

FICHE DEMETER

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

N° DEM 183

Tétrabromophthalate de bis(2-éthylhexyle)

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 disponible	Données insuffisantes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : données insuffisantes
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : lésions de l'appareil reproducteur des mâles en présence de toxicité maternelle (monoester)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non évaluée IARC : non classée
Classification Mutagène	UE : non évaluée
Classification Reproduction	UE : non évaluée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : -

Formule

$C_{24}H_{34}Br_4O_4$

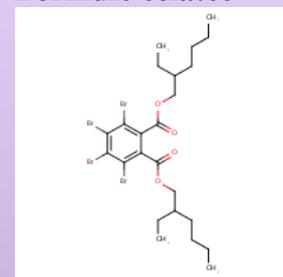
Numéro CAS

26040-51-7

Famille chimique

Phtalates

Formule éclatée



Synonymes

TBPH ; BEH-TEBP ; bis(2-éthylhexyl)tétrabromophthalate

Names / Synonyms

Bis(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate ; bis(2-ethylhexyl) 3,4,5,6-tetrabromophthalate ; 1,2-Benzenedicarboxylic acid, 3,4,5,6-tetrabromo-bis(2-ethylhexyl) ester ; TBPH ; BEHTBP ; TeBrDEHP

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques Bis(2-éthylhexyl) tetrabromophthalate. In: HSDB. US NLM, 2015 (https://toxnet.nlm.nih.gov/).	Forme : liquide légèrement coloré, de consistance huileuse.
	Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau (2.10^{-9} mg/L à 25 °C).
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $2,3.10^{-9}$ Pa à 25 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 706,14 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 12$
	Autre : préparation commerciale « Firemaster 550 » (FM550) constitué de 50 % de TBPH et de 50 % de TBB (Benzoic acid, 2, 3, 4, 5-tetrabromo-, 2-éthylhexyle ester, CAS : 183658-27-7) (retardateurs de flamme).
	Facteur de conversion : 1 ppm = 28,9 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs.
	Métabolisme : aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme ou l'animal. Le monoester du TBPH (TBMEHP) est l'un des métabolites du TBPH tout comme probablement le 2-éthylhexanol. Le TBPH a été identifié dans le lait maternel (Zhou SN, Buchar A, Siddique S, Takser L et al. – Measurements of selected brominated flame retardants in nursing women: implications for human. <i>Environ Sci Technol.</i> 2014 ; 48 (15) : 8873-80). Son passage placentaire n'est pas documenté, mais n'est pas exclu compte tenu des données physicochimiques ($\log K_{ow} = 12$).
Indices biologiques d'exposition	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 ^{ère} 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

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : - <i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	Résultats
	-
Synthèse des données humaines	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Toxicity Study By Dietary Administration to CD Rats for Four Weeks. Study number 87/PSV003/926. April, 1988. In: High Production Volume (HPV) Challenge Program; Test Plan For PHTHALIC ACID TETRABROMO BIS 2-ETHYLHEXYL ESTER (CAS# 26040-51-7). Health & Environmental Horizons, Ltd. US Environmental Protection Agency (EPA) ; 2014 : 36 p.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (28 jours) <i>Doses</i> : 0, 200, 2 000 et 20 000 ppm (0, 22, 223 et 2 330 mg/kg/j) <i>Voie d'exposition</i> : orale (nourriture) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>BPL</i> : oui <i>Substance</i> : TBPH (pureté > 95 %) <i>Méthode OCDE</i> : 407 <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés
	Le traitement a entraîné à la plus forte concentration de 20 000 ppm (2 330 mg/kg/j) une baisse de poids des femelles (9 %) et une modification de paramètres biochimiques (diminution de l'ALAT, de la phosphorémie et de la calcémie). Aucun autre effet consécutif au traitement n'a été observé par les auteurs (examens hématologiques, poids et histologie des organes). L'examen des organes reproducteurs des mâles et des femelles (poids absolu et relatif, histologie) n'a en particulier montré aucun effet du traitement aux différentes doses testées. Un NOAEL (toxicité systémique) de 2 000 ppm (223 mg/kg/j) a été déterminé par les auteurs.

Synthèse des données animales (fertilité)

Les effets du TBPH sur la capacité de reproduction n'ont pas été étudiés. Il est sans effet sur l'appareil reproducteur des mâles et des femelles chez le rat (exposition 4 semaines jusqu'à 2 330 mg/kg/j).

Références bibliographiques	Protocole
Springer C, Dere E, Hall SJ, McDonnell MV et al. - Rodent thyroid, liver, and fetal testis toxicity of the monoester metabolite of bis-(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 0, 200 et 500 mg/kg/j <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat (10 animaux) <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J18-J19 <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : non <i>Substance</i> : TBMEHP (mono-ester du TBPH) <i>Méthode OCDE</i> : non <i>Cotation Klimisch</i> : 2

(TBPH), a novel brominated flame retardant present in indoor dust. *Environ Health Perspect.* 2012 ; 120 (12) : 1711-19.

Description des principaux effets observés

Le TBMEHP (mono-ester du TBPH) n'a pas eu d'effet sur le poids du foie, des reins, des glandes surrénales ou des ovaires des femelles dans les groupes traités par comparaison au groupe témoin en fin de gestation. Les auteurs ont néanmoins observé une hypothyroïdie (baisse des taux de T3) et une baisse du cholestérol sérique dose dépendantes, ainsi qu'à la plus forte dose une hépatotoxicité (légère augmentation des ALAT).

Les auteurs ont par ailleurs recherché les éventuels effets du TBMEHP (par analogie avec le MEHP, composé non bromé du TBMEHP) sur l'appareil reproducteur des fœtus mâles. Ils ont pu mettre en évidence sur des coupes histologiques une augmentation du nombre de cellules germinales multinucléées dans les testicules des fœtus du groupe exposé *in utero* à la plus forte dose de 500 mg/kg/j, témoignant d'une altération des tubes séminifères. En revanche, la production de testostérone fœtale n'a pas été modifiée par le traitement.

Synthèse des données animales (développement)

Il n'y a pas de donnée publiée concernant les effets sur le développement du TBPH spécifiquement. Les premiers résultats sur le métabolite mono-ester du TBPH (TBMEHP) indiquent toutefois une atteinte ciblée de l'appareil reproducteur (tubes séminifères) des fœtus mâles exposés 2 jours *in utero* à la dose de 500 mg/kg/j (dose toxique pour les mères).

Autres données pertinentes

Les effets mutagènes sur cellules germinales n'ont pas été étudiés *in vitro* ou *in vivo*.

Effets perturbateurs endocriniens : des effets ont été observés à la fois à partir d'études *in vivo* et *in vitro*, mais les résultats sont contradictoires selon les études (effets androgéniques et anti-androgéniques, effets œstrogénomimétiques et anti-œstrogéniques) :

Springer C, Dere E, Hall SJ, McDonnell MV et al. - Rodent thyroid, liver, and fetal testis toxicity of the monoester metabolite of bis-(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate (TBPH), a novel brominated flame retardant present in indoor dust. *Environ Health Perspect.* 2012 ; 120 (12) : 1711-19.

Saunders DM, Higley EB, Hecker M, Mankidy R et al. – In vitro endocrine disruption and TCDD-like effects of three novel brominated flame retardants: TBPH, TBB, & TBCO. *Toxicol Lett.* 2013 ; 223 (2) : 252-59.

Fic A, Zegura B, Gramec D, Masic LP - Estrogenic and androgenic activities of TBBA and TBMEHP, metabolites of novel brominated flame retardants, and selected bisphenols, using the XenoScreen XL YES/YAS assay. *Chemosphere.* 2014 ; 112 : 362-69.

Mankidy R, Ranjan B, Honaramooz A, Giesy JP – Effects of novel brominated flame retardants on steroidogenesis in primary porcine testicular cells. *Toxicol Lett.* 2014 ; 224 (1) : 141-46.

- Les effets du TBPH sur la reproduction et le développement ne sont pas documentés chez l'Homme.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations avec le TBPH n'a été réalisée. L'exposition pendant 28 jours est sans effet sur les organes de la reproduction (utérus, ovaires/testicules) chez le rat à la dose maximale de 2 330 mg/kg/j.
- Plusieurs études sur la reproduction et le développement ont été réalisées par les industriels avec des mélanges contenant du TBPH (Évaluation des risques liés aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. Partie 2. Évaluation des effets sur la santé et sur l'environnement, et estimation qualitative du rapport bénéfices/risques. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2015 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2011sa0132Ra-02.pdf>)). Une étude sur le développement (exposition de rates au FM550 (contenant 50 % de TBPH et 50 % de TBB) à des doses de 0,1 et 1 mg/kg/j du 8^{ème} au 21^{ème} jour de gestation) a mis en évidence chez les femelles une puberté précoce, et chez les mâles une prise de poids, une altération du comportement, une augmentation de la thyroxine T4 et de l'incidence d'une malformation cardiaque (NOAEL : 0,1 mg/kg/j) (Patisaul et al., 2013). Trois autres rapports rapportent les effets du mélange commercial BZ54 (le TBPH étant le composé principal) : toxicité maternelle et fœtale aux doses de 165 et 100 mg/kg/j, respectivement dans une étude sur 2 générations et 1 sur le développement prénatal (MPI Research, 2008a et b) ; le troisième rapport indique que le TBPH est potentiellement toxique sur le développement après exposition à long terme (Chemtura, 2008) (dans la fiche de données de sécurité du Firemaster BZ54, le mélange est classé par l'industriel dans la catégorie 2 de toxicité pour la reproduction, sans plus de précision).
- Les effets du métabolite mono-ester du TBPH sur le développement ont été étudiés chez le rat dans une étude où la fenêtre d'exposition (J18-J19) correspond à une période particulièrement sensible du développement de l'appareil reproducteur des fœtus mâles ; une atteinte ciblée de l'appareil reproducteur (tubes séminifères) des fœtus mâles est notée. Contrairement au MEPH (l'analogue non bromé du TBPH), le TBPH ne semble pas manifester d'activité anti-androgénique *in vivo* (production normale de testostérone fœtale). Des effets contradictoires ont toutefois été décrits dans plusieurs études *in vitro* (cf rubrique « autres données pertinentes »).
- Dans la seule étude sur le développement réalisée avec le métabolite du TBPH, une hypothyroïdie maternelle a été retrouvée, sans mécanisme d'action identifié. Toutefois, cette atteinte thyroïdienne peut présenter un risque vis à vis d'effets neuro-développementaux sur la descendance.
- Il est à noter l'analogie structurale du TBPH avec des phtalates reprotoxiques (DEHP) et des composés aromatiques polybromés.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Aucun signal d'alerte n'a été identifié dans la seule étude réalisée. Toutefois, cette étude n'est pas conforme aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. 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 TBPH n'a pas été testé selon des études de développement prénatal de qualité suffisante chez le rat (administration du métabolite monoester du TBPH aux 18^{ème} et 19^{ème} jours de gestation uniquement, études sur des mélanges commerciaux contenant du TBPH). Ainsi, le TBPH n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement embryonnaire et fœtal. Une atteinte des tubes séminifères a été mise en évidence dans cette unique étude. Ces effets sont à considérer comme des preuves limitées d'un effet sur le développement fœtal. L'exposition au TBPH n'étant pas facilement quantifiable (pénétration non exclusivement respiratoire et absence d'IBE pertinent), il n'est pas possible de proposer de valeur à ne pas dépasser. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Dans le doute, on évitera d'exposer la femme enceinte au TBPH. Les contacts cutanés seront également évités.

Exposition durant l'allaitement

Il n'existe pas d'étude conduite chez l'Homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Compte tenu du passage du TBPH dans le lait maternel et des effets potentiels au vu des études réalisées chez l'animal (effets sur la thyroïde, analogie structurale avec d'autres phtalates reprotoxiques), il est recommandé d'éviter d'exposer à cette substance une femme allaitant. Si malgré tout une exposition devait se produire, 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 autre « 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.