

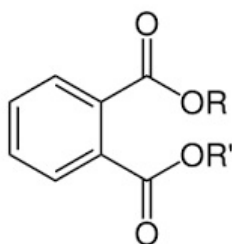
Phtalate de diisononyle

Fiche toxicologique n°245

Généralités

Edition _____ Juillet 2017

Formule :



(R variant de 8 à 10) et (R' majoritairement égal à 9)

Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Nom	Acide benzène-1,2-dicarboxylique, esters de dialkyles ramifiés en C8-10, riches en C9
	Numéro CAS	68515-48-0
	Numéro CE	271-090-9
	Synonymes	DINP
C ₂₆ H ₄₂ O ₄	Nom	Phtalate de diisononyle
	Numéro CAS	28553-12-0
	Numéro CE	249-079-5
	Synonymes	DINP

Etiquette

<p>PHTALATE DE DIISONONYLE</p> <p>-</p> <ul style="list-style-type: none"> Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP". <p>249-079-5</p>
--

Le phtalate de diisononyle, appelé couramment DINP, est un mélange complexe de phtalates de dialkyles (majoritairement des alkyles en C9 ramifiés). La composition varie selon le procédé de fabrication ; il existe en fait trois formes commerciales de DINP :

- la première, de CAS 68515-48-0, est synthétisée à partir d'octène par le procédé "Polygaz" ; les 2 chaînes alkyles ne sont pas nécessairement identiques et s'étendent de C₈H₁₇ à C₁₀H₂₁
- la seconde, de CAS 28553-12-0, est fabriquée à partir de *n*-butène ; les 2 chaînes alkyles, isomères en C₉H₁₉, ne sont pas nécessairement identiques
- la troisième, également de CAS 28553-12-0, est quant à elle fabriquée à partir d'un mélange de *n*- et isobutène ; sa fabrication a été abandonnée depuis 1995 [1, 2].

Seules les deux premières formes de DINP seront étudiées dans cette fiche.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

Le DINP est principalement utilisé comme plastifiant pour le polychlorure de vinyle (PVC) afin de le rendre flexible et souple (fils électriques, revêtements de sol, cuirs synthétiques...).

Dans les usages restants (environ 5 %, applications non PVC), il est incorporé dans les encres textiles, les adhésifs, les peintures et laques, les lubrifiants et les produits d'étanchéité.

La réglementation en limite son utilisation pour les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants (voir partie Réglementation).

Propriétés physiques

[1, 4]

A température et pression ambiantes, le DINP est un liquide limpide et incolore, pratiquement inodore, huileux, visqueux et très peu volatil. Il est quasiment insoluble dans l'eau (solubilité difficilement évaluée mais mentionnée comme < 100 µg/L) et soluble dans certains solvants organiques (acétone, méthanol, éther éthylique...).

Nom Substance	Détails	
Acide benzène-1,2-dicarboxylique, esters de dialkyles ramifiés en C8.10, riches en C9	N° CAS	68515-48-0
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	420,6
	Point de fusion	- 44 à - 48 °C (selon les sources)
	Point d'ébullition	> 400 °C à la pression atmosphérique (estimation)
	Densité	0,97 à 0,98
	Pression de vapeur	6.10⁻⁵ Pa à 20 °C (estimation)
	Point d'éclair	> 200 °C (en coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	Environ 380 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	8,8
Phtalate de diisononyle	N° CAS	28553-12-0
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	420,6
	Point de fusion	- 42 à - 54 °C (selon les sources)
	Point d'ébullition	252 °C à 6,6 hPa ; > 400 °C à la pression atmosphérique (estimation)
	Densité	0,97 à 0,98
	Pression de vapeur	6.10⁻⁵ Pa à 20 °C (estimation)
	Point d'éclair	> 200 °C (en coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	Environ 380 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	8,8

Propriétés chimiques

[3, 4]

Le DINP est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation.

Il peut cependant réagir avec les produits oxydants.

Récipients de stockage

[4]

Le stockage du DINP s'effectue généralement dans des récipients en acier au carbone ou en acier inoxydable. D'autres revêtements tels que le polypropylène, le Viton[®] ou le Téflon peuvent également être utilisés.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[5]

Aucune valeur limite n'a été établie pour cette substance par l'Union Européenne, la France (ministère chargé du travail), les Etats-Unis (ACGIH) et l'Allemagne (MAK). Des valeurs limites d'exposition professionnelle dans l'air des lieux de travail ont cependant été établies pour le DINP par d'autres pays.

Substance	Pays	VME (mg/m ³)	VLCT (mg/m ³)
DINP	Royaume-Uni	5	-
DINP	Danemark	3	6

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

[6, 7]

Une méthode a été proposée pour le prélèvement et le dosage des phtalates dans l'air et validée pour le phtalate de dinonyl (DNP). Elle pourrait être appliquée au phtalate de diisononyl (DINP), sous réserve de vérification des performances selon les exigences de la norme NF EN 482.

- Prélèvement au travers d'un tube contenant 2 tronçons, de mousse polyuréthane, ou au travers d'une cassette porte-filtre (en polystyrène ou polypropylène), contenant un filtre en fibre de quartz.
- Désorption des deux tronçons de mousse dans 10 mL de toluène, ou du filtre par 10 mL de toluène **hors de la cassette en polystyrène** (rinçage des parois à l'hexane), ou du filtre par percolation de 4 mL de toluène **dans la cassette en polypropylène**.
- Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur FID, ou par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à capture d'électrons.

Incendie - Explosion

[8, 9]

Le DINP est un produit très peu inflammable (point d'éclair en coupelle fermée supérieur à 200 °C).

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, les mousses spéciales et l'eau pulvérisée.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Par voie orale, le DINP est rapidement absorbé, métabolisé et distribué dans l'organisme, principalement dans le foie, les reins et le sang. L'absorption percutanée est faible. Il n'existe pas de donnée pour l'exposition par inhalation. Le DINP et ses métabolites sont excrétés via les urines et les fèces sans accumulation dans les tissus après 72 heures.

Chez l'animal

Absorption

Par voie orale, les données disponibles chez le rat indiquent qu'une quantité non négligeable de DINP est absorbée 72 heures après l'administration par gavage (49 % d'une dose de 50 mg/kg) ; lorsque la dose administrée augmente (500 mg/kg), un phénomène de saturation apparaît et le pourcentage d'absorption diminue à 39 %.

Par voie cutanée, l'absorption est lente et faible, le pourcentage absorbé de DINP pur appliqué sur la peau est de 4 % maximum en 7 jours chez le rat. Des études comparatives menées *in vitro* ont permis de montrer que l'absorption cutanée chez l'homme est encore plus faible [1].

Par inhalation, il n'y a pas de donnée disponible pour le DINP. L'estimation de l'absorption peut se faire par analogie avec le phtalate de diisodécyle qui possède un carbone de plus sur la chaîne latérale, pour lequel les données chez le rat indiquent qu'il est absorbé lorsqu'il est sous forme d'aérosol (environ 75 %) [1].

Distribution

Après ingestion chez le rat, le DINP se retrouve principalement dans le foie, les reins et le sang. De petites quantités sont présentes dans les graisses et les testicules.

Vingt quatre heures après l'application cutanée de 0,2 mL de DINP pur sur la peau de rats, seulement 0,3 % de la dose appliquée est détectée dans les urines, les fèces, le tractus gastro-intestinal et les tissus ; la majorité de la dose est retrouvée au niveau du site d'application.

Métabolisme

Le DINP est dé-estérifié en phtalate de mono-isononyl (MINP) par une lipase intestinale puis absorbé et métabolisé, par oxydation de la chaîne latérale du groupe ester ou par hydrolyse, en acide phtalique. Dans le foie, les deux métabolites majeurs identifiés sont le phtalate de mono-isononyl (MINP) et le phtalate de mono-oxo-isononyl (MOINP). D'autres métabolites ont été identifiés dans les urines et les fèces : le phtalate de mono-carboxy-isoocyle (MCIOP) et le phtalate de mono-hydroxy-isononyl (MHINP).

Élimination

Après administration d'une faible dose unique de DINP par gavage (rat, 50 mg/kg), l'élimination de la radioactivité est rapide (principalement dans les 24 heures suivant l'exposition) et se partage équitablement entre urine et fèces. Dans les urines collectées, l'acide phtalique est majoritairement retrouvé, sa quantité diminuant avec la dose ; dans les fèces, le pourcentage de diester augmente avec la dose, indiquant un phénomène de saturation (8 % pour 50 mg/kg et 41 % pour 500 mg/kg) et l'acide phtalique n'est quasiment pas détecté.

Après administration orale de 300 mg/kg de DINP à des rats, le métabolite majeur identifié dans les urines est le phtalate de mono-carboxy-isoocyle (MCIOP, 82 %) ; viennent ensuite en faibles quantités le phtalate de mono-hydroxy-isononyl (MHINP, 8 %) et le MOINP (3 %) [11].

L'augmentation des doses entraîne une élimination fécale plus importante : ainsi, après ingestion par des rats de 2500 mg/kg/j de DINP radiomarqué pendant 5 jours, la majorité de la radioactivité est mesurée dans les fèces en 72 heures (85 %) et de faibles quantités sont retrouvées dans les urines (12 %).

L'excrétion des métabolites dans l'urine est biphasique.
Quelle que soit la voie, aucune accumulation n'est observée 72 heures après l'exposition.

Chez l'homme

A la suite de l'administration de 98,5 mg de DINP radiomarké, via l'alimentation, à un homme de 63 ans, les métabolites urinaires ont été dosés pendant les 48 heures suivant l'exposition. Seulement 2 % de la dose administrée est éliminée sous forme de phtalate de mono-isononyle (MINP) ; les métabolites majeurs identifiés sont le MHINP (phtalate de mono-hydroxy-isononyle, 20 % de la dose administrée), le MOINP (phtalate de mono-oxo-isononyle, 10 % de la dose administrée) et le MCIOP (phtalate de mono-carboxy-isoocyle, 10 % de la dose administrée). L'élimination de ces métabolites est multiphasique et varie entre les métabolites oxydés (MHINP, MOINP et MCIOP) et non oxydés (MINP). Ainsi, au cours de la 1^{ère} phase, la demi-vie d'élimination urinaire du MINP est de 3 heures, alors que pour les métabolites oxydés elle est de 5 heures ; de même, lors de la 2^{nde} phase, les demi-vies sont de 12 heures pour le MINP et de 18 heures pour les métabolites oxydés [10, 12].

Surveillance biologique de l'exposition

[13, 14]

Les dosages des MHINP, MOINP et MCIOP urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail sont proposés pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés car il s'agit des 3 métabolites principaux du DINP. Chez 5 salariés de l'industrie des plastiques (joints d'étanchéité de voiture), des taux urinaires moyens de MHINP, MOINP et MCIOP en fin de poste, de l'ordre de 117, 44 et 58 µg/L respectivement sont observés ; dans la fabrication du PVC (film), des taux urinaires moyens de MCIOP en fin de poste, de l'ordre de 34 à 51 µg/L sont notés. Des taux urinaires non nuls de MHINP, MOINP et MCIOP sont retrouvés dans la population générale allemande non professionnellement exposée (médianes inférieures à 4,7, 1,7 et 5,3 µg/L respectivement). Il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation pour ces paramètres pour la population professionnellement exposée.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Les données disponibles chez l'animal montrent que le DINP présente une toxicité aiguë faible quelle que soit la voie d'exposition. Il est très légèrement irritant pour les yeux et la peau et ne semble pas sensibilisant par voie cutanée.

Par voie orale, les DL50 chez le rat sont supérieures à 10 g/kg ; après ingestion de fortes doses, les rats présentent un mauvais état général, avec dyspnée, apathie et respiration difficile.

Par inhalation, la CL50 est supérieure à 4,4 mg/L (4 heures d'exposition) [15]. Aucune mortalité n'est observée, le poids des animaux reste stable et les poumons ne présentent aucune lésion macro ou microscopique [16].

Par voie cutanée, il n'y a pas de toxicité systémique évidente à la dose maximale testée de 3,2 g/kg [16].

A la suite de l'administration répétée, pendant 14 jours, de DINP à des souris (gavage, 0 - 0,2 - 2 - 20 et 200 mg/kg/j), des signes de stress oxydant et une réponse inflammatoire sont observés au niveau du foie et des reins. Dès 20 mg/kg/j, une augmentation des niveaux en cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 et facteur de nécrose tumorale TNF-α) est notée dans ces organes ; à la dose la plus forte, une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène se produit [17].

Irritation, sensibilisation [16]

Chez le lapin, l'application de DINP pendant 4 heures sur la peau intacte, sous pansement semi-occlusif, entraîne l'apparition d'un érythème très léger chez 2 animaux, après 1 heure et 24 heures. L'application sur la peau abîmée pendant 24 heures conduit à l'apparition d'un érythème et d'un œdème légers. Dans tous les cas, les effets sont réversibles et disparaissent dans les 72 heures.

Au niveau oculaire, une irritation de la conjonctive et des sécrétions sont observées chez les lapins, dans les 24 heures suivant l'application du DINP, effets réversibles après 72 heures ; une légère opacité de la cornée a aussi été rapportée dans une étude, 72 heures après l'application (pas de donnée concernant la réversibilité).

En ce qui concerne la sensibilisation cutanée, deux tests de Buehler ont été effectués chez le cobaye : dans le plus ancien, un effet faiblement positif est observé (mais en présence de réponse légèrement positive aussi chez les témoins) alors qu'aucun potentiel sensibilisant n'est mis en évidence dans le second. Aucune donnée n'est disponible pour la sensibilisation respiratoire.

Toxicité subchronique, chronique

[16]

L'exposition répétée par voie orale entraîne chez les rongeurs des effets hépatiques et rénaux, non observés chez le primate. Au niveau hépatique, une hépatomégalie est rapportée, associée à des perturbations enzymatiques, signe de prolifération de peroxysomes. Cette propriété, spécifique du rongeur, est également observée avec d'autres composés des phtalates.

A la suite de l'administration quotidienne à des rats de DINP, pendant 13 semaines (0 - 77 - 227 - 460 - 767 ou 1554 mg/kg pc/j dans la nourriture), le poids des reins et du foie augmente et des perturbations enzymatiques (augmentation des taux de transaminases), biochimiques (baisse des taux de cholestérol) et des paramètres urinaires sont rapportées à partir de 227 mg/kg pc/j.

Chez des souris, exposées à 365 - 972 - 2600 et 5770 mg/kg pc/j de DINP dans la nourriture pendant 13 semaines, aucun effet n'est rapporté à la plus faible dose. A partir de 972 mg/kg pc/j, le poids du foie augmente chez tous les animaux alors que celui des reins diminue chez les mâles, avec une diminution de certains paramètres urinaires à la plus forte dose (sodium, chlorure et créatinine). A partir de 2600 mg/kg pc/j, une diminution du poids des épидидymes et des testicules est observée chez les souris. Chez les animaux exposés à la plus forte dose, les effets hépatiques se caractérisent par une augmentation du poids du foie, une pigmentation anormale et une légère dégénérescence/nécrose des hépatocytes ; sont aussi rapportées une nécrose des tubules rénaux, la présence de spermatozoïdes anormaux et une déplétion lymphoïde au niveau de la rate et du thymus.

Chez le singe, à l'exception d'une diminution du poids corporel, aucun effet hépatique ou rénal n'est rapporté à la suite d'une exposition à 2500 mg/kg pc/j de DINP dans la nourriture, pendant 13 semaines.

Lors des études chroniques réalisées chez le rat et la souris (2 ans, dans la nourriture) les mêmes effets hépatiques et rénaux sont observés, effets dont la fréquence d'apparition et la sévérité augmentent avec le temps et la dose d'exposition. Ainsi, chez le rat, des néphropathies chroniques sont rapportées uniquement chez les mâles à partir de 358 - 442 mg/kg pc/j de DINP ; les paramètres urinaires sont modifiés avec une augmentation du volume urinaire et de l'urée et une diminution des taux de calcium, chlore et créatinine. A la même dose, des modifications hépatiques (augmentation de l'activité des transaminases et de la palmitoyl CoA oxydase) et des effets histologiques (spongieuse hépatique) sont observés chez les rats mâles et femelles. A partir de ces effets, un NOAEL de 88 mg/kg pc/j a été déterminé chez le rat. Chez la souris, des néphropathies sont toutefois aussi observées chez les femelles, mais seulement à la plus forte dose testée (soit 1887 mg/kg pc/j) ; des signes de prolifération de peroxyosomes sont rapportés avec une augmentation du poids du foie et de l'activité de la palmitoyl CoA oxydase.

Les effets rénaux rapportés ci-dessus correspondent aux critères qui définissent la néphropathie à α 2-microglobuline urinaire, pathologie rénale spécifique au rat mâle et non extrapolable à l'homme : accumulation dose dépendante de la protéine α 2-microglobuline dans les reins conduisant à l'installation progressive d'une néphropathie pouvant entraîner l'apparition de tumeurs rénales.

Une étude subchronique récente a étudié chez la souris les effets neurotoxiques du DINP, administré par voie intra-gastrique (0 - 0,2 - 2 - 20 - 200 mg/kg pc/j, pendant 14 jours). Des déficits cognitifs et une anxiété accrue sont rapportés chez les animaux exposés à 20 ou 200 mg/kg pc/j ; pour ces mêmes doses, des altérations histopathologiques ont été observées au niveau du cerveau (gonflement des cellules, raccourcissement ou disparition des dendrites apicales), ainsi qu'une augmentation des marqueurs de stress oxydant et d'inflammation [18].

Effets génotoxiques

[10]

Le DINP ne présente pas de potentiel génotoxique .

Des résultats négatifs ont été obtenus lors de la réalisation des tests de mutagenèse et de clastogénèse suivants :

- *In vitro*, des essais de mutations géniques sur *Salmonella typhimurium* (test d'Ames) et sur cellules de lymphomes de souris, ainsi que des essais d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, avec ou sans activation métabolique ;
- *In vivo*, au cours de tests des micronoyaux réalisés chez des souris, exposées par gavage à 500, 1000 et 2000 mg/kg pendant 2 jours, ou chez des rats exposés par gavage à 0,5-1,7-5 mg/kg/j, pendant 5 jours.

Effets cancérogènes

[10, 16]

L'administration prolongée de DINP entraîne l'apparition de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris, de leucémies chez le rat et de tumeurs rénales chez le rat mâle uniquement. Dans le cas des tumeurs hépatiques, les mécanismes de cancérogénicité impliqués n'ont pas encore tous été identifiés et il est probable que certains soient indépendants des récepteurs PPAR α : la pertinence d'une extrapolation de ces tumeurs chez l'homme est donc difficile à établir. Concernant les tumeurs rénales, le mécanisme d'action impliqué n'est pas jugé extrapolable à l'homme ; pour les leucémies, l'incidence spontanée élevée rend difficile l'interprétation des résultats obtenus.

Des essais de transformation cellulaire, réalisés sur des fibroblastes de souris, donnent des résultats divergents, dont un positif qui est en accord avec le mode d'action connu des proliférateurs de peroxyosomes [10].

De nombreuses études de cancérogénèse ont été menées chez le rat et la souris [10, 16], avec administration du DINP dans l'alimentation et ont permis de mettre en évidence :

- une incidence accrue de néoplasies hépatiques statistiquement significative (adénomes et carcinomes) dans les deux espèces. Cette augmentation s'observe à partir de 733-885 mg/kg pc/j chez le rat mâle et femelle et 335 mg/kg pc/j chez la souris mâle.

Un grand nombre de données relatives aux effets hépatiques consécutifs à l'administration de phtalates montrent qu'ils résultent de la prolifération de peroxyosomes hépatiques (induction enzymatique, hépatomégalie et augmentation de la synthèse répllicative de l'ADN chez le rat et la souris). En revanche, la prolifération hépatique ne se produit ni chez le marmouset (13 semaines d'administration jusqu'à la dose de 2500 mg/kg/j), ni chez le singe *Cynomolgus* (2 semaines d'administration à la dose de 500 mg/kg/j), ni au niveau des hépatocytes humains.

Des investigations récentes confortent cette spécificité d'espèce. Ainsi, il a été montré que les proliférateurs de peroxyosomes exerçaient leurs effets via l'activation du récepteur PPAR α et que le gène responsable de cette activation ne s'exprimait que très faiblement chez l'homme.

Cependant, il doit être souligné que le DEHP (phtalate de bis(2-éthylhexyle)), qui entraîne des effets assez similaires et était classé par le CIRC dans le groupe 3 « agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme en raison d'indications insuffisantes chez l'homme et d'indications limitées chez l'animal », a vu sa classification révisée en 2012 : il est désormais classé dans le groupe 2B « peut être cancérogène l'homme ». De nouvelles études sur le DEHP ont en effet suggéré l'implication probable d'autres mécanismes de cancérogénicité que la prolifération de peroxyosomes et l'activation des récepteurs PPAR α .

- l'apparition de tumeurs rénales uniquement chez le rat mâle à partir de 733 mg/kg pc/j de DINP. Comme cela a été décrit dans la section toxicité chronique, le mécanisme de toxicité et la pathologie sont spécifiques au rat mâle (néphropathie à α 2-microglobuline urinaire) et non extrapolables à l'homme. L'accumulation rénale d' α 2-microglobuline est en effet observée dès 152 mg/kg pc/j : elle est localisée dans les zones de prolifération cellulaire, liée à la néphropathie tubulaire.
- une augmentation significative de l'incidence des leucémies à cellules mononucléées chez le rat Fischer F344, dès 152 mg/kg pc/j chez les mâles et dès 184 mg/kg pc/j chez les femelles, espèce dont le taux de fréquence spontanée est élevé. L'augmentation de l'incidence des leucémies est sans équivalent chez l'homme et n'est pas prise en considération dans les évaluations de la cancérogénicité humaine [19].

Effets sur la reproduction

Le DINP est à l'origine d'effets sur les organes reproducteurs, principalement mâles, aussi bien chez les adultes (variation de poids des testicules, épидидymes et ovaires), que chez les fœtus et les nouveau-nés (atrophie et modifications histologiques des testicules, hypospermatogénèse, baisse de la production de testostérone, effets sur les spermatozoïdes...). Chez les nouveau-nés, sont aussi rapportées une diminution des taux de viabilité et de survie pendant la lactation, des variations squelettiques et viscérales, et une diminution du poids moyen. Le DINP semble atteindre spécifiquement le développement de l'appareil reproducteur des mâles (exposition fœtale et/ou pré pubère), en lien au moins en partie avec un effet anti-androgénique, toutefois beaucoup plus faible que celui d'autres phtalates tel que le DEHP.

Fertilité

[15, 20]

Les effets sur la reproduction chez le rat ont été examinés dans des études permettant une exposition sur une et deux générations.

Au cours de l'étude une génération, les rats ont été exposés pendant 16 semaines (10 semaines avant l'accouplement et jusqu'au sevrage) à 0 – 0,5 – 1 ou 1,5 % de DINP dans la nourriture (0 ; 301-923 ; 622-1731 ; 966-2246 mg/kg pc/j). Chez les adultes, seules des altérations du poids des organes reproducteurs sont rapportées à la plus forte dose, sans lésion histologique associée : augmentation du poids des testicules et de l'épididyme chez les mâles, et diminution du poids des ovaires chez les femelles. Les paramètres liés à la fertilité sont inchangés (accouplement, fécondité ou durée de la gestation). Concernant la génération F1, une diminution du nombre de nouveau-nés vivants et du taux de survie pendant la lactation est rapportée à la dose la plus élevée (966 à 2246 mg/kg pc/j). A partir de cette étude, une NOAEL pour la fertilité de 622 mg/kg pc/j peut être déterminée.

L'étude de reproduction sur 2 générations (0 ; 114-395 ; 235-758 ; 467-1541 mg/kg pc/j, traitement 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'au sevrage de la génération F2) n'a pas mis en évidence d'effet sur les indices de fertilité, le nombre de nouveau-nés vivants ou le taux de survie pendant la lactation.

Développement

Dans deux études sur le développement (administration par gavage du DINP à des rates gestantes, du 6^e au 15^e jour de gestation), une augmentation de l'incidence des variations squelettiques (côtes surnuméraires cervicales et lombaires) et des variations viscérales (dilatation du bassin) est observée à la plus forte dose (1000 mg/kg/j), en présence d'une très faible toxicité maternelle (baisse du poids corporel réversible). A partir de ces données, une NOAEL pour le développement prénatal de 500 mg/kg pc/j peut être déterminée [21, 22].

Les effets sur l'appareil reproducteur mâle ont été étudiés chez des fœtus, après exposition des rates à 50, 250 ou 750 mg/kg pc/j de DINP, du 12^e au 19^e jour de gestation, par gavage. La distance anogénitale est inchangée alors que la concentration en testostérone dans les testicules diminue fortement aux 2 plus fortes doses, dans les 2 heures suivant l'administration, avant un retour à la normale après 24 heures ; des modifications histologiques sont observées dans les testicules aux mêmes doses (augmentation du nombre de gonocytes multinucléés, agrégation des cellules de Leydig) [23].

Une étude récente a montré l'apparition des gonocytes multinucléés et de l'agrégation des cellules de Leydig dès 100 mg/kg pc/j (rats, gavage, du 12^e au 20^e jour de gestation) ainsi que la modification de l'expression de certains gènes impliqués dans la stéroïdogénèse dès 10 mg/kg pc/j [24]. A la suite d'une exposition à 750 mg/kg pc/j de DINP, du 7^e au 21^e jour de gestation par gavage, les fœtus mâles de rats présentent une baisse du taux de testostérone testiculaire et du taux de testostérone plasmatique, et une augmentation du taux d'hormone lutéinisante. Ces effets ne sont pas retrouvés chez des animaux exposés aux mêmes dose mais seulement du 13^e au 17^e jour de gestation [25].

La baisse de poids des nouveau-nés des deux sexes a été observée dans les études de reproduction sur 1 ou 2 générations citées ci-dessus, à toutes les doses et en absence de toxicité maternelle, ainsi que dans les études avec exposition périnatale [26, 27].

Des rates gestantes ont été exposées du 15^e jour de gestation au 21^e jour après la naissance à des concentrations croissantes de DINP dans la nourriture (0, 2, 20, 200 et 1000 mg/kg pc/j). Aucun effet n'est rapporté au niveau de la taille des portées ou du sexe-ratio. Par contre, pour toutes les doses, le poids moyen des nouveau-nés est réduit (mâles et femelles) et la distance anogénitale diminuée (uniquement chez les mâles) [27].

Une exposition périnatale au DINP (gavage, du 14^e jour de gestation au 3^e jour après la naissance), à la dose de 750 mg/kg pc/j, induit des effets sur l'appareil reproducteur et la différenciation sexuelle des mâles (augmentation de la non-régression des mamelons, atrophie testiculaire, non développement des épидидymes, hypospermatogénèse). De plus, chez les animaux exposés à 1500 mg/kg pc/j, la distance anogénitale diminue [15, 28].

A la suite d'une exposition de rates gestantes du 7^e jour de gestation au 17^e jour après la naissance (gavage, 300 – 600 – 750 ou 900 mg/kg pc/j), une diminution de la distance anogénitale (à la plus forte dose), la persistance des mamelons (à partir 750 mg/kg pc/j) et des effets testiculaires (à partir de 600 mg/kg pc/j) sont rapportés chez les nouveau-nés mâles. Les effets ne sont plus visibles 90 jours après la naissance. Les changements testiculaires incluent notamment une motilité spermatique réduite, la présence de cellules germinales multinucléées ou l'augmentation du nombre de gonocytes dans les tubes séminifères [29].

Les effets rapportés, réversibles pour certains, apparaissant pour de fortes doses et non systématiquement retrouvés dans les études, ne sont à l'origine d'aucune altération de la fertilité ou des performances reproductives. Le DINP semble atteindre spécifiquement le développement de l'appareil reproducteur des mâles (exposition fœtale et/ou pré pubère), lié au moins en partie à un effet anti-androgénique, toutefois beaucoup plus faible que celui d'autres phtalates tel que le DEHP. Par ailleurs, les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairement identifiés [2, 28].

Toxicité sur l'Homme

Il existe peu de données concernant les effets chez l'homme de l'exposition au DINP. Aucune donnée concernant des éventuels effets génotoxiques ou cancérigènes du DINP n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique. Certaines études suggèrent une association entre exposition environnementale au DINP, notamment en période prénatale, et effets de type anti-androgénique chez l'homme.

Toxicité aiguë

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Toxicité chronique

Un cas de dermatite de contact d'irritation est rapporté chez une enfant de 10 ans ayant manipulé le matériau de remplissage d'une balle de jeu. Le rôle possible du DINP, un des composants, mais aussi celui du nettoyant utilisé pour retirer le matériau collant est évoqué. Cependant, aucune exploration n'est réalisée [30].

Aucune réaction cutanée irritative ou allergique n'est observée lors de tests cutanés chez des volontaires pour évaluer le potentiel irritant et sensibilisant de 7 phtalates dont le DINP : test d'irritation préalable avec application unique des substances non diluées, sous occlusion pendant 24h, chez 15 sujets ; test HRIPT (*Human repeated insult patch test*) avec application répétée sous occlusion des composés purs (phases d'induction et de provocation) chez 104 personnes [31].

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets cancérigènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets sur la reproduction

En milieu professionnel, aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Certaines études épidémiologiques en population générale masculine mettent en évidence une association entre exposition environnementale au DINP (estimée à partir des dosages de métabolites urinaires ou de métabolites sériques secondaires) et des perturbations des hormones reproductrices suggérant plusieurs hypothèses mécanistiques (effet anti-androgénique et action sur la sécrétion centrale de gonadotrophines [32] ou à l'inverse effet androgénique [33]).

D'autres études se sont intéressées à l'exposition au DINP en période prénatale, particulièrement critique pour les effets sur la fonction reproductrice masculine. Une étude retrouve une association négative entre les niveaux de certains métabolites sériques secondaires du DINP chez des femmes enceintes en Suède (prélèvements de la 6^e à la 35^e semaine de grossesse) et le volume séminal et testiculaire chez leurs fils à l'adolescence ainsi qu'une association positive avec les taux de FSH et LH chez ces mêmes adolescents [34]. Deux études évaluant l'éventuelle association entre exposition prénatale au DINP (estimée par le dosage des métabolites urinaires chez les mères pendant le premier trimestre de grossesse) et distance ano-génitale chez les nourrissons de sexe masculin, pour une des études, ou chez les nouveaux-nés des deux sexes, pour l'autre étude, ont des résultats contradictoires [35, 36].

Il n'y a pas d'association constante retrouvée entre expositions pré- ou périnatales au DINP et cryptorchidie ou hypospadias chez l'enfant [37, 38].

Les résultats de ces études transversales sur des effectifs faibles ainsi que les éventuelles implications cliniques en termes d'incidence sur la fonction reproductrice masculine restent à confirmer.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : mars 2016

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Classification et étiquetage

a) **substance** phtalate de diisononyle :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU E L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH.

Le phtalate de diisononyle n'est pas inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas d'étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne.

Cependant, il existe, à la date de publication de cette fiche, une proposition de classification déposée par le Danemark qui prévoirait la classification suivante :

- Toxicité pour la reproduction, catégories 1B ; H360Df

b) des **mélanges** (préparations) contenant du phtalate de diisononyle :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 52 : interdiction d'emploi du DINP, en tant que substance ou à plus de 0,1 % dans les mélanges, dans les jouets et articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants).

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure

téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html).

Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit "Accord ADR") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html).

Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

A température ambiante, les risques avec le DINP paraissent peu élevés. Il n'en est pas de même lorsque le produit ou des matières plastiques en contenant sont utilisés à chaud.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le DINP dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition et à l'écart des produits oxydants.
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le DINP. En outre :

- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P3 lors de la manipulation de la substance. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables et lunettes de sécurité. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du DINP sans prendre les précautions d'usage [39].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le DINP.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée.
- Si le déversement est important, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- Lors des visites initiales et périodiques :
 - **Examen clinique** : rechercher des signes d'atteinte hépatique.
 - **Examens complémentaires** : la fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (bilan hépatique) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
 - **Fertilité** : on exposera le moins possible à cette substance, les femmes désireuses de débiter une grossesse. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Informer les salarié(e)s exposés, des dangers de cette substance pour la fertilité et de l'importance du respect des mesures de prévention. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
 - **Femmes enceintes et/ou allaitantes** : on évitera d'exposer au DIDP les femmes enceintes ou désireuses de débiter une grossesse ainsi que les femmes qui allaitent. Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour le fœtus et de l'importance du respect des mesures de prévention. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer le professionnel de santé qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Rappeler aux femmes en âge de procréer, l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.
- Conduites à tenir en cas d'urgence :
 - **En cas de contact cutané** : retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
 - **En cas de projection oculaire**, laver immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
 - **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
 - **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre anti poison. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. En cas de symptômes, consulter un médecin.

Bibliographie

1. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and Di-isononyl phthalate CAS N° 68515-48-0 and 28553-12-0. Report No 35. European Union Risk Assessment Report on Existing Substances. European Commission, 2003 (echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals).
2. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to regulation (EC) No 1970/2006 (REACH) – Final review report. ECHA ; 2013 ; (www.echa.europa.eu).

3. Diisononyl phthalate. - In : HSDB. NLM, 2009 (www.toxnet.nlm.nih.gov).
4. Jayflex™ DINP – Fiche de données de sécurité. ExxonMobil Chemical France, février 2015 (www.exxonmobilchemical.com).
5. Diisononyl phthalate - In : Gestis International Limit Values. IFA, 2014 (limitvalue.ifa.dguv.de/).
6. Phtalate de dinonyle. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, novembre 2015 (www.inrs.fr/metropol/).
7. Exposition sur les lieux de travail. Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques. Norme NF EN 482 (X 43-277). La Plaine Saint Denis : AFNOR : 2012.
8. Evaluation du risque incendie dans l'entreprise – Guide méthodologique ED 970. INRS ; 2012 (www.inrs.fr).
9. Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes – Brochure ED 6054. INRS ; 2014 (www.inrs.fr).
10. Evidence on the carcinogenicity of the Diisononyl Phthalate (DINP). OEHA ; 2013 (<http://www.oehha.ca.gov>).
11. Silva MJ, Kato K, Wolf C et al. - Urinary biomarkers of di-isononyl phthalate in rats. *Toxicology*. 2006 ; 223 : 101-112.
12. Koch HM et Angerer J - Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *Int J Hyg Environ Heal*. 2007 ; 210 : 9-19.
13. Koch HM, Haller A, Weiss T, Kafferlein HU et coll. Phtalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. *Toxicology letter*, 2012, 213, 100-106.
14. Hines CJ, Hopf NB, Deddens JA, Silva MJ, Calafat AM. Occupational exposure to diisononylphthalate (DINP) in polyvinyl chloride processing operations. *Int Arch Occup Environ Health*, 2012, 85, 317-325.
15. Diisononyl Phthalate - Priority existing chemical assessment report No. 35. NICNAS, 2012 (www.nicnas.gov.au).
16. Diisononyl phthalate - Existing Chemical Hazard Assessment Report. NICNAS, 2008 (www.nicnas.gov.au).
17. Ma P, Yan B, Zeng Q et al. – Oral exposure of Kunming mice to diisononyl phthalate induces hepatic and renal tissue injury through the accumulation of ROS. Protective effect of melatonin. *Food Chem Toxicol*. 2014 ; 68 : 247-256.
18. Ma P, Liu X, Wu J et al. – Cognitive deficits and anxiety induced by diisononyl phthalate in mice and the neuroprotective effects of melatonin. *Sci Rep*. 2015 ; 5 : 14676.
19. Lington AW, Bird MG, Plutnick RT et al - Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fund Appl Toxicol*. 1997 ; 36 : 79-89.
20. Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW et al - Two-generation reproduction study in rats given DINP in the diet. *Reprod Toxicol*. 2000 ; 14 : 21-36.
21. Hellwig J, Freudenberg H et Jäckh R - Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*. 1997 ; 35 : 501-512.
22. Waterman SJ, Ambrosio JL, Keller LH et al - Developmental toxicity of diisodecyl and diisononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol*. 1999 ; 13 : 131-136.
23. Clewell RA, Sochaski M, Edwards K et al. – Disposition of diisononyl phthalate and its effects on sexual development of the male fetus following repeated dosing in pregnant rats. *Reprod Toxicol*. 2013 ; 35 : 56-59.
24. Li L, Bu T, Su H et al. – *In utero* exposure to diisononyl phthalate caused testicular dysgenesis of rat fetal testis. *Toxicol Lett*. 2015 ; 232 : 466-474.
25. Borch J, Ladefoged O, Haas U et Vinggaard AM - Steroidogenesis in foetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in foetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod Toxicol*. 2004, 18:53-61.
26. Masutomi N, Shibutani M, Takagi H et al - Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*. 2003 ; 192 : 149-170.
27. Lee HC, Yamamouchi K et Nishinara M - Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. *J Reprod Dev*. 2006 ; 52(3) : 343-352.
28. Gray LE, Ostby J, Furr J et al. – Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci*. 2000 ; 58 : 350-365.
29. Boberg J, Christiansen S, Axelstad M et al – Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. *Reprod Toxicol*. 2011 ; 31 : 200-209.
30. Brodell RT, Torrence BP – Sqwish ball dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1992 ; 26 : 641-642.
31. Medeiros AM, Devlin DJ, Keller LH – Evaluation of skin sensitization response of dialkyl (C₆-C₁₃) phthalate esters. *Contact Dermatitis*. 1999 ; 41(5) : 287-289.
32. Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB, Lauritsen MP et al. – Phthalate excretion pattern and testicular function : a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect*. 2012 ; 120(10) : 1397-1403.
33. Specht IO, Toft G, Hougaard KS, Lindh CH et al. – Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int*. 2014 ; 66 : 146-156.
34. Axelson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Lindh CH et al. – Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men. *Environ Research*. 2015 ; 138 : 264-270.
35. Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BAG, Lindh CH et al. – Prenatal phthalate exposure and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*. 2015 ; 123(1) : 101-107.
36. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S et al. – First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*. 2015 ; 30(4) : 963-972.
37. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA et al. – Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*. 2006 ; 114(2) : 270-276.
38. Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BAG et al. – Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology*. 2015 ; 26(1) : 91-99.
39. Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008 (www.inrs.fr).

Auteurs

D. Jargot, B. La Rocca, S. Miraval, N. Nikolova-Pavageau, F. Pillière, S. Robert, A. Simonnard

Historique des révisions

1 re édition	2003
--------------	------

2 ^e édition (mise à jour complète)	Mars 2016
3 ^e édition (mise à jour partielle) ■ Recommandations médicales	Juillet 2017