

Maisons-Alfort, le 30 juillet 2015

## **AVIS**

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

**relatif à « une demande d'avis sur le risque sanitaire lié à la consommation d'œufs de truites et de leurs éventuels produits dérivés (tarama...) contaminés en phénoxyéthanol »**

L'Anses a été saisie le 15 juillet 2015 par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) pour une demande d'avis relatif au risque sanitaire lié à la consommation d'œufs de truites et de leurs éventuels produits dérivés (tarama...) contaminés en phénoxyéthanol.

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

Dans le cadre d'une enquête de la brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires (BNEVP) concernant l'alimentation des poissons d'élevage et les piscicultures, des traces de contamination par la substance active phénoxyéthanol (CAS 122-99-6) ont été retrouvées dans des œufs de truite dans deux départements français à hauteur des concentrations suivantes  $1,9 \pm 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  et  $2,1 \pm 0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$  de poids frais, respectivement.

La source probable de cette contamination serait une pratique frauduleuse consistant à utiliser cette substance chimique comme anesthésique des truites lors de leur manipulation pour la ponte des œufs de consommation ou d'alevinage. Or, la substance active phénoxyéthanol ne rentre dans la composition d'aucun médicament vétérinaire et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour ce type d'usage dans l'Union européenne.

Sur la base des données de consommation et d'une revue de la bibliographie existante sur la toxicité du phénoxyéthanol, il est demandé à l'Agence si la consommation d'œufs de truites et de leurs éventuels produits dérivés (tarama...) contaminés en phénoxyéthanol à hauteur des concentrations mentionnées ci-dessus peut représenter un risque non négligeable pour le consommateur.

#### **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) ».

L'expertise collective a été réalisée par le groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) « phénoxyéthanol », sur la base d'un rapport réalisé en interne par l'unité d'évaluation des risques liés aux aliments. L'avis a été validé par le GECU le 27 juillet 2015.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### 3. ANALYSES ET CONCLUSIONS DU GECU

#### 3.1. Le phénoxyéthanol

La substance active phénoxyéthanol (EC 204-589-7 ; CAS 122-99-6) fait partie de la famille des éthers de glycol, et possède un noyau benzénique et une fonction alcool (figure 1). Les éthers de glycol sont des co-solvants eau-huile utilisés dans de nombreuses applications industrielles, notamment en cosmétique comme agent conservateur. Le phénoxyéthanol a un effet bactéricide avec un mécanisme d'action au niveau de la membrane cellulaire où il provoque une augmentation de la perméabilité aux ions potassium.

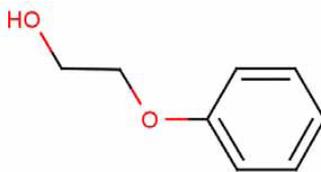


Figure 1 : Structure chimique du phénoxyéthanol

##### 3.1.1. Propriétés physico-chimiques

Le phénoxyéthanol est un liquide huileux non volatil (point d'ébullition à 245°C (INRS, 2008)). Il est légèrement visqueux, incolore et de faible odeur aromatique. Il est modérément soluble dans l'eau (2,7 g/100 mL à 20°C (INRS, 2008)). En revanche, il est très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le glycérol, le propylène glycol, les solutions de soude et légèrement soluble dans les huiles minérales.

Le phénoxyéthanol a un coefficient de partage octanol/eau (log Pow) compris entre 1.13 et 1.16 (INRS, 2008).

##### 3.1.2. Usages

Le phénoxyéthanol est utilisé dans plusieurs domaines, en tant que :

- substance active biocide (en cours de réévaluation au regard de la réglementation biocide), entrant dans la composition de produits d'entretien ménagers et industriels, de liquides pour systèmes de refroidissement, de produits pour l'industrie mécanique ou métallurgique, de produits pour l'industrie textile, d'agents de conservation à court et long terme pour le stockage de tissus animaux comme un substitut du formaldéhyde ;
- conservateur dans des médicaments à usage humain (vaccins, médicaments administrés par voie cutanée ou rectale : anti sporadique topique, antalgique topique, médicaments cicatrisant des plaies, préparation anti-acnéique...) ;
- agent de conservation pour les produits cosmétiques, produits d'hygiène corporelle ;
- fixateur de parfums.

Il est à noter que le phénoxyéthanol est l'un des conservateurs les plus utilisés dans l'industrie cosmétique seul ou en association avec d'autres conservateurs. Il est à ce titre soumis à la réglementation européenne relative aux produits cosmétiques<sup>1</sup>.

Cependant, le phénoxyéthanol apparaît utilisé en tant qu'anesthésique pour la manipulation des poissons lors des opérations de ponte et de tri, notamment pour la récolte des œufs de truite destinés à la consommation. En effet, la sédation des poissons avant manipulation est un confort de travail pour les pisciculteurs.

### 3.2. Identification du danger

L'étude du profil toxicologique de la substance active phénoxyéthanol s'est appuyée sur l'analyse des données disponibles relatives à la substance sur la base de la bibliographie existante, et sur l'avis de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM, 2012), notamment en ce qui concerne les études industrielles confidentielles (non accessibles dans le cadre de la présente expertise).

Le phénoxyéthanol est présent sur la liste des substances devant être enregistrées dans le cadre de la réglementation REACH (règlement n°1907/2006<sup>2</sup>).

#### 3.2.1. Toxicocinétique

La toxicocinétique du phénoxyéthanol a été étudiée dans le cadre de plusieurs études menées *in vivo* chez l'animal par voie orale (Breslin *et al.*, 1991) et cutanée (Howes, 1988) et chez l'Homme exposé par voie orale (Scognamiglio *et al.*, 2012) et cutanée (Howes, 1988) ainsi qu'*in vitro* sur des modèles de peau animale et humaine (Roper *et al.*, 1997). Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est métabolisé, principalement par le foie, par l'alcool déshydrogénase qui le transforme en aldéhyde, puis par l'aldéhyde déshydrogénase qui transforme l'intermédiaire aldéhydique en acide phénoxyacétique suivant une réaction d'oxydation de la fonction alcool primaire.

Les deux composés urinaires majeurs sont l'acide phénoxyacétique (> 75%) et le phénoxyéthanol.

Il est à noter des différences significatives dans les processus de métabolisme et d'excrétion entre les modèles rat et lapin par rapport au métabolisme chez l'Homme. Les processus métaboliques du rat et de l'Homme étant assez comparables (Troutman *et al.*, 2015). Ces différences interspécifiques ont été modélisées par l'élaboration récente d'un modèle PBPK (Troutman *et al.*, 2015).

#### 3.2.2. Toxicité aiguë

Le phénoxyéthanol a fait l'objet de nombreuses études de toxicité aiguë par voie orale (chez le rat et la souris), par voie cutanée (chez le rat, le lapin, le cobaye) et par inhalation (chez le rat). Ces études montrent que les effets liés à l'exposition aiguë sont la dépression du système nerveux central et la polypnée. La toxicité du phénoxyéthanol varie en fonction de l'espèce (le lapin est plus sensible que le rat) et du sexe (les mâles sont plus sensibles que les femelles) (Boatman *et al.*,

<sup>1</sup> Règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

<sup>2</sup> Règlement (CE) 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), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 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.

2001 ; CIR, 1990 ; ECETOC, 1995 ; HSBD, 2003 ; IUCLID, 2000 ; OECD, 2004 ; Smyth *et al.*, 1941 ; Tanii *et al.*, 1992 cités par l'ANSM, 2012 et Scognamiglio *et al.*, 2012).

Le tableau ci-dessous présente quelques données disponibles relatives à la toxicité aiguë du phénoxyéthanol, notamment chez les animaux exposés par voie orale.

**Tableau 1. Résumé des données de toxicité aiguë par voie orale disponibles**

Voie d'administration	Espèce	Dose Létale 50 (DL <sub>50</sub> )	Références
Orale	Rat	1260 à 7500 mg.kg pc <sup>-1</sup> .	Boatman <i>et al.</i> , 2001 ; CIR , 1990 ; ECETOC, 1995 ; HSBD, 2003 ; IUCLID, 2000 ; OECD, 2004 (cité par l'ANSM, 2012)
Orale	Rat	2460 mg.kg pc <sup>-1</sup> .	Smyth <i>et al.</i> , 1941 (cité par Scognamiglio <i>et al.</i> , 2012)
Orale	Souris	933 mg.kg pc <sup>-1</sup> .	Smyth <i>et al.</i> , 1941(cité par Scognamiglio <i>et al.</i> , 2012)
Orale	Souris	6.32 mmol.kg <sup>-1</sup> .	Tanii <i>et al.</i> , 1992 (cité par Scognamiglio <i>et al.</i> , 2012)

Le phénoxyéthanol n'est pas irritant pour la peau, ni sensibilisant, mais il peut provoquer une irritation oculaire réversible.

Ce composé est classé à l'annexe VI de la réglementation CLP (Règlement (CE) n°1272/2008<sup>3</sup>) comme toxique aigu de catégorie 4 et irritant oculaire de catégorie 2.

### 3.2.3. Toxicité à doses répétées

Le phénoxyéthanol a fait l'objet d'études de toxicité à doses répétées par voies orale et cutanée.

Concernant la toxicité subaiguë, après exposition par voie orale, il est noté que le lapin est plus sensible aux effets hémolytiques du phénoxyéthanol que le rat. En effet, chez des rats mâles de type Fisher ou Wistar recevant par gavage du phénoxyéthanol à des doses de 100, 300 ou 1000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> sur une période de 15 jours (pour un total de 11 doses) (cité par l'ANSM, 2012 et Scognamiglio *et al.*, 2012), aucun changement hématologique ou biochimique n'est observé. Cependant, une réduction du gain de poids corporel sans modification de la consommation alimentaire est relevée chez les rats traités à la forte dose, ainsi qu'une dépression transitoire du système nerveux (cité par l'ANSM, 2012). La dose sans effet néfaste observé ou NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) proposée dans cette étude est de 300 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

L'étude de toxicité subaiguë réalisée par Breslin *et al.* (1986) chez des rats femelles, après administration quotidienne par gavage pendant 14 jours de phénoxyéthanol aux concentrations de 0, 1250 et 2500 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> n'a pas mis en évidence de signes hémolytiques chez les rats exposés (Breslin *et al.*, 1986 ; cité par Scognamiglio *et al.*, 2012). En revanche, la toxicité s'est

<sup>3</sup> Règlement (CE) No 1272/2008 du parlement européen et du conseil 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) n° 1907/2006

traduite par une léthargie et une ataxie dans tous les groupes exposés, une perte de conscience à 2500 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et la mort de 2 rats dans chaque groupe exposé aux doses de 1250 et 2500 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Chez le lapin New Zealand White (NZW), l'exposition orale répétée pendant 10 jours à des doses de 100, 300, 600 et 1000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Breslin *et al.*, 1991), entraîne une anémie hémolytique, de sévérité et de latence dose-dépendantes, caractérisée par une diminution du nombre de globules rouges, du volume globulaire moyen et de la concentration d'hémoglobine avec, pour conséquences, une létalité, une hémoglobinurie, une congestion splénique, une lésion des tubules rénaux et une réponse régénératrice de la moelle osseuse et de la rate. L'anémie hémolytique apparaît après 10 jours d'exposition à 100 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et la létalité dès 300 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Concernant la toxicité subchronique, les études par voie orale montrent que le phénoxyéthanol peut induire principalement des effets hémato-toxique et hépato-toxique.

Ces études incluent des études de toxicité à doses répétées chez des rats pendant 13 semaines recevant dans l'alimentation des doses de phénoxyéthanol soit de 0, 40, 81, 164 et 419 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Clark *et al.*, 1996 ; cité par l'ANSM, 2012) soit de 34, 169 et 697 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et de 50, 234 et 939 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles (Brendler-Schwaab, 2002 ; cité par l'ANSM, 2012). Dans ces études, les effets adverses suivants ont été observés (aux plus fortes doses testées) :

- une augmentation sérique de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines, alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et lactate déshydrogénase;
- une diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique et de la cholestérolémie;
- une diminution de la concentration des plaquettes ;
- une diminution de la consommation alimentaire et une augmentation de la consommation hydrique.

Une NOAEL de 164 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> est retenue sur la base des effets observés au niveau hépatique après 90 jours d'exposition.

Une étude supplémentaire, par gavage, pendant 13 semaines à des rats aux doses de 80, 400 et 2000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> confirme les effets hépatotoxiques à la dose la plus forte, avec une diminution du poids relatif du foie (Ben-Dyke *et al.*, 1977 ; cité par l'ANSM, 2012). Une inflammation des reins a également été observée chez des animaux ayant reçu la dose de 400 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>; ainsi qu'une diminution du poids relatif des reins à la dose de 2000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Une étude additionnelle de toxicité subchronique, citée par Troutman *et al.*, 2015, non accessible, conduite au Japon chez des rats exposés au phénoxyéthanol dans de l'eau de boisson (Japan Bioassay Research Center, 2003 cité par Troutman *et al.*, 2015) indique que les organes cibles de la toxicité du phénoxyéthanol sont le système hématopoïétique, le foie et les reins. Dans cette étude, la NOAEL proposée par les auteurs était 369 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, sur la base des effets observés au niveau rénal.

#### 3.2.4. Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du phénoxyéthanol a été étudié à partir de :

- tests de génotoxicité *in vitro*, via notamment un test d'Ames sur des souches de *Salmonella* Typhimurium, avec ou sans activation métabolique jusqu'à des concentrations de 5000 µg/boîte (Richold *et al.*, 1982a ; cité par l'ANSM, 2012), ou sur des cellules ovariennes de Hamster chinois jusqu'à des concentrations de 3500 µg.mL<sup>-1</sup> (Dow, 1987 ; cité par l'ANSM, 2012) ;
- tests de génotoxicité *in vivo*, via un essai d'aberration chromosomique dans la moelle osseuse chez des rats Sprague-Dawley traités par gavage aux doses de 280, 933, 2800 mg.kg pc<sup>-1</sup> (Gallopudi *et al.*, 1988 ; cité par l'ANSM, 2012) ou test des micronoyaux chez la souris CD-1

après administration par gavage des doses de 300, 600 ou 1200 mg.kg pc<sup>-1</sup> répétées une fois et espacées de 24 heures (Richlold *et al.*, 1982b ; cité par l'ANSM, 2012).

Certains résultats des études *in vitro* sont ambigus ; en revanche, les résultats des études *in vivo* sont négatifs. Aucun effet mutagène et clastogène n'est observé.

### 3.2.5. Cancérogénicité

Concernant l'étude du potentiel cancérogène du phénoxyéthanol, Troutman *et al.*, 2015 citent dans leur publication deux études de cancérogénicité. Seuls les résumés de ces études sont accessibles.

Ces études ont été conduites au Japon chez des rats et souris exposés au phénoxyéthanol dans de l'eau de boisson (Japan Bioassay Research Center, 2007a et b cités par Troutman *et al.*, 2015).

Dans la première étude (Japan Bioassay Research Center, 2007a cité par Troutman *et al.*, 2015), le phénoxyéthanol a été administré chez des rats F344, via l'eau de boisson à hauteur de 0, 2500, 5000 ou 10000 ppm (correspondant à 130, 260 et 520 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et de 140, 280 et 560 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles, sur la base du calcul de consommation de l'EFSA (EFSA, 2012)) pendant 2 ans (104 semaines). Aucun signe de cancérogénicité n'est observé dans cette étude.

Dans la seconde étude (Japan Bioassay Research Center, 2007b cité par Troutman *et al.*, 2015), le phénoxyéthanol a été administré dans de l'eau de boisson, à hauteur de 0, 5000, 10000 ou 20000 ppm (correspondant à 500, 1000 et 2000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et de 450, 900 et 1800 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles, sur la base du calcul de consommation de l'EFSA (EFSA, 2012)) pendant 2 ans (104 semaines) chez des souris B6D2F1. De cette étude, aucune activité cancérogène n'a été décrite.

Il est noté que le phénoxyéthanol est notifié carcinogène 2 dans l'inventaire des substances dangereuses (CLP), mais les données sont insuffisantes pour pouvoir le classer carcinogène 2 dans l'annexe VI de la réglementation.

### 3.2.6. Toxicité liée au développement et la reproduction

Des études sur les effets du phénoxyéthanol sur les fonctions de reproduction chez l'animal sont disponibles. Une étude de 5 semaines chez des souris mâles après administration par gavage de doses de phénoxyéthanol de 0, 500 ou 1000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a évalué la capacité du phénoxyéthanol à entraîner une toxicité testiculaire (Nagano *et al.*, 1979 et Scognamiglio *et al.*, 2012). Aucun effet significatif sur la reproduction n'a été rapporté quelle que soit la dose administrée.

La toxicité sur le développement a été étudiée chez le lapin exposé par voie cutanée en condition occlusive 24 heures par jour à des doses de 0, 300, 600 et 1000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation (Scortichini *et al.*, 1987 ;et Scognamiglio *et al.*, 2012). Le phénoxyéthanol induit une toxicité maternelle sévère mise en évidence par une hémolyse intravasculaire des érythrocytes et la mort de plusieurs animaux. La toxicité maternelle est observée à la dose de 600 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> avec, cependant, une incidence plus faible que celle observée à la dose de 1000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Neuf et cinq femelles respectivement sont mortes ou ont été sacrifiées *in extremis* (sévéres irritations nécessitant le sacrifice prématuré) dans les groupes traités avec 600 et 1000 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Les lapins exposés aux deux doses les plus élevées ayant survécu au 28<sup>ème</sup> jour de gestation n'ont montré aucun effet relatif au traitement. Aucun signe d'une toxicité maternelle n'est observé à la dose de 300 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Les fœtus ont été examinés pour les altérations externes, viscérales et squelettiques. Aucune anomalie n'est notée chez les fœtus quelle que soit la dose. Des évènements uniques

d'hémivertèbre et clinodactylie ont été observés parmi les portées des lapins traités. Etant donné la faible incidence de ces malformations, elles étaient considérées par les auteurs comme sporadiques et n'indiquent pas d'effet relatif au traitement. Le phénoxyéthanol n'a pas entraîné d'effet tératogène, d'embryotoxicité ou de foetotoxicité même à des doses supérieures ou égales à  $600 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , toxiques pour la mère.

Bien qu'aucun effet n'ait été noté chez la descendance des 5 femelles traitées avec  $1000 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  qui ont survécu, il est noté que l'effet à cette dose n'a pas été évalué sur la totalité des portées issues des mères ayant reçu  $1000 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  en raison de l'augmentation de la mortalité maternelle ou d'avortement avant la mise-bas. Par conséquent, la NOAEL de toxicité maternelle et développement à partir de cette étude serait de  $300 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Dans une autre étude (Unilever, 1984 cité par l'ANSM, 2012) aucun effet embryotoxique, tératogène ou foetotoxique n'a été observé chez des rats Wistar recevant jusqu'à  $175 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . Par ailleurs, l'exposition des rats par voie sous-cutanée, aux doses de 0,1 ; 0,2 ; 0,4  $\text{mL.kg}^{-1}$  de phénoxyéthanol, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation ne montre d'effets embryotoxiques et foetotoxiques qu'à partir des doses toxiques pour les mères (INRS, 2008).

Une étude sur 2 générations a été effectuée chez la souris CD-1 (Heindel *et al.*, 1990 et Scognamiglio *et al.*, 2012), avec administration du phénoxyéthanol dans l'aliment 7 jours chez les femelles et 98 jours chez les mâles avant l'accouplement de la génération F0, aux doses de 0,25 ; 1,25 et 2,5% (correspondant à 400, 2000 et 4000  $\text{mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , respectivement). L'administration de phénoxyéthanol dans cette étude induit une augmentation du poids du foie, mais ne provoque pas de toxicité systémique parentale. Les effets observés sur le développement et la reproduction sont les suivants:

- une légère diminution de la fertilité, se manifestant par une baisse de 10 à 19% du nombre de petits par portée à la plus forte dose ;
- une baisse de poids fœtal ;
- une augmentation de la mortalité néonatale chez les animaux de la 1<sup>ère</sup> génération (F1) ainsi qu'une baisse de la prise de poids des petits aux doses égales ou supérieures à  $2000 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez les animaux de la génération F1 et à  $4000 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez les animaux de la génération F2;
- une augmentation de la mortalité (90% à la forte dose) au sevrage de la génération F1 ;
- une baisse du poids corporel, des testicules et des vésicules séminales des petits de la génération F2 à la dose de  $2000 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  sans effet observé ni sur la composition du sperme, ni sur les caractéristiques des spermatozoïdes.

Le phénoxyéthanol entraîne une toxicité sur la reproduction et le développement aux doses ayant montré une toxicité pour la mère (supérieures ou égales à  $2000 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ). Sur la base des résultats, la NOAEL retenue dans cette étude pour les effets sur les fœtus et les parents était de  $400 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Les informations disponibles dans la littérature relatives aux effets toxiques sur la reproduction chez le mâle et la femelle et le développement suggèrent que le phénoxyéthanol induit une reprotoxicité aux fortes doses. Cependant, d'autres études seraient nécessaires afin d'éclaircir les quelques effets rapportés du phénoxyéthanol sur la reproduction et le développement.

### 3.2.7. Etudes complémentaires

Les effets hémolytiques du phénoxyéthanol ont été étudiés.

Une étude sur des lapins traités avec une dose unique de  $800 \text{ mg.kg pc}^{-1}$  par voie orale rapporte une augmentation significative de la fragilité des érythrocytes après 1 heure et une diminution des

paramètres érythrocytaires (nombre de globules rouges, hémoglobine et volume globulaire moyen) après 24 heures (Breslin *et al.*, 1991 et Scognamiglio *et al.*, 2012).

Une étude *in vitro* comparative de la sensibilité des érythrocytes au phénoxyéthanol et à l'acide phénoxyacétique a été conduite sur des globules rouges de rat, de lapin et d'Homme. Le phénoxyéthanol n'a pas eu d'effet hémolytique sur les hématies de rat et de lapin à la concentration de 0,5% ni sur les hématies humaines à 1%. Dans cette étude, le phénoxyéthanol présente un potentiel hémolytique plus important que celui de l'acide phénoxyacétique (cité par l'ANSM, 2012 et INRS, 2008).

Une étude menée sur des érythrocytes de lapin *in vitro* a montré 30% de lyse cellulaire après 1 heure d'incubation en présence du phénoxyéthanol à 0,5% et 100% (lyse complète) à la concentration de 1%. Le métabolite, l'acide phénoxyacétique, ne semble pas être impliqué dans l'hémolyse des globules rouges observée chez le lapin (Breslin *et al.*, 1991).

Une étude plus récente (Starek *et al.*, 2004) confirme la capacité du phénoxyéthanol à induire une hémolyse cellulaire. En effet, l'administration sous-cutanée du phénoxyéthanol (0 ; 1,25 ; 2,5 ; 5 ou 10 mmol.kg<sup>-1</sup>) a induit une augmentation du volume globulaire moyen et une hémolyse dose-dépendante chez le rat.

La neurotoxicité du phénoxyéthanol a été observée dans une seule étude *in vitro*. En effet, dans cette étude, les effets de 17 éthers de glycol dont le phénoxyéthanol, ont été examinés *in vitro* sur les récepteurs du N-méthylaspartate (NMDA), un sous-type de récepteur de l'acide glutamique (Musshoff *et al.*, 1999). Le seul éther de glycol ayant montré un effet notable est le phénoxyéthanol, qui entraîne une importante diminution dose-dépendante des courants membranaires induits par le NMDA. Cette observation indique une neurotoxicité potentielle du phénoxyéthanol, compatible avec les observations cliniques rapportées aux fortes doses.

### 3.2.8. Données chez l'Homme

Le peu de données existantes de toxicité du phénoxyéthanol chez l'Homme indique que cette molécule peut entraîner des effets neurologiques et des effets allergiques.

Différentes études ont testé le potentiel sensibilisant du phénoxyéthanol avec des résultats contradictoires. Par ailleurs, des cas de sensibilisations cutanées ont été rapportés mais l'implication du phénoxyéthanol reste difficile à établir (ANSM, 2012).

Concernant les effets neurologiques, deux publications décrivent ces effets observés chez des personnes exposées au phénoxyéthanol.

La première publication rapporte succinctement que des étudiants en médecine disséquant des pièces anatomiques conservées dans une solution à 1 % de phénoxyéthanol ont présenté des effets aigus sous forme de troubles pré-narcotiques réversibles (céphalées, asthénie et sensations de vertige) (Frolich *et al.*, 1984).

La seconde publication décrit des effets chez 3 salariées d'une pisciculture utilisant de façon quotidienne 500 mL de phénoxyéthanol pour anesthésier des poissons. L'exposition, essentiellement cutanée (immersion des mains dans l'eau contenant la substance), a été responsable de signes neurologiques périphériques avec une perturbation des performances psychomotrices (paresthésies et diminution de la force motrice des doigts) mais également de signes neurologiques centraux. Ces derniers étant d'abord transitoires : céphalée, difficulté de prononciation, euphorie et ébriété. Puis, 1 à 2 ans après le début de l'exposition, certains signes ont persisté : irritabilité, perte de mémoire et difficulté de concentration. Ces anomalies ont été confirmées dans certains cas par un examen électromyographique (neuropathie sensitivo-motrice) ou des tests psychométriques. Dans l'un de ces cas, une augmentation isolée de la taille du foie est notée. Celle-ci était réversible quelques semaines après l'arrêt de l'exposition (Morton, 1990)

La relation entre l'exposition au phénoxyéthanol et les symptômes observés est discutée compte tenu du fait que la concentration du phénoxyéthanol (ou autres produits chimiques) à laquelle les

sujets ont été exposés n'était pas disponible dans la publication et que certains facteurs de confusion, tels que la consommation d'alcool et autres substances, n'ont pas été rapportés (Schmuck *et al.*, 2000 et Musshoff *et al.*, 2000).

### **3.3. Caractérisation du danger**

Sur la base d'études conformes ou acceptables au regard des lignes directrices OCDE, l'analyse des études toxicologiques disponibles montre que le phénoxyéthanol est une substance :

- absorbée par voie orale et cutanée. Elle est métabolisée, principalement par le foie, en acide phénoxyacétique et est éliminée par voie urinaire.
- présentant une toxicité aiguë faible chez l'animal ; se manifestant par des effets sur le système nerveux central.
- ne présentant pas de potentiel génotoxique, sur la base des tests de génotoxicité *in vivo*.
- reprotoxique chez le rongeur à de très fortes doses d'exposition.
- responsable d'effets systémiques, tels que l'hémato-toxicité et l'hépto-toxicité.

L'effet critique retenu dans cette évaluation du risque et confirmé dans plusieurs études est la toxicité hépatique, caractérisée par un changement histologique (diminution de la concentration en lipides du parenchyme hépatique) et une diminution de la cholestérolémie.

Par conséquent, en l'absence de données de neurotoxicité, le point de départ toxicologique retenu et associé à la toxicité hépatique observée est une NOAEL de 164 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> établie dans le cadre d'une étude subchronique chez le rat administré par voie orale (Clark *et al.*, 1996 ; cité par l'ANSM, 2012).

Néanmoins, les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisamment robustes (en termes de disponibilité d'étude de plus de 90 jours notamment) pour établir une valeur toxicologique de référence telle qu'une dose journalière tolérable. L'approche marge d'exposition apparaît seule pertinente pour évaluer le risque sanitaire lié au phénoxyéthanol.

La marge d'exposition critique au-delà de laquelle le risque peut être exclu retenue par le GECU est de 900. Celle-ci est définie sur la base des facteurs d'incertitude suivants: 10 (variabilité inter-espèce) x 10 (variabilité inter-individuelle) x 3 (NOAEL établie à partir d'une étude subchronique) x 3 (insuffisance des données quantitatives, relatives à la neurotoxicité).

### **3.4. Evaluation de l'exposition du consommateur**

#### **3.4.1. Population Générale**

Les données de consommation utilisées proviennent d'une étude individuelle et nationale sur les consommations alimentaires INCA2 (Anses, 2009).

Cette étude s'est déroulée en trois vagues entre fin 2005 et avril 2007 afin de tenir compte des variations saisonnières.

Deux populations distinctes ont été incluses dans l'étude : les enfants de 3 à 17 ans (1455 individus) et les adultes de 18 à 79 ans (2624 individus). Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé avec un carnet de consommation de 7 jours consécutifs. Cette méthodologie était nécessaire pour réaliser des évaluations de risque, chronique sur longue période et aiguë sur courte période. Chaque journée était décomposée en 3 repas et 3 prises inter-repas.

Pour chaque prise ou repas, le participant devait décrire le détail de tous les aliments et boissons consommés, estimer la quantité consommée à l'aide d'un manuel de photographies de portions, ou de mesures ménagères ou encore de grammages ou volumes unitaires, et indiquer les informations sur le type de produit (industriel/fait maison, frais/boîtes de conserve/surgelé, enrichi/allégé/ou non).

Les informations recueillies sur les carnets de consommation alimentaire et de compléments ont été vérifiées et harmonisées par des diététiciennes. La codification des aliments a reposé sur la nomenclature INCA2 en 43 groupes créée spécifiquement pour l'étude et enrichie par rapport à la version précédente utilisée dans l'étude INCA1. Cette nomenclature est compatible avec celle de la composition nutritionnelle des aliments du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL) de l'Afssa.

Les consommations d'œufs de lump et de tarama sont disponibles pour cette étude.

### **3.4.2. Population des forts consommateurs de produits de la mer**

L'étude Calipso (Leblanc, 2006) a été réalisée auprès de 1011 individus de plus de 18 ans forts consommateurs de produits de la mer (au moins 2 fois par semaine) et résidant l'un des 4 sites côtiers et ses environs (sur un rayon de 20-25 km) sélectionnés pour l'enquête : Le Havre, Toulon-Hyères, La Rochelle et Lorient.

Cette étude est basée sur un questionnaire de fréquence de consommation validé lors de l'enquête pilote par un carnet de consommation de 7 jours. Les tailles de portion habituellement consommées ont été estimées par un cahier photographique actuellement disponible (Manuel photos de l'Etude SU.VI.MAX). Les consommations sont décrites uniquement pour 996 individus (exclusion de 15 sujets pour données aberrantes concernant les consommations).

Seule la consommation de tarama était disponible.

### **3.4.3. Données de contamination**

Deux données de contamination étaient disponibles :  $1,9 \pm 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  et  $2,1 \pm 0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$  correspondant à 2 résultats d'analyses dans des œufs de truite dans deux départements français dans le cadre d'une enquête de la brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires (BNEVP) concernant l'alimentation des poissons d'élevage et les piscicultures.

Il est choisi de prendre la valeur la plus élevée pour les calculs d'exposition à savoir  $2,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

### **3.4.4. Calcul d'exposition**

A partir des données de consommation individuelle et des données de contamination, l'exposition a été calculée selon l'équation suivante :

$$E_i = \sum_{k=1}^n \frac{C_{i,k} \times L_k}{PC_i}$$

Où :

- $E_i$  est l'exposition journalière totale de l'individu  $i$  ( $\mu\text{g.kg de Poids Corporel}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ),
- $C_{i,k}$  est la consommation moyenne journalière de l'aliment  $k$  par l'individu  $i$  ( $\text{g.j}^{-1}$ ),
- $L_k$  est la teneur pour le contaminant étudié estimée dans l'aliment  $k$  ( $\text{mg.kg}^{-1}$  de Poids Frais),
- $PC_i$  est le poids corporel de l'individu  $i$  (kg)
- et  $n$  est le nombre total d'aliments consommés par l'individu  $i$ .

Afin de prendre en compte le scénario le plus protecteur, les résultats sont donnés uniquement chez les seuls consommateurs d'œufs de lump et de produits dérivés pour les deux études.

### 3.4.5.Résultats

Les résultats d'exposition pour la population générale (Etude INCA2) et les forts consommateurs de produits de la mer (Etude Calipso) sont présentés dans les tableaux 2 et 3, respectivement.

**Tableau 2. Exposition au phénoxyéthanol chez les seuls consommateurs d'œufs de lump et de tarama de la population générale (Etude INCA2)**

	Aliment	Pourcentage de consommateurs	Consommation ( $\text{g.j}^{-1}$ )		Exposition ( $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )		
			Moyenne	P95	Moyenne	P95	Max
Adultes	œufs de lump	0,3%	3,9	8,6	0,2	0,4	0,4
	tarama	1,1%	10,0	31,4	0,4	0,9	1,3
	Total	1,3%	9,5	31,4	0,3	0,9	1,3
Enfants	œufs de lump						
	tarama	1,9%	4,1	7,9	0,3	0,6	0,9
	Total	1,9%	4,1	7,9	0,3	0,6	0,9

Chez les seuls consommateurs adultes de la population générale INCA2, l'exposition moyenne s'élève à  $0,3 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et à  $0,9 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  au 95<sup>ème</sup> percentile avec un maximum de  $1,3 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Chez les seuls consommateurs de moins de 18 ans, l'exposition moyenne s'élève à  $0,3 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et à  $0,6 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  au 95<sup>ème</sup> percentile avec un maximum de  $0,9 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

**Tableau 3. Exposition au phénoxyéthanol chez les seuls consommateurs de tarama de la population des forts consommateurs adultes de produits de la mer (Etude Calipso)**

Pourcentage de consommateurs	Consommation ( $\text{g.j}^{-1}$ )		Exposition ( $\mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ )		
	Moy	P95	Moy	P95	Max
36,4%	2,3	7,1	0,1	0,4	3,3

Chez les seuls consommateurs adultes de la population des forts consommateurs de produits de la mer, l'exposition moyenne s'élève à  $0,1 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  et à  $0,4 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  au 95<sup>ème</sup> percentile avec un maximum de  $3,3 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

Les estimations des expositions indiquent qu'au maximum une exposition de  $3,3 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$  est atteinte par les forts consommateurs de produits de la mer. Le GECU estime que cette exposition est très maximisée compte tenu des hypothèses faites. A savoir, que 100% du tarama est constitué d'œufs de truite alors que les œufs de différentes espèces de poissons peuvent être incorporés dans le tarama en différentes proportions.

### **3.5. Caractérisation du risque et conclusions**

Les experts du GECU notent que la contamination des œufs de truite provient d'une utilisation frauduleuse du phénoxyéthanol.

La marge d'exposition calculée en rapportant la NOAEL retenue ( $164 \text{mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) à l'exposition maximale ( $3,3 \mu\text{g.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) en considérant la concentration maximale de  $2,8 \text{mg.kg}^{-1}$  d'œufs est largement supérieure à la marge d'exposition critique retenue de 900. En conséquence, les experts du GECU estiment que l'exposition liée au phénoxyéthanol via la consommation des œufs de truite et de leurs produits dérivés (sous la forme d'œufs de lump ou de tarama) contaminés aux niveaux rapportés par la saisine n'est pas de nature à entraîner un risque sanitaire pour le consommateur.

Par ailleurs, les experts du GECU s'interrogent sur l'éventualité d'une contamination de la chair de poisson par le phénoxyéthanol, dont il n'est pas possible d'évaluer l'impact de santé publique éventuel, faute de données.

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

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GECU « Phénoxyéthanol ».

**Marc Mortureux**

## **MOTS-CLES**

Evaluation du risque ; Consommateur ; Phénoxyéthanol ; Œufs de truites et produits dérivés

## **BIBLIOGRAPHIE**

Anses (2009). Étude individuelle nationale des consommations alimentaires. Coordinateur Lionel Lafay.

ANSM (2012). Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques (Saisine 2009BCT0058bis).

Ben-Dyke R, Ashby R, Bhatt A, Newman AJ, 1977. Phenoxetol: Toxicity in oral administration to rats for thirteen weeks. Life Science Research Report No. 77/NLL5/375 to Nipa Laboratories (étude non publiée).

Boatman RJ, Knaak JB, 2001. Ethers of ethylene glycol and derivatives. Patty's Toxicology, 5th Edition, vol. 7, part D, chapter 86: 73-270.

Brendler-Schwaab S, 2002. Phénoxyéthanol, 13 weeks oral toxicity study in rats. Study N°T8071127. Bayer A. G., RFA (étude non publiée).

Breslin WJ, Bartels MJ, Phillips JE, Dittenber DD, Lomax LG, Miller RR, 1986. 2- phénoxyéthanol : hemolytic investigations in rabbits and rats. Mammalian and environmental toxicology research laboratory, Health and environmental sciences, The Dow Chemical Company, USA (étude non publiée).

Breslin WJ, Philipps JE, Lomax LG, Bartels M, Dittenber DA, Calhoun LL, Miller RR, 1991. Hemolytic activity of ethylene glycol phenyl ether (EGPE) in rabbits. Fundamental and Applied Toxicology, 17: 466-481.

CALIPSO (2006). Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga 3, AFSSA-DGAI-INRA, août 2006, Leblanc J.Ch. (Coordinateur).

CIR (Cosmetic Ingredient Review), 1990. Final report on the safety assessment of phénoxyéthanol. Journal of the American College of Toxicology, 9: 259-278.

Clark D, 1996. Phénoxyéthanol, 13 weeks subacute oral toxicity study in rats with a 5 weeks recovery period. Environmental safety laboratory. Study N° D96/042, Unilever research, Bedford, UK (étude non publiée).

CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France), 2002. Les éthers de glycol dans les produits de consommation et la santé. Groupe d'experts du CSHPF.

Dow, 1987. Evaluation of 2-phénoxyéthanol in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine guaninephosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay. Linscombe V., Gollapudi B. B. Dow Chemical, Midland, Michigan, USA (étude non publiée).

Dow, 1988. Evaluation of 2-phenoxyethanol in the rat bone marrow chromosomal aberration assay. Unpublished report. Gollapudi B. B., Linscombe V. A., Bruce R. J., Health and Environmental Sciences. Dow Chemical, Texas, USA (étude non publiée).

ECETOC (European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemical), 2005. EGPhE, Ethylene glycol (mono) phenyl ether. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. ECETOC technical report n° 95 : 221-233.

EFSA Scientific Committee; Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Journal 2012;10(3):2579.

Frolich K. W., Andersen L. M., Knutsen A., Flood P. R., 1984. Phenoxyethanol as a nontoxic substitute for formaldehyde in long-term preservation of human anatomical specimens for dissection and demonstration purposes. The Anatomical Record, 208 : 271-8. Contact allergy to Euxyl K 400: Results of a multi-center study of the German Contact Allergy Group (DKG). Dermatosen 39 : 151- 153. . [Data from CIR, 1990]

HSDB (Hazardous Substances Data Bank), 2003. 2-Phenoxyethanol (last revision 03/05/2003). Consultable sur le site <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC, 1990. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 Mice. Fundamental and Applied Toxicology, 15: 683-96.

Howes D, 1988. Absorption and metabolism of 2-phenoxyethanol in rat and man. Cosmetics and Toiletries, 103: 75.

INRS (2008). Fiche toxicologique 2-phénoxyéthanol.

INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Biomédicale), 1999. Ethers de glycol : quels risques pour la santé?

IUCLID Dataset. 2-Phenoxyethanol. European Commission. European Chemicals Bureau ; 2000. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it>.

Japan MHLW, (2007a). Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Study No. 0497.

Japan MHLW, (2007b). Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 2-Phenoxyethanol in B6D2F1 Mice. Study No. 0498.

Japan MHLW, (2003). Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association Drinking Water 13-Week Study of 2-Phenoxyethanol in F344 Rats. Study No. 0459.

Morton W. E.,1990. Occupational phenoxyethanol neurotoxicity: a report of three cases. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 32 : 42-45.

Musshoff U, Madeja M, Binding N, Witting U, Speckmann EJ, 1999. Effects of 2-phenoxyethanol on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated ion currents. Archives of Toxicology, 73: 55-59.

Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T, 1979. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. Sangyo Igatu - Japanese Journal of Industrial Health, 21: 29-35.

- Richold M, Jones E, Hales J, 1982a. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of phenoxetol. Huntingdon Research Center report NPA 18/82692 to Nipa Laboratories (étude non publiée).
- Richold M, Richardson JC, Howell A, 1982b. Micronucleus test on phenoxyethanol. Huntingdon Research Center report NPA 19/82966 for NIPA Laboratories Ltd., dated 19 November 1982 (étude non publiée)
- Roper CS, Howes D, Blain PG, William FM, 1998. A comparison of the absorption of a series of ethoxylates through rat skin in vitro. *Toxicology In Vitro*, 12: 57-65.
- Roper CS, Howes D, Blain PG, Williams FM, 1997. Percutaneous penetration of 2-phenoxyethanol through rat and human skin. *Food and Chemical Toxicology*, 35: 1009-16.
- Schmuck G., Steffens W., Bomhard E., 2000. 2-phenoxyethanol: a neurotoxicant? *Archives of Toxicology*, 74 : 281-283.
- Scognamiglio J, Jones L, Letizia CS, Api AM, 2012. Fragrance material review on 2-phenoxyethanol. *Food and Chemical Toxicology*, 50: 244-255.
- Scortichini BH, Quast JF, Rao KS, 1987. Teratologic evaluation of 2-phenoxyethanol in New Zealand White rabbits following dermal exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 8: 272-279.
- Smyth HF Jr, Seaton J, Fischer L, 1941. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 23: 259-268.
- Starek A, Jarosz J, Szymczak W, 2004. Comparison of the hemolytic activity of isopropoxyethanol and phenoxyethanol. *International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health*, 17: 339-346.
- Tanii, H., Saito, S., Hashimoto, K., 1992. Structure-toxicity relationship of ethylene glycol ethers. *Arch. Toxicol.* 66, 368–371.
- Troutman John A., Rick David L., Stuard Sharon B., Fisher Jeffrey, Bartels Michael J., 2015. Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model of 2-Phenoxyethanol and its Metabolite Phenoxyacetic Acid in Rats and Humans to Address Toxicokinetic Uncertainty in Risk Assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (2015).
- Unilever, 1984. Teratogenicity of phenoxyethanol by subcutaneous injection in Colworth Wistar rats. Research report PES 841023. Unilever Research, UK. (Data from ECETOC, 2005)