³⁷. En France, on s'apprête également à apporter des modifications législatives sur la composition des cosmétiques. Tel que rapporté par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans son bulletin périodique d'octobre 2002, la Commission de cosmétologie, suite à une évaluation de plusieurs phtalates, a émis plusieurs recommandations concernant la présence de ces composés dans les cosmétiques³⁸. On propose notamment l'interdiction d'utiliser le DEHP dans les produits cosmétiques, de restreindre l'usage du DBP et du BBP aux vernis à ongles et d'autoriser une concentration maximale de 15% de DEP dans les produits destinés à un usage externe sur le corps et le visage, à l'exception des parfums.

Les dispositifs médicaux, tel que déjà mentionné, représentent pour la population une source non négligeable d'exposition aux phtalates, en particulier au DEHP. C'est pourquoi des solutions alternatives et des mesures de prévention devraient être mises de l'avant. On sait depuis longtemps que le DEHP peut se lessiver de la paroi intérieure des tubulures en PVC comme celles utilisées en milieu médical^{23,39-41}. Certaines pratiques médicales présentent en effet un risque plus élevé de mobilisation du DEHP comme par exemple, les transfusions multiples de dérivés de sang et l'oxygénation extracorporelle chez les nouveau-nés ; l'hémodialyse chez les mâles pré-pubères, les femmes enceintes ou celles qui allaitent ; les transfusions multiples de dérivés sanguins en général ; la transplantation cardiaque ou le by-pass cardio-pulmonaire ; l'alimentation parentérale (spécialement s'il s'agit de lipides dans des sacs en PVC) ; etc.³⁹⁻⁴¹. Dans le but de protéger les groupes à risque, on devrait, dans la mesure du possible, favoriser l'usage de produits de substitution qui ne contiennent pas de DEHP lors de certaines procédures médicales prolongées. D'ici la mise en marché éventuelle de tels produits sans phtalates dans le secteur médical, il n'est pas recommandé et même justifié pour l'instant de priver la population de certains types de traitements ou procédures puisque les bénéfices pour la santé demeurent supérieurs aux dangers associés à l'exposition au DEHP.

Conclusion

Chaque année, des millions de tonnes de phtalates sont produits dans le monde pour être incorporés dans une grande variété de biens de consommation courante. La présence de plus en plus répandue des phtalates dans l'environnement a incité plusieurs pays à mieux documenter l'exposition de la population⁶⁻¹¹. Les récentes études sur le sujet semblent indiquer que les niveaux d'imprégnation aux phtalates parmi ceux les plus utilisés, comme le DINP et le DEHP, pourraient être plus importants qu'on le croyait^{7,42}. En effet, l'estimation qui a été faite des apports quotidiens en phtalates pour certains groupes de la population serait supérieure à la dose de référence établie par divers organismes de réglementation. Toutefois, ces niveaux demeurent

bien en deçà de la dose sans effet documentée dans les études expérimentales réalisées avec des animaux.

Bien que de nombreuses études aient été réalisées sur le sujet, la recherche concernant les effets des phtalates sur la santé des humains demeure incomplète avec encore plusieurs questions en suspens. Par exemple, le groupe d'experts-conseils canadiens sur l'évaluation du DEHP dans les dispositifs médicaux a recommandé à Santé Canada de supporter et de faciliter par tous les moyens possibles la recherche pour déterminer le niveau de risque chez les humains. Malgré cela, on ne peut pas espérer à court terme la mise en marché de produits de substitution, notamment pour le secteur médical, qui auraient les mêmes propriétés de résistance et de flexibilité des phtalates. De toute façon, il sera auparavant essentiel de faire la démonstration de l'innocuité et de l'efficacité de ces produits de remplacement. Même sans la preuve formelle que les phtalates constituent ou non un danger réel pour la santé, il est possible de poser des gestes concrets pour protéger la population. À l'instar de certains fabricants de cosmétiques, d'autres manufacturiers de produits industriels devraient également emboîter le pas dans l'application de politiques visant l'élimination des phtalates². En attendant des réponses plus précises sur les risques sur la santé associés aux phtalates, les industries et les gouvernements devront se fixer des objectifs pour limiter au maximum l'exposition de la population à ces divers composés chimiques, ne serait-ce que par un simple principe de prudence.

Références

1. DiGangi J, Norin H (2002). **Pretty nasty - Phthalates in European cosmetic products.** Health Care Without Harm, 25 pp.
2. DiGangi J, Schettler T, Cobbing M, Rossi M (2002). **Aggregate exposures to phthalates in Humans.** Health Care Without Harm, 49 pp.
3. Houlihan J, Brody C, Schwan (2002). **Not too pretty. Phthalates, beauty products and the FDA.** Environmental Working Group, Coming Clean, Health Care without Harm, 17 pp.
4. Houlihan J, Wiles R (2000). **Beauty secrets. Does a common chemical in nail polish pose risks to human health?** Environmental Working Group, 27 pp.
5. Rossi M (2000). **Neonatal exposure to DEHP and opportunities for prevention.** Health Care Without Harm, 14 pp.
6. U.S. Department of Health and Human Services (2003). **Second national report on human exposure to environmental chemicals.** Centers for disease control and prevention, DHHS, 251 pp.
7. Koch HM, Drexler H, Angerer J (2003). **An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population.** Int J Hyg Environ Health 206: 77-83.

8. Blount BC, Manori JS, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW (2000). **Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population.** Environ Health Perspect 108(10):979-982.
9. U.S. Department of Health and Human Services (2001). **National report on human exposure to environmental chemicals.** Centers for disease control and prevention, DHHS, 59 pp.
10. Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P (2003). **Exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate in humans during pregnancy. A preliminary report.** Biology of the Neonate 83(1):22-4.
11. Adibi JJ, Perera FP, Jedrychowski W, Camann D, Barr D, Jacek R, Whyatt RM (2003). **Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland.** [En ligne]. <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/members/2003/6235/6235.pdf> (consulté le 30 juillet 2003).
12. Lovekamp-Swan T, Davis BJ (2003). **Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system.** Environ Health Perspect 111(2):139-145.
13. HSDB : Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland (version CD-ROM), MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (édition se terminant le 31 août 2003).
14. IARC (2000). **Some Industrial Chemicals.** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France. 77 : 41-148.
15. IRIS : Integrated Risk Information System. US Environmental Protection Agency, Washington, DC (version CD-ROM), MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (édition se terminant le 31 août 2003).
16. IPCS : International Programme on Chemical Safety (1992). Environmental Health Criteria 131 – **Diethylhexyl phthalate**, Organisation mondiale de la santé, Genève, 141 p.
17. IPCS : International Programme on Chemical Safety (1997). Environmental Health Criteria 131 – **Di-n-butyl phthalate**, Organisation mondiale de la santé, Genève, 205 p.
18. Vanden Heuvel JP (1999). **Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) and carcinogenesis.** Toxicol Sci 1999 Jan;47(1):1-8.
19. Melnik RL (2001). **Is peroxisome proliferation an obligatory precursor step in the carcinogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)?** Environ Health Perspect 109(5):437-442.
20. Melnick RL (2002). **The IARC evaluation of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): a flawed decision based on an untested hypothesis.** Int J Occup Environ Health 8(3):284-6.
21. Melnick RL (2003). **Suppression of crucial information in the IARC evaluation of DEHP.** Int J Occup Environ Health 9(1):84-5.

22. U.S. Department of Health and Human Services, (2003). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of **Butyl benzyl phthalate (BBP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NIH publication No. 03-4487), 37 pp.
23. U.S. Department of Health and Human Services, (2000). **NTP-CERHR expert panel report on Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR-DEHP-00), 120 pp.
24. U.S. Department of Health and Human Services, (2003). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of **Di-isodecyl phthalate (DIDP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NIH publication No. 03-4485), 147 pp.
25. U.S. Department of Health and Human Services, (2003). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of **Di-isononyl phthalate (DINP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NIH publication No. 03-4484), 153 pp.
26. U.S. Department of Health and Human Services, (2003). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of **Di-n-butyl phthalate. (DBP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction , 169 pp.
27. U.S. Department of Health and Human Services, (2003). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of **Di-n-hexyl phthalate (DnHP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NIH publication No. 03-4489), 129 pp.
28. U.S. Department of Health and Human Services, (2003). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of **Di-n-octyl phthalate (DnOP)**. National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NIH publication No. 03-4488), 130 pp.
29. FDA (2002). **PVC devices containing the plasticizer DEHP. Public health notification.** Feigal DW, Center for devices and radiological Health, Public Health Service, Department of Health & Human Services, Food and Drug Administration, 4pp.
30. European Commission (2002) **Opinion on medical devices containing DEHP plasticised PVC; neonates and other groups possibly at risk from DEHP toxicity.** C2-Management of scientific committees; Scientific Co-operation and Networks, Directorate C – Scientific Opinions, Health and Consumer Protection Directorate-General, European Commission, 34 pp.
31. Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Herrick RF, Christani DC, Hauser R (2003). **The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay.** Environ Health Perspect 111(9):1164-1169.

32. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O (2000). **Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development.** Environ Health Perspect 108(9):895-900.
33. Santé Canada (1998). Mise en garde/Avis (1998) **Évaluation du risque du phtalate de diisononyle dans les produits en vinyle pour enfants.** Rapport d'enquête [En ligne]. http://www.hc-sc.ca/francais/protection/mises_garde/1998/risque.html.
34. Santé Canada (2001). **Guide des exigences canadiennes en matière de sécurité des jouets et des produits connexes dans l'industrie (suite).** Programme Sécurité des produits de consommation de la sécurité des produits, Direction générale de la santé environnementale et sécurité des consommateurs, Santé Canada. [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/publications/jouets/considerations.htm>.
35. CCE (Commission des Communautés Européennes) (2003). **Décision de la commission du 20 mai 2003 modifiant la décision 1999/815/CE concernant des mesures qui interdisent la mise en marché de jouets et articles de puériculture destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de trois ans, fabriqués en PVC souple contenant certains phtalates.** Décision 2003/368/CE, Journal officiel de l'Union européenne.
36. Santé Canada (2003). Programme des cosmétiques. **Question et réponses sur le di-butyl-phthalate (DBP).** Programme de la sécurité des produits, Direction générale de la santé environnementale et sécurité des consommateurs, Santé Canada. [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/cosmetiques/dbpqr.htm>.
37. Santé Canada (2003). Programme des cosmétiques. **Information - Janvier 2003.** Programme de la sécurité des produits, Direction générale de la santé environnementale et sécurité des consommateurs, Santé Canada. [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/cosmetiques/cosmetiques.htm> (consulté le 14 juillet 2003).
38. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2002). **Phtalates et produits cosmétiques.** Vigilances, bulletin no. 12, p. 2.
39. Health Canada (2002). **Expert advisory panel on DEHP in medical devices.** Final report, 22pp.
40. U.S. Food and Drug Administration (2001). **Safety assessment of di(2-ethylhexyl-phthalate (DEHP) released from PVC medical devices.** Center for Devices and Radiological Health, FDA, 60 pp.
41. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General (2002). **Opinion on medical devices containing DEHP plasticised PVC; neonates and other groups possibility at risk from DEHP toxicity.** Adopted by the Scientific committee on medicinal products and medical devices, 34 pages
42. Barr DB, Silva MJ, Kato K, Reidy JA, Malek NA, Hurtz D, Sadowski M, Needham LL, Calafat AM.(2003) **Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers.** Environ Health Perspect 111(09):1148-1151.