

## FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 114

# Phtalate de diéthyle

### Formule

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

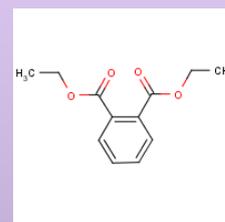
### Numéro CAS

84-66-2

### Famille chimique

Phthalates

### Formule éclatée



### Synonymes

*Ortho-phthalate de diéthyle, Ether diéthylique de l'acide benzène 1,2dicarboxylique*

### Names / Synonyms

*Diethyl phthalate, DEP, Diethyl ortho-phthalate, Phthalic acid diethyl ester*

### FT INRS

Pas de fiche

### Biotox

Pas de fiche

### Glossaire

## SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas d'évaluation possible	Atteinte testiculaire à fortes doses
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas d'évaluation possible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle (à confirmer) mais certains signes d'effet perturbateur endocrinien
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas d'évaluation possible	Fœtotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle (à confirmer) mais certains signes d'effet perturbateur endocrinien
	Effet sur le développement post-natal : pas d'évaluation possible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale à fortes doses
Allaitement ou exposition post-natale	Pas d'évaluation possible	Baisse de croissance pondérale à fortes doses

#### Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 5 mg/m <sup>3</sup> (valeur française)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Caractéristiques physico-chimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore de consistance huileuse.
	<b>Solubilité</b> : peu soluble dans l'eau (1000 mg/l à 25°C), soluble dans les solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : peu volatil (tension de vapeur : 0,279 Pa à 20 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 222,24</li> <li>• Pka : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (K<sub>OW</sub>) : log Pow: 1,4-2,82 (IUCLID)</li> </ul>
	<b>Autre</b> : faible odeur aromatique
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 9,09 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : principalement par voie cutanée, possible par voie respiratoire à l'état de vapeur ou sous forme d'aérosol.
	<b>Métabolisme</b> : Il est efficacement absorbé par les voies digestives (85 à 93 %) et percutanées (environ 50 %) chez l'animal. <i>In vitro</i> , la perméabilité de la peau humaine est très inférieure à celle du rat. L'absorption par voie pulmonaire n'a pas été quantifiée. Après absorption, il se distribue largement dans l'organisme, sans toutefois s'y accumuler. Le DEP est hydrolysé en phtalate de monoéthyle (MEP), son principal métabolite, par des estérases présentes dans la peau, le foie, les muqueuses digestives et respiratoires. Le DEP absorbé par voie orale chez le rat est majoritairement éliminé en 24 heures dans les urines sous forme de MEP libre ou glucuroconjugué (67-70 % de la dose), d'acide phtalique (8-9 % de la dose) et sous forme inchangée (0,1-0,4 % de la dose). Après 1 semaine, l'excrétion est de 85 à 93 %, alors qu'elle n'atteint pas 50 % lors d'une application cutanée chez le rat. L'hydrolyse métabolique du DEP est qualitativement semblable chez l'humain et les rongeurs. Le DEP et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire chez le rat. Leur présence dans le lait maternel n'est pas documentée.
	<b>Indices biologiques d'exposition</b> : Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
	<b>Résultats</b> :
	-
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Les effets du phtalate de diéthyle sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.	

## Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole
<p>ATSDR - Toxicological profile for diethyl phthalate. Atlanta : ATSDR ; 1995 : 158 p.</p> <p>Diethyl phthalate. Consise International Chemical Assessment Document 52. World Health Organization, 2003 (<a href="http://www.inchem.org/pages/cicads.html">www.inchem.org/pages/cicads.html</a>).</p>	<p><b>Toxicité sur la reproduction</b></p> <p>Les travaux réalisés sur les animaux de laboratoire ont montré que le phtalate de diéthyle peut entraîner des effets limités sur la fonction ou la morphologie des organes de la reproduction des mâles (Jones et al., 1993).</p> <p>Chez la souris, une étude de reproduction sur deux générations n'a pas mis en évidence d'effet sur la génération parentale F0 exposée par voie alimentaire (eau de boisson) à 0, 0,25, 1,25 ou 2,5% de phtalate de diéthyle (soit 0, 340, 1770 ou 3640 mg/kg/j) ; chez les animaux F1, où seule la plus forte dose de 2,5 % a été testée, la toxicité parentale s'est traduite par une diminution significative du poids corporel, une augmentation du poids de la prostate chez les mâles, et une augmentation du poids du foie et de l'hypophyse chez les femelles. Les éventuelles atteintes histologiques de ces organes n'ont pas été mentionnées. Malgré la diminution de la concentration du sperme des mâles F1, aucune atteinte de la fertilité n'a été décrite. A noter également, qu'une baisse significative (14 %) du nombre de souriceaux vivants par portée a été observée dans la génération F1 (Lamb et al., 1987).</p> <p>Chez le rat, l'administration orale par gavage de 2 g/kg de DEP pendant 2 jours a entraîné chez les mâles des modifications ultrastructurales des cellules de Leydig, caractérisées par un gonflement mitochondrial et une dilatation focale du réticulum endoplasmique lisse (Jones et al., 1993). Cependant, dans la même étude, l'exposition <i>in vitro</i> des cellules de Leydig à une concentration 1 mM de phtalate de monoéthyle n'a pas eu d'incidence sur la sécrétion de testostérone. Toujours <i>in vitro</i>, la motilité spermatique a été modifiée chez l'homme à partir de l'exposition à des concentrations égales ou supérieures à 0,33 mM de DEP (Fredricsson et al., 1993). <i>In vitro</i>, le phtalate de monéthyle (0,1 mM) n'a pas modifié la fonction des cellules de Sertoli (Heindel et Powell, 1992).</p> <p>Cependant, plusieurs autres études n'ont pas montré de modification macroscopique ou histologique des testicules et des glandes accessoires de rats mâles après administration répétée de DEP à des doses inférieures ou égales à 1600 mg/kg/j.</p> <p>Bien qu'il n'existe que peu de données chez la femelle, les études sur deux générations et le développement suggèrent une absence d'effet sur la reproduction. De plus, les études de toxicité à doses répétées (4 semaines et 2 ans) n'ont jamais mis en évidence de lésions histologiques des organes de la reproduction aussi bien chez les mâles que chez les femelles (rats, souris).</p> <p><b>Toxicité sur le développement</b></p> <p>L'administration orale d'une dose de 4 500 mg/kg/j entre les 6 et 13<sup>èmes</sup> jours de gestation chez la souris n'a pas entraîné de toxicité maternelle et n'a pas eu d'incidence sur le développement néonatal des petits (taux de survie, poids de naissance et croissance pondérale) (Hardin et al., 1987). Cependant, la durée de l'exposition, jugée comme insuffisante par comparaison à celle préconisée dans les études standardisées, limite la validité de ces résultats.</p> <p>Chez le rat, aucun effet embryo et/ou fœtotoxique n'a été observé dans une étude d'exposition par voie orale jusqu'à 2,5 % de DEP (1 910 mg/kg/j) de J0 à J17 de la gestation (Field et al., 1993). La dose de 5 % (soit 3 300 mg/kg/j) a provoqué une augmentation de l'incidence des variations du squelette, concernant plus particulièrement les côtes surnuméraires. Ce résultat est également à interpréter avec prudence en raison de la forte incidence du nombre de variations squelettiques y compris dans le groupe d'animaux non traités, ou encore en raison de la baisse de consommation d'eau et de nourriture observée en début de gestation chez les femelles les plus fortement exposées. Dans la même espèce, des anomalies squelettiques semblables et une diminution des poids des nouveau-nés ont été observées après administration percutanée de 5 600 mg/kg de DEP (NOAEL : 1 600 mg/kg) de J0 à J17 de la gestation ; les effets sur les portées observés à 5600 mg/kg étaient associés à des signes de toxicité maternelle.</p> <p>Le DEP administré à des doses de 2 884, 5 667 ou 9 442 mg/kg/j par injection intrapéritonéale à des femelles au cours du 5, 10 ou 15<sup>ème</sup> jour de gestation peut avoir des conséquences sur le développement embryonnaire et fœtal. Les effets se traduisent par des augmentations du nombre de variations squelettiques et du nombre de sites de résorptions. Aucune malformation externe ou mort fœtale n'a été observée. Une baisse significative (p&lt;0,01) du poids des fœtus a également été décrite. A noter cependant que la voie non usuelle d'administration et les fortes doses utilisées limitent fortement la pertinence de cette étude vis à vis d'un risque transposable chez l'humain.</p> <p>En conclusion, les données obtenues à partir d'études réalisées par voie orale et à de fortes doses, semblent indiquer que le DEP ne présenterait pas de risque pour le développement dans le cadre d'une exposition professionnelle ou environnementale.</p>

<b>Études postérieures à la synthèse de l'ATSDR</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Fujii S, Yabe K, Furukawa M, Hirata M et al. - A two-generation reproductive toxicity study of diethyl phthalate (DEP) in rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 2005 ; 30 (Spec N°) : 97-116.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations      <i>Doses</i> : 0, 600, 3000 et 15000 ppm (0, 40/46, 197/222 et 1016/1150 mg/kg/j pour les mâles F0/F1 et 0, 51/56, 255/267 et 1297/1375 mg/kg/j pour les femelles F0/F1).</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)      <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat      <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continu + lactation</p> <p><i>Sexe</i> : mâle, femelle      <i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Substance</i> : DEP      <i>Méthode OCDE</i> : nd (<i>Cotation Klimisch</i> : 1)</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Les auteurs n'ont observé l'apparition d'aucun signe clinique en rapport avec le traitement. Tous les paramètres examinés, la croissance pondérale, la consommation de nourriture, les paramètres de reproduction, les analyses histologiques des différents organes, se sont révélés comparables entre les animaux des groupes traités ou témoins pour les animaux des générations parentales F0 et F1. Néanmoins, une diminution des taux de testostérone sérique, suggérant une atteinte du métabolisme des hormones sexuelles, a été observée chez les mâles F0 exposés à 3 000 ou 15 000 ppm. Cependant, cet effet n'a pas été retenu comme étant pertinent par les auteurs, car sans conséquence sur la capacité de reproduction de ces mêmes animaux. Les auteurs ont également relevé une baisse significative (0,3 jours) de la durée de la gestation des femelles F1 exposées à 15 000 ppm lorsqu'ils l'ont comparée à la valeur du groupe témoin. Le traitement n'a pas eu d'effet déterminant sur les portées des générations F0 et F1. Une diminution significative (n'excédant jamais 20%) de la croissance pondérale des petits mâles et femelles a été observée avant le sevrage dans les groupes d'animaux F1 et F2 exposés à 15 000 ppm. De plus, l'ouverture vaginale a été légèrement retardée chez les femelles F1 exposées in utero à 15 000 ppm. L'examen de la qualité du sperme a mis en évidence une augmentation significative du taux de spermatozoïdes anormaux (absence de flagelle) chez les mâles F0 exposés à 3000 ppm et les mâles F1 des groupes exposés à 3 000 et 15 000 ppm. Ces observations n'étant à nouveau pas suivies d'effet en terme de capacité à se reproduire, ou encore de lésions histologiques des organes sexuels, les auteurs n'ont pas jugé ce paramètre comme pertinent. Pour cette étude, la dose sans effet sur les générations parentales déterminée par les auteurs est de 15 000 ppm (NOAEL), celle pour le développement et la croissance des petits étant de 3 000 ppm (NOAEL).</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM - Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. <i>J Toxicol Environ Health A.</i> 2009 ; 72 (21-22) : 1446-54.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (4 semaines)      <i>Doses</i> : 0, 250 (MEP) et 500 mg/kg/j (DEP).</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)      <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat      <i>Traitement pendant la période de gestation</i> :</p> <p><i>Sexe</i> : mâle      <i>BPL</i> :nd</p> <p><i>Substance</i> : DEP, MEP      <i>Méthode OCDE</i> : nd (<i>Cotation Klimisch</i> : 1)</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur la croissance pondérale, le poids des organes (y compris, testicules et épидидymes), ou les paramètres hématologiques aussi bien chez les animaux exposés au DEP qu'au MEP (métabolite du DEP). Les analyses des spermés réalisés en fin d'étude sur les mâles traités au DEP (mâles âgés de 9 semaines), n'ont mis en évidence aucun effet du DEP sur le taux ou la motilité des spermatozoïdes. En revanche, une baisse significative de ces paramètres a été décrite chez les animaux exposés au MEP.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR et al. - A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative,	<p><i>Étude</i> : développement prénatal      <i>Doses</i> : 0, 100, 300, 600 et 900 mg/kg/j.</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)      <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat      <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J8-J18.</p> <p><i>Sexe</i> : femelle      <i>BPL</i> : ND</p> <p><i>Substance</i> : DEP      <i>Méthode OCDE</i> : nd (<i>Cotation Klimisch</i> : 2)</p>

dose-additive manner. <i>Toxicol Sci.</i> 2008 ; 105 (1) : 153-165.	<b>Description des principaux effets observés</b>  Le traitement n'a pas eu d'incidence sur la croissance pondérale des mères, le nombre d'implantations ou le nombre de fœtus vivant, y compris à la plus forte dose testée de 900 mg/kg/j. Seule une augmentation des résorptions et de la mortalité fœtale été observée à la dose intermédiaire de 600 mg/kg/j.  Par ailleurs, les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement sur la production de testostérone des fœtus (J18), contrairement aux autres phtalates (di-isobutyle phtalate, benzyle butyle phtalate, di-n-butyle phtalate, dipentyle phtalate).
---	---

<b>Synthèse des données animales</b>	
Le DEP ne semble pas atteindre la fertilité des mâles et des femelles chez le rongeur, cependant des altérations de la testostérone sérique et des spermatozoïdes anormaux sont visibles à environ 200 mg/kg. Le DEP n'entraîne pas d'effet sur le développement aux doses non toxiques pour les mères. En revanche, des variations squelettiques sont visibles aux fortes doses entraînant une toxicité maternelle.	

<b>Autres données pertinentes</b>	La génotoxicité du DEP n'a pas été testée sur cellules germinales <i>in vivo</i> . Chez l'humain, le MEP (métabolite de DEP) urinaire est positivement corrélé à une augmentation des lésions de l'ADN spermatique (test des comètes) (Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ et al. – DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. <i>Hum Reprod.</i> 2007 ; 22°(3) : 688-95). Le DEP ne présente pas d'effet perturbateur endocrinien <i>in vivo</i> dans le test utéro-trophique ou le test d'Hershenberger (Saillenfait AM, Laudet-Hesbert A - Phtalates (II). Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-051-A-10. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier ; 2005 : 10 p.) et n'a pas d'incidence sur la production de testostérone fœtale chez le rat (Howdeshell et al., 2008). En revanche, les résultats obtenus à partir d'une étude sur deux générations chez le rat sont plus discutables (Fujii et al., 2005).
-----------------------------------	---

## COMMENTAIRES

- Les effets sur la reproduction et le développement n'ont pas été étudiés chez l'homme.
- Aux fortes doses, le DEP augmente la fréquence des variations chez le rat, toujours en association avec une toxicité maternelle. Le DEP n'est pas tératogène, y compris à fortes doses. L'absence d'effet sur le

développement chez la souris demande à être confirmée par des résultats intégrant une exposition au cours du développement fœtal.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Dans les deux sexes, le phtalate de diéthyle a été testé chez le rongeur *in vivo*, et *in vitro* sur des cellules animales ou humaines. Des effets ont été détectés, mais ces effets sont considérés comme des signaux d'alerte douteux. Il s'agit d'altération de la testostérone sérique et des spermatozoïdes anormaux.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

Le DEP a été testé dans des études de bonne qualité chez le rongeur. Dans une étude sur 2 générations, un retard à l'ouverture vaginale des femelles F1 suggère un effet perturbateur endocrinien. Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la NOAEL/100 soit  $197 \text{ mg/kg/j} / 100$ . Pour une femme de 60 kg,  $197 \times 60 / 100 = 118 \text{ mg} / \text{j}$ . Un adulte inhalant  $10 \text{ m}^3$  par jour, cela revient à  $12 \text{ mg/m}^3$  par jour. En milieu professionnel, l'exposition dure 8 h par jour, 5 jours sur 7. La concentration atmosphérique à ne pas dépasser sera donc de  $12 \times 4,2 = 50 \text{ mg} / \text{m}^3$ . Il conviendra donc de respecter la VLEP qui protège aussi vis-à-vis de cet effet. Les contacts cutanés seront également évités. En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse. Si malgré tout, une exposition au-delà des valeurs tolérées se produisait durant la grossesse, il serait nécessaire d'informer la

personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Phtalate de diéthyle (2010)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun
<b>IUCLID</b>	18/02/2000
<b>Etiquetage</b>	Aucun
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	14/10/1988 Aucun Aucun
<b>INRS</b>	Aucun
<b>INERIS</b>	26/03/2010
<b>CSST</b>	16/04/1997
<b>ATSDR</b>	09/1995
<b>EPA / OPPT</b>	Aucun
<b>OEHHA</b>	Aucun
<b>IRSST</b>	Aucun
<b>Arbete och Hälsa</b>	Aucun
<b>TOXNET</b> HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	27/04/2010 22/07/2003 Aucun 12/03/2002
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio Toxline DART Special Medline Reprotox CISME (CD docis)	> = 1995 3 références 30 références 29 références 7 références 09/2009 2006
<b>INCHEM</b> ICSC EHC CICADS HSG PIM SIDS	03/2001 Aucun 2003 Aucun Aucun Aucun
<b>NIOSH</b> HEALTH GUIDELINES POCKET GUIDE RTECS (par pocket guide)	Aucun 09/2005 05/2009
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998
<b>Ouvrages de toxicologie</b> Patty's toxicology Lauwerys SAX'S	2001 Aucun 2004
<b>Classification cancérogène</b> IARC CE EPA	Aucun