

FICHE DEMETER

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

N° DEM 180

Phtalate de di-2-propylheptyle

Formule

C₂₈H₄₆O₄

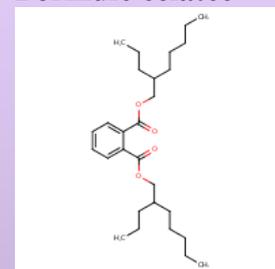
Numéro CAS

53306-54-0

Famille chimique

Phtalates

Formule éclatée



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	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : augmentation des résorptions en présence d'une toxicité maternelle ; non tératogène (rat)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : augmentation du nombre de variations du squelette et des viscères en présence de toxicité maternelle (rat)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de poids néonatale en présence d'une toxicité maternelle (rat)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale (rat)

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

Synonymes

DPHP

Names / Synonyms

DPHP, di(2-propylheptyl) phthalate ; Bis(2-propylheptyl) phthalate ; 1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-propylheptyl) ester

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

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

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide légèrement coloré, de consistance huileuse.
	Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau (10^{-4} mg/L), soluble dans la plupart des solvants organiques
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $3,7 \cdot 10^{-9}$ kPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :
	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 446,68 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} > 6$
	Autre : le DPHP est un des isomères du DIDP (Phtalate de diisodécyle) (DEM 175).
	Facteur de conversion : 1 ppm = $18,3 \text{ mg/m}^3$
Toxicocinétique	Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs.
	<p>Métabolisme : très peu de données chez l'Homme ont été identifiées et aucune chez l'animal. Après une absorption orale de DPHP (dose unique non précisée), environ 34 % de la dose ont été retrouvés dans les urines d'un volontaire sain après 61 heures. Les principaux métabolites dérivés du monoester étaient l'hydroxymonopropylheptyl phtalate OH-MPHP (17 %), l'oxo-MPHP (16 %) et le carboxy-MPHP (< 5 %), le monoester lui-même représentant moins de 1 % des métabolites (Wittassek et al., 2008). Le même type d'essai réalisé sur 5 volontaires sains (absorption orale d'une dose unique de 50 mg de DPHP radiomarqué, soit environ de 0,54 à 66 mg/kg) a également permis d'identifier l'OH-MPHP (10,7 %) et l'oxo-MPHP (13,5 %) comme étant les 2 métabolites majoritairement excrétés dans les urines après 48h, le pic d'excrétion se situant entre 3,6 et 4h (Leng et al., 2014).</p> <p>Son passage placentaire ou dans le lait maternel n'est pas documenté. Néanmoins, la substance est probablement excrétée par le lait (coefficient de partage n-octanol/eau élevé).</p>
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>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : - <i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</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
PALATINOL 10-P - Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration via the diet. Unpublished report. Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, 2009. In: Substance 53306-54-0_master_bis(2-propylheptyl)phthalate (IUC4 DSN 4). US Consumer Product Safety Commission (CPSC), 2010 (https://www.cpsc.gov/PageFiles/125825/robustDPHP01062010.pdf).	<i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations (exposition en continu) <i>Doses</i> : 0, 40, 200 et 600 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> : avant et pendant la gestation + lactation (F0 : 126 jours ; F1 : 131 jours) <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>BPL</i> : oui <i>Substance</i> : DPHP (pureté : 99,6%) <i>Méthode OCDE</i> : 416 <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés
	<p>Le traitement a entraîné une baisse significative de la croissance pondérale des mâles et des femelles adultes des générations F0, ainsi que des mâles F1 à la dose de 600 mg/kg/j (baisse d'environ 18 % entre le début et la fin de la gestation pour les femelles F0). A noter qu'au cours de la lactation, la croissance pondérale des femelles F0 exposées à la plus forte dose ne différait pas de celle du groupe témoin.</p> <p>Aux doses de 200 et 40 mg/kg/j, le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids et/ou la prise de nourriture des mâles et des femelles des générations parentales. En revanche, les examens post-mortem ont mis en évidence une toxicité systémique visible sur les deux générations parentales F0 et F1 aux doses de 200 et 600 mg/kg/j (altération du poids du foie et des reins, désordres métaboliques, lésions morphologiques au niveau du foie, des reins, de la thyroïde et de l'hypophyse).</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'effet sur la fonction de reproduction et sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles (durée de l'œstrus et spermogramme), à l'exception d'une augmentation significative (p<0,05) du nombre d'animaux avec plus de 6,5 % de spermatozoïdes anormaux chez les mâles F0 du groupe exposé à la plus forte dose (10/25 versus 3/25 chez les témoins). Cet effet n'a pas semblé pertinent sur le plan biologique en raison d'un taux moyen de spermatozoïdes anormaux, de la morphologie des tubes séminifères non affectés, et de l'absence d'effet sur la génération F1. Aucun effet sur les différents paramètres relatifs à la capacité de reproduction (indices d'accouplement, de fertilité et de gestation) chez les adultes des deux générations F0 et F1 n'a été observé. Aucun effet sur la taille des portées, le sex ratio, la viabilité, mais aussi sur le développement et la maturité sexuelle des petits n'a été décrit, y compris à la plus forte dose testée de 600 mg/kg/j. De même, les auteurs n'ont pas observé chez les petits mâles F1 et F2 d'altération des paramètres du développement</p>

	<p>postnatal à régulation androgénique (réduction de la distance anogénitale, absence de régression des mamelons) dans les différents groupes traités.</p> <p>Les indices de viabilité des petits F1, de 99 % pour le groupe témoin et le groupe exposé à 40 mg/kg/j, ont significativement diminué dans les 2 groupes les plus exposés (respectivement 94 % et 95 % aux doses de 200 et 600 mg/kg/j). Le traitement n'a pas eu d'effet sur cet indice chez les petits de génération F2.</p> <p>Par ailleurs, une diminution du poids des petits F1 et F2 exposés à la dose de 600 mg/kg/j a été rapportée par les auteurs à la naissance, de même qu'une baisse de croissance pondérale au cours de la lactation (à partir du 14^{ème} jour). A l'autopsie, ces animaux présentaient également une diminution du poids de la rate, du thymus et une augmentation du poids du cerveau.</p> <p>Les auteurs ont déterminé à partir de cette étude : un NOAEL de 600 mg/kg/ pour la fertilité (génération parentale F0 et F1) ; un NOAEL de 200 mg/kg/j pour le développement (diminution du poids corporel et de la croissance pondérale des petits F1 et F2) ; un NOAEL pour la toxicité générale systémique de 40 mg/kg/j (parents F0 et F1).</p>
--	---

Synthèse des données animales

Le DPHP n'altère pas la fertilité des mâles et des femelles chez le rat jusqu'à la dose de 600 mg/kg/j.

Références bibliographiques	Protocole
<p>Palatinol 10-P - Prenatal Developmental Toxicity Study in Wistar Rats Oral Administration (Gavage). Unpublished report. Experimental Toxicology and Ecology, BASF AG. In: Substance 53306-54-0_master_bis(2-propylheptyl)phthalate (IUC4 DSN 4). US Consumer Product Safety Commission (CPSC), 2010 (https://www.cpsc.gov/PageFiles/125825/robustDPHP01062010.pdf).</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 0, 40, 200 et 1 000 mg/kg/j <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J19 <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : oui <i>Substance</i> : DPHP (pureté : 99,2 %) <i>Méthode OCDE</i> : 414 <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le traitement a entraîné une baisse significative de la consommation alimentaire (environ 11 %), ainsi qu'une diminution du poids (6 %) et de la croissance pondérale (18 % pour toute la durée de la gestation) des femelles exposées à la plus forte dose au cours de la gestation. De plus le poids de l'utérus gravide a nettement été altéré par le traitement à cette même dose (baisse de 19 % par rapport au groupe témoin). Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé aux deux doses de 40 et 200 mg/kg/j.</p> <p>Un fort taux de résorption a pu être observé à la plus forte dose de 1 000 mg/kg/j, se traduisant par une valeur élevée du nombre de pertes post-implantatoires (23,1 % versus 6,2 dans le groupe témoin). En revanche, aucun des paramètres de la gestation n'a été altéré par le traitement aux doses de 40 ou 200 mg/kg/j. Aucune différence du poids des fœtus et/ou des placentas n'a été observée entre les groupes d'animaux traités ou témoins.</p> <p>À la dose la plus élevée, les auteurs ont pu observer des atteintes marginales de la morphologie des fœtus, sans être toutefois considérées comme étant un effet tératogène. A cette dose, une augmentation modérée, mais néanmoins significative du nombre total de variations du squelette (côtes surnuméraires et retard d'ossification des sternèbres) et des viscères (dilatations du pelvis rénal et des uretères, p<0,05) a été décrite.</p> <p>Un NOAEL de 200 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et le développement a été déterminé par les auteurs.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Study of the Prenatal Toxicity of dipropylheptylphthalate in Wistar Rats After Oral Administration (Gavage) screening. Unpublished data. Department of Toxicology, BASF AG 1995. In: Substance 53306-54-0_master_bis(2-propylheptyl)phthalate (IUC4 DSN 4). US Consumer Product Safety</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (étude de screening, sur 10 animaux au lieu de 25) <i>Doses</i> : 0, 40, 200 et 1 000 mg/kg/j <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J15 <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : oui <i>Substance</i> : DPHP (pureté : 98,7 %) <i>Méthode OCDE</i> : 414 <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Aucune toxicité maternelle n'a été associée au traitement. De même, aucun effet sur le développement n'a été rapporté, y compris à la plus forte dose testée de 1 000 mg/kg/j.</p> <p>À noter toutefois que des retards d'ossifications des vertèbres thoraciques ont été observés à la dose</p>

Commission (CPSC), 2010 (https://www.cpsc.gov/PageFiles/125825/robustDHP01062010.pdf).	intermédiaire de 200 mg/kg/j. Dans la mesure où aucun effet-dose n'a été associé, ce paramètre n'a pas été retenu comme étant consécutif au traitement. Un NOAEL de 1 000 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et le développement a été déterminé par les auteurs.
--	---

Synthèse des données animales (développement)

Le DPHP entraîne, à des doses toxiques pour les mères, une toxicité embryonnaire (augmentation du taux de résorptions) ainsi que des variations du squelette et des viscères. Les NOAEL pour la toxicité maternelle et le développement sont de 200 mg/kg/j. Il n'est pas tératogène.

Autres données pertinentes

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

Effet perturbateur endocrinien : son administration *in utero* n'influence pas la production fœtale de testostérone (Furr et al, Toxicol. Sciences 140(2), 403–424, 2014). De même, dans l'étude de reproduction sur 2 générations chez le rat (PALATINOL 10-P - Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration *via* the diet. Unpublished report. Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, 2009. In: Substance 53306-54-0_master_bis(2-propylheptyl)phthalate (IUC4 DSN 4). US Consumer Product Safety Commission (CPSC), 2010 (<https://www.cpsc.gov/PageFiles/125825/robustDHP01062010.pdf>)), les auteurs n'ont pas observé chez les petits mâles F1 et F2 d'altération des paramètres du développement postnatal à régulation androgénique (réduction de la distance anogénitale, absence de régression des mamelons) dans les différents groupes traités.

COMMENTAIRES

- Les effets du DPHP sur la reproduction et le développement ne sont pas documentés chez l'Homme.
- Les effets du DPHP ont été étudiés dans le cadre d'une étude réglementaire sur la reproduction sur 2 générations chez le rat (étude non publiée). Les résultats de cette étude, détaillée dans le document du CPSC (2010), mettent clairement en évidence une absence d'effet sur la reproduction (plus forte dose testée de 600 mg/kg/j). A noter, qu'une baisse réversible de la vélocité spermatique, sans autre anomalie spermatique, semble avoir été observée dans une étude sur 90 j chez le rat à la dose de 12 000 ppm soit 1 000 mg/kg/j. Ce résultat, lié selon les auteurs à un mauvais état nutritionnel des animaux, n'a pas été associé à d'autres atteintes spermatiques et n'a par ailleurs pas été confirmé dans l'étude sur 2 générations. L'absence d'effet sur la fertilité observée dans les études réalisées avec le DPHP est en cohérence avec les données obtenues sur le DIDP (analogue structurel).
- Deux études sur le développement prénatal ont été réalisées chez le rat (études non publiées). Seule une des deux études a mis en évidence les effets du DPHP sur l'embryon (augmentation des résorptions), en présence de toxicité maternelle. Les effets sur le fœtus se limitent à la présence de variations du squelette et des viscères à la dose de 1 000 mg/kg/j et en présence de toxicité maternelle. Il est non tératogène. Les effets sur développement dans les études réalisées avec le DPHP sont en cohérence avec les données obtenues sur le DIDP (analogue structurel).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le DPHP a été testé selon une étude sur deux générations de qualité. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. En cas de difficulté à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

Exposition durant la grossesse

Le DPHP a été testé chez le rat dans 1 étude de développement prénatal de qualité. Une toxicité embryonnaire (pertes post-implantatoires, résorptions), une augmentation de l'incidence des variations du squelette et des viscères, en présence d'une toxicité maternelle, ont été mises en évidence dans cette étude. Ces effets sont à considérer comme des preuves limitées d'un effet sur le développement embryonnaire et fœtal. L'exposition au DPHP 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 DPHP. Les contacts cutanés seront également évités.

Exposition durant l'allaitement

Aucune étude n'a été conduite chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Compte tenu de la présence probable du DPHP dans le lait maternel ($\log K_{ow} > 6$) et du doute sur un risque potentiel d'une baisse de croissance pondérale de l'enfant au vu des études réalisées chez l'animal, il est recommandé d'éviter d'exposer au DPHP une femme allaitant. Si une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

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.