

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 123

### Phtalate de diisobutyle

#### Formule

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

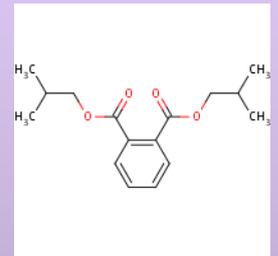
#### Numéro CAS

84-69-5

#### Famille chimique

Phtalate

#### Formule élatée



#### Synonymes

DiBP,  
1,2-benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl)ester,  
Diisobutyl phthalate,

#### Names / Synonyms

DiBP,  
1,2-benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) 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 de donnée	Perturbation de l'organisation du tissu testiculaire <i>in utero</i> , baisse de production de testostérone et de la spermatogenèse.
Fertilité femme	Pas de donnée	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée	Embryotoxicité : résorption
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale, variations squelettiques en présence d'une toxicité maternelle, malformation des testicules
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée	Effet sur le développement post-natal : atteinte du développement sexuel chez les jeunes rats mâles (effet-anti-androgénique et atteinte testiculaire).
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée	Pas de donnée

#### Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP01/-)
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP01/-) IARC : non classé EPA : non classé

<b>Classification Reproduction</b>	<b>UE :</b> ATP01/-, Repro.1B, H360Df : suspecté de nuire à la fertilité; peut nuire au fœtus. (cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) ; cat. 3 : substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R62 : risque possible d'altération de la fertilité), ATP Janvier 2009).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME : 5 mg/m <sup>3</sup> (Royaume-Uni)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Caractéristiques physico-chimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore de consistance huileuse.
	<b>Solubilité</b> : très peu soluble dans l'eau (20 mg/l), soluble dans les solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : peu volatil (tension de vapeur : 1 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 : 278,35</li> <li>• Pka</li> <li>• Liaison protéine</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{OW}</math>) : <math>\log Kow = 4,11</math> à 20°C</li> </ul>
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 11,38 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs et cutanée.
	<p><b>Métabolisme</b> : L'absorption par voie cutanée est lente et peu efficace chez le rat : 50 à 60 % de la dose (30-40 mg/kg) appliquée sur la peau sont retrouvés dans les urines après 7 jours, environ 35% restant au site d'application. L'absorption par inhalation n'est pas documentée.</p> <p><i>In vitro</i>, le DIBP est hydrolysé en phtalate de mono-isobutyle (MIBP) aussi bien chez l'humain que chez l'animal.</p> <p>L'excrétion se fait majoritairement par voie urinaire, sous forme libre (MIBP) ou conjuguée à l'acide glucuronique.</p> <p>Les dosages de MIBP dans les urines et le liquide amniotique ont été significativement positivement corrélés chez des femmes ayant accouché par césarienne (Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schäfer SD et al. - Fetal exposure to phthalates. A pilot study. <i>Int J Hyg Environ Health</i>. 2009 ; 212 (5) : 492-98).</p>
<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>	
<p>Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL et al. - Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. <i>Environ Health Perspect.</i> 2005 ; 113 (8) : 1056-61.</p>	<p><i>Étude</i> : cohorte mère-enfant  <i>Population</i> : 85 femmes enceintes</p> <p><i>Groupes de comparaison</i> :</p> <p><i>Répondants (%)</i> : 49 %  <i>Mesure des expositions</i> : métabolites urinaires des mères (MIBP)</p>	<p><i>Choix de l'effet analysé</i> : index ano-génitale (construit en fonction du poids et de l'âge)</p> <p><i>Puissance</i> :</p> <p><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : plusieurs biais de sélection</p>
<b>Résultats</b>		
<p>La diminution de la distance anogénitale chez les garçons est un signe de féminisation ; la distance anogénitale est corrélée avec le volume pénien et associée à un excès de risque de cryptorchidie. Swan a suivi une population de 346 femmes enceintes. Parmi elles, 85 ont bénéficié de dosages de métabolites urinaires des phtalates, dont le MIBP. L'index ano-génital (distance anogénitale divisée par le poids au moment de l'examen et ajustée sur l'âge) de 85 garçons s'est avéré corrélé négativement et significativement avec quatre des neuf métabolites dosés, dont le MIPB : la comparaison des enfants dont la concentration urinaire de MIBP était dans le quartile le plus élevé, à ceux dont la concentration urinaire était dans le quartile le plus faible, a montré que les premiers avaient un risque significativement élevé d'avoir un index anogénital diminué [OR : 9,1 IC 95% (2,3-35,7)].</p> <p>A noter cependant, que les prélèvements urinaires ont été réalisés en moyenne au cours de la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse, qui se situe loin de la période la plus sensible en termes d'effet sur le développement. De plus, les dosages de métabolites ont été réalisés à partir d'un prélèvement unique, ce qui a pu constituer un biais dans la répartition des femmes par catégories d'exposition. Par ailleurs, la pertinence de l'effet analysé, l'index ano-génitale, est ouvertement critiqué par d'autres auteurs en raison notamment de la « normalité » de la distance anogénitale chez l'humain qui n'est pas connue et de la construction de l'index à partir du poids de l'enfant qui ne répond à aucune logique scientifique (McEwen GN Jr, Renner G – Validity of anogenital distance as a marker of in utero phthalate exposure. <i>Environ Health Perspect.</i> 2006 ; 114 (1) : A19-20 ;author reply A20-21).</p> <p>A partir des données de l'étude de Swan et al. (Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL et al. - Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. <i>Environ Health Perspect.</i> 2005 ; 113 (8) : 1056-61) et Marsee et al. (Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM et al. - Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. <i>Environ Health Perspect.</i> 2006 ; 114 (6) : 805-09), les auteurs ont calculé que la médiane et le 95<sup>ème</sup> percentile de la dose quotidienne de DIBP associée à une distance anogénitale diminuée étaient respectivement de 0,12 et 0,41 µg/kg/j.</p>		
<b>Synthèse des données humaines</b>		
<p>Seule 1 étude montre une association entre l'exposition au DIBP et les effets sur la distance anogénitale. Ce résultat nécessite d'être confirmé.</p>		

<b>Principales données animales</b>		
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
<p>Oishi S, Hiraga K - Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1980 ; 53 (1) : 35-41.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (1 semaine)  <i>Voie d'exposition</i> : orale</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle  <i>Substance</i> : DIBP</p>	<p><i>Doses</i> : 2% DIBP (environ 2000 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 7h/j, 5 j (mâles uniquement)</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimish 2)</p>

	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Le traitement n'a eu qu'une légère incidence, non significative, sur le poids des animaux. En revanche, il a entraîné une augmentation significative du poids absolu et relatif du poids du foie. Les auteurs ont également pu observer une baisse significative du poids absolu et relatif des testicules, une diminution de la taille des testicules ainsi que du nombre de spermatogonies et spermatoctes.</p> <p>Une augmentation de la concentration de testostérone testiculaire a également pu être observée chez les animaux traités, de même qu'une diminution de la concentration de zinc dans les testicules et le foie. Seule la concentration en dihydrotestostérone sérique n'a pas été modifiée par le traitement.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Oishi S, Hiraga K – Effect of phthalic acid esters on mouse testes. <i>Toxicol Lett.</i> 1980 ; 5 (6) : 413-16.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (1 semaine) <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : DIBP	<i>Doses</i> : 2% DIBP (environ 4000 mg/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : 7h/j, 5 j (mâles uniquement) <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimish 2)
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les effets significatifs du traitement se sont traduits par une baisse de la croissance pondérale et une augmentation du poids relatif des testicules (le poids absolu n'étant pas différent). Si le taux de testostérone n'a pas été modifié par le traitement, les auteurs ont cependant pu observer une baisse de la concentration testiculaire de zinc.</p>	
<b>Synthèse des données animales</b>		
Les effets du DIBP sur la reproduction n'ont pas été testés chez l'animal (aucune étude sur 1 ou plusieurs générations). Néanmoins, les études de toxicité à doses répétées (1 semaine) mettent en évidence à fortes doses une atteinte de l'appareil reproducteur des mâles chez le rat et la souris.		
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F - Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. <i>Reprod Toxicol.</i> 2008 ; 26 (2) : 107-15.	<i>Étude</i> : développement post-natal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DIBP ou DBP	<i>Doses</i> : 125, 250, 500 et 625 mg/kg/j (DIBP) et 500 mg/kg/j (DBP) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J12-J21 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimish 2)
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les expositions aux différentes doses de DIBP n'ont entraîné aucune toxicité maternelle, et la taille des portées est restée comparable entre les groupes d'animaux exposés ou témoins. A la naissance, une diminution de la distance anogénitale a été observée chez les petits mâles exposés dès 250 mg/kg, avec une relation dose-effet ; chez les mâles, à 14 jours de vie, il a également été observé une inhibition de la régression des tétons, augmentant avec la dose, à partir de 250 mg. Les petits mâles exposés <i>in utero</i> à 500 et 625 mg/kg de DIBP ont également présenté un retard de la séparation du prépuce (marqueur de la puberté). Des excès de risque d'hypospadias, de fente prépuce et de cryptorchidie ont également été observés chez les mâles âgés de 11-12 ou 16-17 semaines. Des lésions histologiques des testicules ont également pu être observées chez les animaux à l'âge adulte, consistant principalement en une dégénération des tubes séminifères.</p> <p>Ces résultats montrent donc que l'exposition au DIBP entraîne de sévères effets sur le développement de l'appareil reproducteur des mâles chez le rat, selon un profil comparable à celui connu pour le DBP. Néanmoins, les malformations sont légèrement moins sévères avec le DIBP qu'avec le DPB.</p>	

<p><b>Références bibliographiques</b></p> <p>Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM, Dalgaard M - Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. <i>Toxicol Lett.</i> 2006 ; 163 (3) : 183-90.</p>	<p><b>Protocole</b></p> <p><i>Étude</i> : développement prénatal <span style="float:right"><i>Doses</i> : 0, 100, 300, 600 et 900 mg/kg/j.</span></p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation) <span style="float:right"><i>Modalité de traitement</i> : -</span></p> <p><i>Animal</i> : rat <span style="float:right"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J8-J18.</span></p> <p><i>Sexe</i> : femelle <span style="float:right"><i>BPL</i> : ND</span></p> <p><i>Substance</i> : DIBP <span style="float:right"><i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 2)</span></p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Une baisse de croissance pondérale des mères a été décrite à partir de 600 mg/kg/j. A la plus forte dose de 900 mg/kg/j, le DiBP a entraîné une perte totale de la portée chez 1 femelle sur 5 et une augmentation de plus de 50 % du taux de résorptions chez 2 femelles sur 5, ainsi qu'une femelle sur 5 du groupe exposé à 600 mg/kg/j. La mortalité foetale a atteint 17 % dans le groupe exposé à 600 mg/kg/j, et 59 % à la plus forte dose (900 mg/kg/j), le taux chez les témoins étant de 1,3 %.</p> <p>Par ailleurs, les examens <i>ex-in vivo</i> de la production testiculaire de testostérone ont mis en évidence une baisse de testostérone foetale à partir de 300 mg/kg/j.</p>
<p><b>Références bibliographiques</b></p> <p>Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F - Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. <i>Toxicol Lett.</i> 2006 ; 165 (1) : 39-46.</p>	<p><b>Protocole</b></p> <p><i>Étude</i> : développement prénatal <span style="float:right"><i>Doses</i> : 0, 250, 500, 750 et 1000 mg/kg/j</span></p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <span style="float:right"><i>Modalité de traitement</i> : -</span></p> <p><i>Animal</i> : rat <span style="float:right"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J20</span></p> <p><i>Sexe</i> : femelle <span style="float:right"><i>BPL</i> : nd</span></p> <p><i>Substance</i> : DIBP <span style="float:right"><i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 1)</span></p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Une toxicité maternelle se manifestant par une réduction du gain de poids a été observée au début du traitement (J6 à J9) à partir de 500 mg/kg. Le taux de résorptions a augmenté de façon significative à partir de 750 mg/kg, et a atteint 60 % à 1000 mg/kg.</p> <p>Une baisse de poids des fœtus proportionnelle à la dose a été observée chez les petits exposés <i>in utero</i> à partir de 500 mg/kg. De plus, l'incidence des malformations des viscères et du squelette a été significativement augmentée dans les groupes exposés à 750 et 1000 mg/kg. Il y avait en particulier une augmentation significative du nombre de sternèbres fusionnées. Les deux types de variations squelettiques les plus fréquemment rencontrées dans les groupes les plus exposés (750 et 1000 mg/kg) étaient un retard d'ossification des vertèbres, et surtout, la présence de côtes surnuméraires. L'incidence des fœtus mâles présentant des testicules ectopiques était significativement plus élevée aux deux doses supérieures.</p> <p>En conclusion, administré par gavage, le DIBP est embryotoxique et tératogène, et il affecte le développement de l'appareil reproducteur mâle, à des doses toxiques pour les mères.</p> <p>Une valeur de NOAEL de 250 mg/kg a pu être déterminée pour la toxicité maternelle et le développement.</p>
<p><b>Références bibliographiques</b></p> <p>Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM, Dalgaard M - Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. <i>Toxicol Lett.</i> 2006 ; 163 (3) : 183-90.</p>	<p><b>Protocole</b></p> <p><i>Étude</i> : développement prénatal <span style="float:right"><i>Doses</i> : 0 ou 600 mg/kg (DIBP)</span></p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <span style="float:right"><i>Modalité de traitement</i> : -</span></p> <p><i>Animal</i> : rat <span style="float:right"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J7-J19 ou J20-J21</span></p> <p><i>Sexe</i> : femelle <span style="float:right"><i>BPL</i> : nd</span></p> <p><i>Substance</i> : DIBP <span style="float:right"><i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimish 2)</span></p>

	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les deux modalités d'exposition in utero (j7 à j19, ou j20 à j21) ont permis d'observer chez les petits en fin de gestation une baisse significative de la distance anogénitale, associée à une diminution du taux et de la production de testostérone testiculaire. Par ailleurs les analyses histologiques des testicules ont révélé la présence de lésions (hyperplasie des cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, apparition de gonocytes multinucléés) identiques à celles connues pour d'autres phtalates comme le phtalate de dibutyle (DBP) et le phtalate de bis-(2-éthylhexyle) (DEHP). Enfin, les techniques d'analyses immuno-histochimiques ont permis d'observer chez ces mêmes animaux une baisse de l'expression des protéines StAR (steroidogenic acute regulatory protein) et P450sc (P450 side-chain cleavage), respectivement impliquées dans le transport et la transformation du cholestérol en testostérone dans les cellules de Leydig. Les effets sur la distance anogénitale, la concentration de testostérone et l'histologie testiculaire étaient moins marqués à j19 qu'à j20/21.</p> <p>En conclusion, chez le rat, les effets sur le développement du DiBP sont semblables à ceux du DBP. L'exposition en toute fin de gestation (j20-j21) chez le rat semble être la fenêtre d'exposition optimale dans l'expression de la perturbation du développement de l'appareil reproducteur des petits mâles.</p>
<p><b>Synthèse des données animales</b></p>	
<p>Le DIBP est embryo- et fœto-toxique. Il est tératogène chez le rat et a pour cible principale le développement pré- et post-natal de l'appareil reproducteur des mâles.</p>	

<p><b>Autres données pertinentes</b></p>	<p>Les effets mutagènes sur cellules germinales n'ont pas été étudiés <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>.</p> <p>Selon les tests <i>in vitro</i> réalisés, le DIBP possède peu ou pas d'activité estrogénique et une faible activité antiandrogénique (Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama Fet al. - Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. <i>J Health Sci.</i> 2000 ; 46 (4) : 282-98 / Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP - The estrogenic activity of phthalate esters <i>in vitro</i>. <i>Environ Health Perspect.</i> 1997 ; 105 (8) : 802-11 / Takeuchi S, Iida M, Kobayashi S, Jin K et al. - Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors alpha and beta, and androgen receptor. <i>Toxicology.</i> 2005 ; 210 (2-3) : 223-33).</p> <p>Il semblerait que le défaut de synthèse de testostérone observé chez l'animal exposé au DiBP ait pour origine une perturbation de la stéroïdogénèse, en régulant négativement l'expression de la plupart des enzymes stéroïdogénétiques (Borch et al., 2006). La diminution de la production de testostérone, de même que la baisse de l'expression des gènes Star et Cyp11a (impliqués dans la stéroïdogénèse) chez le fœtus exposé (J14 à J18) au DiBP a récemment été confirmé (Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL et al. - Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. <i>Toxicol Sci.</i> 2011 ; 123 (1) : 206-16). Par ailleurs, il a été montré chez le rat que l'exposition <i>in utero</i> au DiBP (600 mg/kg/j de J7 à J21) entraîne une baisse des taux plasmatiques de leptine et d'insuline chez le fœtus mâle et femelle (Boberg J, Metzdorff S, Wortzinger R, Axelstad M et al. - Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. <i>Toxicology.</i> 2008 ; 250 (2-3) : 75-81).</p>
--	--

## COMMENTAIRES

- Les données épidémiologiques décrivent un effet possible du DiBP sur la diminution de la distance anogénitale des garçons. Ce point demande à être confirmé.
- Malgré l'absence d'étude sur la reproduction (une ou plusieurs générations) chez l'animal, des effets toxiques sur l'appareil reproducteur des mâles (toxicité testiculaire) et sur la spermatogenèse ont pu être observés à partir d'études de toxicité à doses répétées avec le DiBP, ou le MiBP (métabolite du DiBP) ; l'hydrolyse de DiBP par les estérases hépatiques chez l'humain comme chez le rat, conduit à la formation du MiBP, qui peut être considéré comme étant le métabolite actif (Proposal for identification of a substance as SVHC (CMR). Annex XV dossier. ECHA, 2009 <http://echa.europa.eu/documents/10162/7fac8104-3be2-471c-bd45-7a82ab5f4359>)
- Les études sur le développement ont mis en évidence les effets toxiques de DiBP sur l'embryon et le fœtus. Il est également tératogène. Il entraîne une baisse de croissance pondérale, des malformations du squelette et d'autres organes incluant l'appareil reproducteur des mâles. La fenêtre d'exposition (J12-J21) au cours de la gestation est particulièrement sensible au regard d'effets irréversibles sur l'appareil reproducteur des mâles. La baisse de la production de testostérone fœtale constitue également un paramètre particulièrement sensible aux effets du DiBP sur le développement de l'appareil reproducteur des mâles (Proposal for identification of a substance as SVHC (CMR). Annex XV dossier. ECHA, 2009 <http://echa.europa.eu/documents/10162/7fac8104-3be2-471c-bd45-7a82ab5f4359>).
- Récemment, les effets du DiBP sur le métabolisme des leptines et de l'insuline ont été observés aussi bien sur les fœtus mâles que femelles.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le DIBP n'a pas été testé selon des études adéquates. Des atteintes testiculaires ont cependant été rapportées dans des études de qualité satisfaisante. Vu les données publiées sur cette famille de produits, ces effets doivent être considérés comme des signaux d'alerte forts.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la LOAEL / 1000, soit 2 mg/kg/j, soit 140 mg/j pour une personne de 70 kg. Pour une exposition professionnelle, cela correspond à une quantité de 588 mg/j ou 58,8 mg/m<sup>3</sup> (un individu respirant 10 m<sup>3</sup> par jour) (5 ppm), soit 247 mg/m<sup>3</sup> (21 ppm) en cas d'exposition professionnelle. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

Le DIBP a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat. Des signaux d'alerte ont été détectés : ectopie et anomalies histologiques testiculaires, diminution de la production de testostérone dans les études de développement prénatal, augmentation de la distance ano-génitale, lésions des organes génitaux externes et retard à la puberté des petits mâles dans l'étude de développement post-natal. Le DIBP a été classé par l'Union Européenne dans la catégorie 2 (Cat. 1B CLP) des reprotoxiques, pour le développement fœtal.

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B CLP), l'exposition professionnelle au DIBP est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, 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

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (Cat. 1B CLP). Les données animales montrent que le DIBP peut être transmis aux petits par le lait maternel à des concentrations suffisantes pour entraîner une toxicité. En cas d'exposition, il faudra demander une consultation chez un pédiatre et signaler ce risque. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

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

Synonyme anglais : Diisobutyl phthalate

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
<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	Aucun Aucun Aucun
<b>INRS</b>	Aucun
<b>INERIS</b>	Aucun
<b>CSST</b>	Aucun
<b>ATSDR</b>	Aucun
<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 LactMed	18/09/2008 05/01/1995 Aucun Aucun Aucun
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Pas de limite de date 3 références 12 références 12 références 0 référence Aucun Aucun
<b>INCHEM</b> ICSC EHC CICADS HSG PIM SIDS	10/2006 Aucun Aucun Aucun Aucun Aucun
<b>NIOSH</b> HEALTH GUIDELINES POCKET GUIDE RTECS (par pocket guide)	Aucun Aucun Aucun
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun 1991 Aucun
<b>Ouvrages de toxicologie</b> Patty's toxicology Lauwerys SAX'S	Aucun Aucun 2004
<b>Classification cancérogène</b> IARC CE EPA	Aucun