

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 176

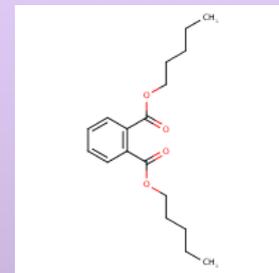
### Phtalate de di-n-pentyle

**Formule**  
C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>

**Numéro CAS**  
131-18-0

**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	Baisse de la fertilité, atrophie testiculaire sévère, atteinte de la spermatogenèse (rat, souris)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité (souris)
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : résorptions
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité fœtale / néonatale, baisse de la production de testostérone fœtale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : mortalité néonatale, diminution de la distance anogénitale, absence de régression des mamelons (effet anti-androgénique)
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

**Synonymes**  
DPeP ; Phtalate de dipentyle

**Names / Synonyms**  
DPP, Di-n-pentyl Phthalate ; Dipentyl phthalate ; 1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-dipentyl ester ; Diamyl Phthalate

**FT INRS**  
Pas de fiche

**Biotox**  
Pas de fiche

[Glossaire](#)

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classée IARC : non évaluée
<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classée
<b>Classification Reproduction</b>	UE : catégorie 1B : peut nuire à la fertilité ; peut nuire au fœtus, H360FD
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP 8h : -

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>  Dipentyl phthalate (DDP). Member state committee. Support Document for identification of dipentyl phthalate (DDP) as a substance of very high concern because of its CMR properties. Adopted on 31 May 2013. Helsinki : ECHA ; 2013 : 12 p.	<b>Forme</b> : liquide huileux, incolore, ayant une faible odeur caractéristique
	<b>Solubilité</b> : très peu soluble dans l'eau (0,8 mg/L à 25 °C), soluble dans la plupart des solvants organiques
	<b>Volatilité</b> : très peu volatil (tension de vapeur : $2,6 \cdot 10^{-5}$ 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 : 306,4</li> <li>● pKa : -</li> <li>● Liaison protéine : -</li> <li>● Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 5,62</math> à 20 °C</li> </ul>
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 12,53 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>  Dipentyl phthalate (DDP). Member state committee. Support Document for identification of dipentyl phthalate (DDP) as a substance of very high concern because of its CMR properties. Adopted on 31 May 2013. Helsinki : ECHA ; 2013 : 12 p.	<b>Voies d'exposition</b> : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs.
	<b>Métabolisme</b> : il n'y a pas de donnée disponible chez l'Homme. Aucune donnée spécifique sur l'absorption du DPeP n'a été identifiée. L'absorption des esters phtaliques dépend du caractère lipophile, du poids moléculaire et du métabolisme de l'espèce considérée. Les examens histologiques réalisés au cours des études de toxicité aiguë semblent indiquer que le DPeP se distribue rapidement dans tout l'organisme. Par voie orale, le DPeP est rapidement hydrolysé en monoester (phtalate de mono-pentyle) par des estérases présentes dans la muqueuse intestinale et les autres tissus. Comme tous les phtalates en général, le monoester peut ensuite être hydrolysé pour former de l'acide phtalique et son alcool correspondant, qui peut à son tour être excrété ou oxydé pour former un aldéhyde, une cétone ou de l'acide carboxylique. Le monoester peut également se conjuguer à l'acide glucuronique. L'élimination du monoester et des métabolites oxydés sous forme conjuguée ou non se fait par les urines et les fèces. Le phtalate de mono(4-hydroxypentyle) urinaire a récemment été identifié comme étant l'un des métabolites le plus représentatif de l'exposition au DPeP chez le rat (Silva MJ, Furr J, Samandar E, Preau JL Jr et al. – Urinary and serum metabolites of di-n-pentyl phthalate in rats. <i>Chemosphere</i> . 2011 ; 82 (3) : 431-36). Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel ne sont pas documentés. Néanmoins, la substance est probablement excrétée par le lait (coefficient de partage n-octanol/eau élevé).
<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> : - <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> : -
	<b>Résultats</b>
	-
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Dipentyl phthalate (DDP). Member state committee. Support Document for identification of dipentyl phthalate (DDP) as a substance of very high concern because of its CMR properties. Adopted on 31 May 2013. Helsinki : ECHA ; 2013 : 12 p.	<i>Étude</i> :  <i>Voie d'exposition</i> : <i>Animal</i> : <i>Sexe</i> : <i>Substance</i> :
	<i>Doses</i> :  <i>Modalité de traitement</i> : <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : <i>BPL</i> : <i>Méthode OCDE</i> : <i>Cotation Klimisch</i> :
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p><b>Résumé des effets du DPeP sur la fertilité :</b></p> <p>Dans une étude sur la reproduction ayant comparé la toxicité de 8 phtalates sur des rats exposés 4 jours par voie orale (2 100 mg/kg/j), le DPeP a entraîné l'atrophie testiculaire la plus sévère, aussi marquée que celles induites par le phtalate de di-n-butyle (DBP) et le phtalate de di-n-hexyle (DHeP) à doses (molaires) égales (Foster et al., 1980). Le DPeP et le DHeP ont, en outre, provoqué une fuite urinaire de zinc et une déplétion en zinc des testicules. Les premiers effets histologiquement observables étaient une atteinte mitochondriale des cellules de Sertoli, des spermatoocytes et des spermatides, suivie d'une vacuolisation des cellules de Sertoli (Foster et al., 1982). Biologiquement, ce traitement a entraîné une diminution des cytochromes P450 au niveau des testicules, et de la stéroïdogénèse dépendante des cytochromes P450 (17<math>\alpha</math>-hydroxylase/17-20 lyase) ; de même, la liaison d'un substrat naturel (progestérone) aux microsomes testiculaires était diminuée. Les auteurs de l'étude ont conclu que les effets observés sur la structure et la fonction des testicules seraient directement liés à l'action du DPeP sur les enzymes du CYT P450 impliqués dans la production d'hormones stéroïdiennes (Foster et al., 1983).</p> <p>L'administration orale d'une dose unique de 2 200 mg/kg de DPeP à des rats prépubères a produit une vacuolisation du réticulum endoplasmique périnucléaire des cellules de Sertoli, dès la 3<sup>ème</sup> heure après la prise. Dès la 6<sup>ème</sup> heure, les lésions du réticulum endoplasmique étaient étendues à tout le cytoplasme et des lésions des spermatoocytes et des spermatides étaient déjà perceptibles. A la 24<sup>ème</sup> heure, les lésions des cellules germinales étaient extensives. La poursuite du traitement pendant 2 à 4 jours a entraîné des lésions de plus en plus marquées de l'épithélium germinal. Les cellules de Sertoli étaient anormales, mais n'avaient pas disparu. Les cellules de Leydig étaient indemnes. Même après 4 jours de traitement, l'arrêt de l'exposition était suivi d'une régénération progressive de l'épithélium germinal (Creasy et al., 1983 ; Creasy et al., 1987 ; Creasy et al., 1988). Une étude ultérieure a</p>

recherché spécifiquement des lésions de cellules de Leydig, après l'administration de 2 000 mg/kg/j, pendant 2 jours, chez le rat ; elle n'en a pas non plus observé (Jones et al., 1993).

Dans une étude chez le rat, les lésions testiculaires produites par l'administration orale de 2 200 mg/kg/j de DPeP, pendant 10 jours étaient beaucoup plus marquées chez les animaux de 4-5 semaines que chez ceux de 15 semaines. Chez des animaux de 10 semaines, l'administration de DPeP (2 200 mg/kg) diminuait la production de fluide et celle de l'*Androgen-binding protein* (ABP) dans les tubes séminifères (Gray et al, 1986). Dans une autre étude, une administration unique de 2 000 mg/kg de DPeP a augmenté la concentration sérique d'ABP pendant 3 semaines, puis sa diminution au-dessus des valeurs observées chez les animaux témoins (Lindström et al, 1988).

Lindstrom et al. (1988) ont également décrit les effets du DPeP sur la fertilité. Des rats Fischer 344 ont reçu par gavage des doses uniques de DPeP de 0, 250, 1 000 ou 2 000 mg/kg de poids corporel. Les mâles traités ont été accouplés avec des femelles non traitées 3, 6 et 10 semaines après l'exposition. Dans le groupe exposé à la plus forte dose, le pourcentage de mâles accouplés avec succès à au moins une femelle était, par rapport au groupe témoin, de 65 % à 3 semaines, 15 % à 6 semaines et 35 % à 10 semaines. Le nombre de fœtus vivants chez les femelles accouplées avec des mâles traités à la plus forte dose était, par rapport au groupe témoin, égal à 35 %, 43 % et 72 %, respectivement 3, 6 et 10 semaines après l'exposition. Les pertes pré-implantatoires chez les femelles et accouplées aux mâles traités à la plus forte dose étaient 3 fois plus importantes que dans le groupe témoin. En revanche, il n'a pas été observé de différence significative du nombre de résorptions ou de fœtus morts (pertes post-implantatoires). Tous les mâles exposés à la plus forte dose ont présenté des lésions testiculaires classiquement observées lors de l'exposition aux phtalates (dégénérescence de plus de 50 % des tubes séminifères, diminution de la densité spermatique épидидymaire, baisse de poids de l'épididyme et des testicules, augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux), ces lésions n'ayant pas ou peu régressé au cours des 30 semaines qui ont suivi. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé aux deux doses de 250 et 1 000 mg/kg.

Les effets du DPeP sur la reproduction ont été étudiés chez la souris par le NTP. Des mâles et des femelles ont reçu des concentrations de 0,5 ; 1,25 ou 2,5 % de DPeP dans l'alimentation (approximativement équivalentes à 760, 2 160 et 4 800 mg/kg/j) 7 jours avant l'accouplement, puis pendant les 98 jours de cohabitation. Des effets sur la fertilité étaient décelables dès la plus faible concentration testée (diminution des nombres de portées par couple et de petits vivants par portée). L'étude de cross fostering montre des effets sur la fertilité des deux sexes. Aux deux plus fortes doses, la fertilité a été totalement inhibée (Heindel et al., 1989 ; NTP, 1985). Aucune altération du cycle œstral et des organes reproducteurs des femelles (poids, histologie) n'a été observée dans cette étude, y compris à la plus forte dose de 4 800 mg/kg/j.

Chez le hamster, l'administration orale de 4 200 mg/kg/j de DPeP, pendant 9 jours, n'a produit que des lésions testiculaires mineures ; elle n'a provoqué ni fuite urinaire de zinc, ni déplétion testiculaire en zinc (Gray et al., 1982).

### Synthèse des données animales (fertilité)

Le DPeP altère la fertilité des mâles (rat et souris), avec des effets sur l'appareil reproducteur à type d'atrophie testiculaire sévère. Chez la souris, il atteint la fertilité des femelles sans effet histologique sur l'appareil reproducteur. Un NOAEL chez le rat mâle a été établi à 1 000 mg/kg/j. Chez la souris, le LOAEL est de 760 mg/kg/j (dans les 2 sexes).

Références bibliographiques	Résumé des effets du DPeP sur le développement
Dipentyl phthalate (DDP). Member state committee. Support Document for identification of dipentyl phthalate (DDP) as a substance of very high concern because of its CMR properties. Adopted on 31 May 2013. Helsinki : ECHA ; 2013 : 12 p.	Des rates ont reçu 500 mg/kg/j de DPeP du 12 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de la gestation. Une diminution significative de la distance anogénitale a été observée chez les fœtus mâles (Liu et al., 2005). Howdeshell et al. (2008) ont comparé les effets de plusieurs phtalates administrés par gavage à des rates, entre les 8 <sup>e</sup> et 18 <sup>e</sup> jour de gestation à des doses de 0, 25, 50, 100, 200, 300, 600 ou 900 mg/kg/j. Un NOAEL de 200 mg/kg/j sur la reproduction et la toxicité maternelle a été déterminé, basé sur les changements significatifs de la croissance pondérale des mères, du nombre de fœtus vivants, et de la mortalité embryonnaire (% résorptions / implantations). La production testiculaire de testostérone par les fœtus mâles a été mesurée au 18 <sup>e</sup> jour de gestation. La dose de DPeP inhibant la production fœtale de testostérone de 50 % (ED50) a été calculée comme étant de 130 mg/kg/j (plus de deux fois plus faible que celle du DEHP, dans la même étude).

### Données animales postérieures au document de synthèse de l'ECHA

Références bibliographiques	Protocole
Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM et al. – A short-term in vivo	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (étude de screening)      <i>Doses</i> : 0, 11, 33, 100 et 300 mg/kg/j (rat) ; 0, 50, 100, 200, 300 et 600 mg/kg/j (souris)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)      <i>Modalité de traitement</i> : -</p>

<p>screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. <i>Toxicol Sci.</i> 2014 ; 140 (2) : 403-24.</p> <p>Hannas BR, Furr J, Lambright CS, Wilson VS et al. – Dipentyl phthalate dosing during sexual differentiation disrupts fetal testis function and postnatal development of the male Sprague-Dawley rat with greater relative potency than other phthalates. <i>Toxicol Sci.</i> 2011 ; 120 (1) : 184-93.</p>	<p><i>Animal</i> : rat et souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : DPeP (pureté &gt; 98 %)</p>	<p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J14 – J18 (rat) ; J13 – J17 (souris)</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>		
<p>Chez le rat, dans le cadre d'une étude de screening, les auteurs ont observé un faible effet du DPeP administré du 14<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation sur la mortalité fœtale.</p> <p>En revanche, une diminution dose dépendante de production fœtale de testostérone a été observée dès 33 mg/kg/j chez le rat. Cet effet a été mis en évidence chez la souris exposée de J13 à J17 à partir de 100 mg/kg/j (moins sensible que le rat). Les analyses statistiques ont également mis en évidence une augmentation de la mortalité fœtale à partir de 100 mg/kg/j (souris plus sensible que le rat).</p> <p>Ces auteurs ont par ailleurs montré une augmentation significative du taux de mortalité des fœtus / petits (nombre d'implantation / nombre de petits viables à 2 jours) dès la plus faible dose testée, dans un schéma expérimental un peu différent du précédent, au cours duquel les rates ont été exposées à 100 et 300 mg/kg/j, du 8<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. Des altérations du développement postnatal ont pu être observées, marquées par une diminution significative de la distance anogénitale des petits mâles des groupes exposés à 100 et 300 mg/kg/j et une absence de régression des mamelons à 300 mg/kg/j.</p>		
<b>Synthèse des données animales (développement)</b>		
<p>Le DPeP est embryolétal, fœtoxique et altère le développement postnatal des petits mâles (mortalité néonatale, diminution de la distance anogénitale, absence de régression des mamelons). Un NOAEL pour le développement a été établi à 11 mg/kg/j chez le rat.</p>		

<p><b>Autres données pertinentes</b></p> <p>Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS et al. – Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. <i>Biol Reprod.</i> 2005 ; 73 (1) : 180-92.</p> <p>Foster P, Thomas LV, Cook MW, Walters DG – Effect of di-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. <i>Toxicol Lett.</i> 1983 ; 15 (2-3) : 265-71.</p>	<p>Les effets mutagènes sur cellules germinales n'ont pas été étudiés <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>.</p> <p>Le DPeP agirait comme un perturbateur endocrinien. Son activité anti-androgénique serait notamment consécutive à une action sur les enzymes du Cytochrome P450 impliqués dans la stéroïdogénèse.</p>
--	--

## COMMENTAIRES

- Les effets du DPeP sur la reproduction et le développement ne sont pas documentés chez l'Homme.
- Chez le rat, les études sur la reproduction ont mis en évidence une baisse de la fertilité mâle à partir de 2 000 mg/kg (dose unique). Chez la souris, le LOAEL est de 760 mg/kg chez le mâle et la femelle. Les troubles de la fertilité des rats mâles semblent résulter d'une toxicité testiculaire élevée, dont la première manifestation est une atteinte des cellules de Sertoli. La toxicité testiculaire du DPeP est plus marquée chez les animaux les plus jeunes. Elle est beaucoup plus faible chez le hamster que chez le rat ou la souris. L'atteinte de la fertilité chez la souris femelle reste inexplicite (en l'absence d'étude mécanistique).
- Les études sur le développement réalisées chez le rat ont mis en évidence une toxicité embryonnaire et fœtale, ainsi qu'une altération de certains des paramètres du développement postnatal à régulation androgénique chez les mâles (réduction de la distance anogénitale, absence de régression des mamelons). Les investigations n'ayant pas été poursuivies au-delà du sevrage, il est impossible de savoir s'il existe des malformations de l'appareil génital à l'âge adulte.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le DPeP a été testé dans des études de bonne qualité chez le rat et la souris. Des signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité ont été détectés dans les deux sexes chez la souris et chez le rat mâle. En Europe, cette substance est par ailleurs classée réglementairement dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison notamment de ses effets sur la fertilité. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au conceptus. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. L'exposition au DPeP 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. En cas d'impossibilité, toutes les mesures doivent être prises pour limiter les expositions notamment cutanée et digestive. Chez l'homme et chez la femme, 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 lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

Le DPeP a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat. Des signaux d'alerte forts ont été détectés (toxicité embryonnaire et fœtale sévère, altération du développement postnatal par effet anti-androgénique). Par ailleurs, le DPeP a été classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison notamment de ses effets sur le développement fœtal. L'exposition professionnelle au DPeP est donc réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est 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

Du fait de la classification du DPeP dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Si une exposition devait se produire, le DPeP étant probablement présent dans le lait (du fait notamment de son coefficient de partage n-octanol/eau élevé), une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées toxiques pour la reproduction humaine), il est donc concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation précise notamment 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.