

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 175

### Phtalate de diisodécyle

#### Formule

C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>

#### Numéro CAS

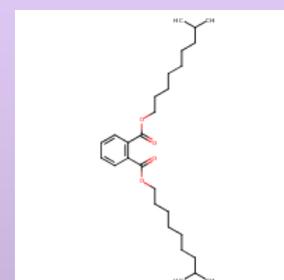
26761-40-0 (1)

68515-49-1(mélange) (2)

#### Famille chimique

Phtalates

#### Formule éclatée (1)



### 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 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet Non tératogène
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : variations squelettiques et viscérales
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de la viabilité et de la croissance pondérale
Allaitement	Pas de donnée disponible	Baisse de la viabilité et de la croissance pondérale

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

#### Synonymes

DIDP (1) (2)

Phtalate de di-"isodécyle" (1) ; Acide benzène-1,2-dicarboxylique, esters de dialkyles ramifiés en C<sub>9-11</sub>, riches en C<sub>10</sub> (2)

#### Names / Synonyms

DIDP, Diisodecyl phthalate (1) ; 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C<sub>9-11</sub>.branched alkyl esters, C<sub>10</sub>-rich (2)

#### FT INRS

N° 246

([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox))

#### Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>  Diisodecyl phthalate. In: HSDB. NLM, 2015 ( <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/">toxnet.nlm.nih.gov/</a> )	<b>Forme</b> : liquide légèrement incolore de consistance huileuse
	<b>Solubilité</b> : pratiquement insoluble dans l'eau ( $2.10^{-7}$ g/L)
	<b>Volatilité</b> : peu volatil (tension de vapeur : $5,1.10^{-8}$ kPa à 25 °C)
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 446,7</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 8,8</math></li> </ul>
	<b>Autre</b> : les préparations commerciales de DIDP constituent un mélange complexe de phtalates de dialkyles (majoritairement des alkyles ramifiés en C <sub>10</sub> ), pouvant varier d'une formulation commerciale à l'autre.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 18,3 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : cutanée et respiratoire, sous forme d'aérosols ou de vapeurs. <b>Métabolisme</b> : Il n'y a pas de donnée chez l'homme. Chez l'animal, le DIDP est efficacement absorbé par les voies digestives (56 % aux doses de 0,1 mg/kg/j), mais limité dans les conditions de saturation (17 % aux doses de 1 000 mg/kg/j). Son absorption par voie cutanée est faible (4 % en 7 jours chez le rat). Elle est estimée à environ 75 % par inhalation chez l'animal, sous forme d'aérosol. Après une absorption par les voies aériennes ou digestives, le DIDP est retrouvé principalement dans le foie et les reins. En revanche, par voie cutanée, il est majoritairement présent dans les muscles et le tissu adipeux. L'absence de DIDP ou de MIDP (phtalate de mono-isodécyle obtenu après dé-estérification du DIDP par les lipases) dans les urines, indique que le métabolisme oxydatif prédomine chez le rat (également vraisemblablement chez l'humain) et conduit à la formation d'acide orthophtalique et du dérivé du monoester oxydé sur la chaîne latérale (comparable au métabolisme du DEHP). Il est à noter que la voie métabolique conduisant à l'acide phtalique est saturable, l'élimination du monester oxydé étant dans ce cas augmentée. Le dérivé monoester oxydé, le MIDP et le DIDP sont retrouvés dans les fèces. Le DIDP est rapidement éliminé et ne s'accumule pas dans l'organisme (moins de 1 % est présent dans les tissus après 72 heures). L'élimination se partage équitablement entre les urines et les fèces. Une excrétion biliaire a également été montrée. Les études chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel.
<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>
	<i>Étude</i> : - <span style="float: right;"><i>Choix de l'effet analysé</i> : -</span> <i>Population</i> : - <span style="float: right;"><i>Puissance</i> : -</span> <i>Groupes de comparaison</i> : - <span style="float: right;"><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -</span> <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -
	<b>Résultats</b>
	-
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Les effets du DIDP sur la reproduction et le développement ne sont pas documentés chez l'humain.	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP. In relation to entry 52 of Annex XVII to Reach Regulation (EC) N° 1907/2006. Final review report. August 2013. European Chemicals Agency (ECHA), 2013 ( <a href="http://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715">http://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715</a> ).	<i>Étude</i> : - <span style="float: right;"><i>Doses</i> : -</span> <i>Voie d'exposition</i> : - <span style="float: right;"><i>Modalité de traitement</i> : -</span> <i>Animal</i> : - <span style="float: right;"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</span> <i>Sexe</i> : - <span style="float: right;"><i>BPL</i> : -</span> <i>Substance</i> : - <span style="float: right;"><i>Méthode OCDE</i> : -</span> <span style="float: right;"><i>Cotation Klimisch</i> : -</span>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p><b>Effets du DIDP sur la fertilité :</b></p> <p><b>Conclusion de l'évaluation des risques de l'Union européenne (2003)</b></p> <p>Dans l'étude sur 2 générations, une baisse du pourcentage moyen de spermatozoïdes normaux a été observée, mais de faible incidence et uniquement au niveau de la génération parentale P1. Chez les petits (F1, F2 et dans le groupe satellite de <i>cross fostering</i>), une baisse du poids des testicules et des cas de cryptorchidisme chez les petits de la génération F2 traitée à la plus forte dose ont été observés, dus vraisemblablement au petit poids corporel, compte tenu qu'aucun dommage histopathologique n'était observé au niveau des testicules des adultes. Il n'y avait aucune modification des indices de reproduction. À partir de ces études, aucune atteinte de la fertilité n'est prévisible.</p> <p>Aucun effet sur la fertilité n'a été observé donc aucune classification n'est nécessaire d'après l'Union Européenne.</p> <p><b>Résumé de la toxicité du DIDP sur la fertilité (2013)</b></p> <p>Les effets sur la fertilité se produisent à des doses plus importantes que celles entraînant des effets sur le développement, avec une dose sans effet adverse (NOAEL) de 427 mg/kg/j (0,8 % dans l'alimentation) établie à partir d'une étude de reproduction sur 2 générations.</p> <p><b>Effets du DIDP sur le développement :</b></p> <p>La diminution de la survie des petits de la génération F2, observée dans les deux études de reproduction sur deux générations, constitue l'effet le plus critique de toxicité sur la reproduction, conduisant à une NOAEL de 33 mg/kg/j. Les études de toxicité sur le développement prénatal ont</p>

permis d'identifier une NOAEL de 40 mg/kg/j basée sur l'observation de variations fœtales. Le DIDP n'a pas montré une activité anti-androgénique importante dans les études disponibles ; il n'a en particulier pas entraîné de diminution de la production de testostérone fœtale et n'a pas altéré l'expression des gènes impliqués dans la masculinisation au cours de la fenêtre critique du développement. Le DIDP semble avoir, au moins en partie, un spectre et/ou un potentiel toxicologique un peu différent de celui des autres phtalates, tels que le DINP, DEHP et DBP.

## Synthèse des données animales

### Fertilité

Le DIDP n'altère pas la fertilité des mâles et des femelles chez le rat (études sur 1 et 2 générations). Il est sans effet sur les organes de la reproduction des mâles et des femelles (rat adulte).

### Développement

Le DIDP n'entraîne pas de toxicité embryonnaire. Il n'est pas tératogène, mais provoque des variations squelettiques et viscérales. Il altère la viabilité périnatale et la croissance pondérale des petits au cours de l'allaitement (NOAEL développement d'environ 40 mg/kg/j).

## Autres données pertinentes

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

**Effet perturbateur endocrinien** : Le DIDP n'agit pas avec les récepteurs œstrogéniques *in vitro*, aussi bien chez l'humain que chez le rongeur, et n'entraîne pas, *in vivo*, d'augmentation du poids de l'utérus et ne donne pas lieu à la kératinisation des cellules épithéliales de la muqueuse vaginale. Dans l'étude sur deux générations, il n'altère pas certains des paramètres du développement post-natal à régulation androgénique (distance anogénitale, régression des mamelons et séparation du prépuce), suggérant une absence d'activité anti-androgénique. Le DIDP a toutefois une faible activité anti-androgénique *in vivo* dans le test d'Hershberger (Lee BM, Koo HJ – Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J Toxicol Environ Health A*. 2007 ; 70 (15-16) : 1365-70), mais il est négatif *in vitro* (Krüger T, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC - Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*. 2008 18 ; 246 (2-3) : 112-23 ; 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. *Toxicology*. 2005 ; 210 (2-3) : 223-33).

Enfin, il a également récemment été montré dans une étude *ex-vivo* chez le rat que l'exposition *in utero* au DIDP (du 14<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation) à des doses de 0, 500, 750, 1 000 ou 1 500 mg/kg/j n'altérerait pas la production testiculaire de testostérone chez le fœtus. Ces auteurs ont également montré que l'exposition au DIDP au cours d'une fenêtre critique du développement n'avait pas ou que très peu d'incidence sur l'expression des gènes impliqués dans la masculinisation (Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Evans N et al. - Genomic biomarkers of phthalate-induced male reproductive developmental toxicity: a targeted RT-PCR array approach for defining relative potency. *Toxicol Sci*, 2012 ; 125 (2) : 544-57).

## COMMENTAIRES

- Les effets du DIDP sur la reproduction et le développement ne sont pas documentés chez l'humain.
- La fertilité a été examinée à partir d'études de toxicité à doses répétées (28 et 90 jours), une étude de reproduction sur 1 génération et deux études sur 2 générations. Les études de reproduction sur 1 et 2 générations n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité chez le rat (jusqu'à 1 %, soit environ 542-1 014 mg/kg/j pour les mâles et 631-1 571 mg/kg/j pour les femelles). Les examens histologiques n'ont mis en évidence aucune altération de l'appareil reproducteur des mâles, aussi bien dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat adulte (28 jours à la dose maximale de 1 287 mg/kg/j), que dans les études sur deux générations (427 à 929 mg/kg/j). Dans son dossier d'évaluation du DIDP, l'ECHA n'a pas requis de classification relative aux effets du DIDP sur la fertilité (août 2013).
- Le DIDP n'est pas tératogène chez le rat et/ou la souris. Les deux études sur le développement réalisées sur des rates exposées entre les 6<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jours de gestation n'ont pas montré d'effet malformatif, mais une augmentation de l'incidence des variations du squelette (côtes surnuméraires cervicales et lombaires) (200, 500 et 1 000 mg/kg/j) et des viscères (200 et 1 000 mg/kg/j), conduisant à une NOAEL développement de 40 ou 100 mg/kg/j selon les auteurs (Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW et al. - Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol.* 1999 ; 13 (2) : 131-36 ; Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R - Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol.* 1997 ; 35 (5) : 501-12). Ces valeurs de NOAEL peuvent être sous-estimées car la période d'exposition ne recouvre pas la période critique de masculinisation (jusqu'à G19). Dans une étude de screening réalisée chez la souris, bien qu'aucune toxicité n'ait été observée à l'issue de la gestation (dose de 950 mg/kg/j), l'absence d'effet demeure incertaine dans la mesure où cette étude a été réalisée à des fins de dépistage.

Deux études sur deux générations ont été réalisées par Exxon Biomedical Sciences (Hushka LJ, Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW et al. - Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol.* 2001 ; 15 (2) : 153-69). Dans la première étude (0 - 0,2 - 0,4 - 0,8 % de DIDP dans l'alimentation), aucune NOAEL développement n'a pu être établie du fait d'une diminution de la survie des petits de la génération F2 à toutes les doses. La LOAEL développement a été estimée à 0,2 % (correspondant respectivement à 131-152 mg/kg/j et 162-319 mg/kg/j chez les mères pendant la gestation et la lactation).

Dans la seconde étude (doses testées plus faibles : 0 - 0,02 - 0,06 - 0,2 - 0,4 % de DIDP dans l'alimentation), une diminution de la survie des petits de la génération F2 a été observée à partir de 0,2 % ; la NOAEL de 0,06 % correspondant à une dose de 33 mg/kg/j a ainsi été établie. Le mode d'action ayant conduit à la baisse de survie des petits entre 1 et 4 jours après la naissance n'est pas connu. Dans cette même étude, une diminution de la croissance pondérale des petits des générations F1 et F2 des groupes exposés à 0,2 %, au moins partiellement attribuée à la lactation (*cross-fostering*), a permis d'estimer des doses sans effet d'environ 38-44 mg/kg/j et 52-114 mg/kg/j respectivement pendant la gestation et la lactation (0,06 %).

L'effet perturbateur endocrinien a largement été étudié, en particulier au cours des dernières années. Il ressort de ces essais, réalisés *in vitro* et/ou *in vivo*, que le DIDP possède peu ou pas d'activité œstrogénique et/ou anti-androgénique (voir autres données pertinentes).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le DIDP a été testé selon des études de qualité sur 1 et 2 générations. Aucun signe 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

Des effets notables sur le développement (baisse de la viabilité et de la croissance pondérale, variations squelettiques et viscérales) ont été mis en évidence dans des études de bonne qualité.

L'exposition au DIDP 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.

On évitera d'exposer la femme enceinte au DIDP. Les contacts cutanés seront également évités.

### Exposition durant l'allaitement

Le DIDP altère la viabilité périnatale et la croissance pondérale des petits au cours de l'allaitement. Par ailleurs, le logK<sub>ow</sub> de 8,8 suggère un passage dans le lait maternel.

On évitera d'exposer la femme allaitant au DIDP.

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. 231-54-2 du Code du travail (CT)). 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. 231-54-6 du CT). 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.