

FICHE DEMETER

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

N° DEM 005

Phtalate de dibutyle

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 (atteinte testiculaire)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de fertilité (à confirmer)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Diminution de la distance ano-génitale, du volume pénien, de la descente des organes génitaux chez les hommes	Embryotoxicité : embryolétale (pertes post-implantatoires) et tératogène (spina-bifida, encéphalocèle, fente palatine, malformations squelettiques)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : Diminution de la distance ano-génitale, du volume pénien, de la descente des organes génitaux chez les hommes	Fœtotoxicité : retard de croissance
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse du poids de naissance et les mêmes effets que ceux décrits ci-après (lors de l'allaitement)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Atrophie testiculaire sévère (baisse de la fertilité), cryptorchidie, diminution de la distance anogénitale, hypospadias, retard de séparation du prépuce, non régression des tétons (exposition prénatale + lactation)

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

Formule

C₆H₄(COO-C₄H₉)₂

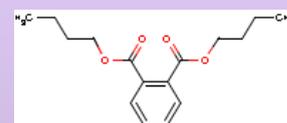
Numéro CAS

84-74-2

Famille chimique

Esters phtaliques

Formule éclatée



Synonymes

Phtalate de di-n-butyle ; DBP

Names / Synonyms

Dibutyl phthalate ; DBP

FT INRS

N° 98

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP août 2001).
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP août 2001). IARC : non classé. EPA : groupe D (ne peut être classé comme cancérogène chez l'homme ; 1988).
Classification Reproduction	UE : 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) et cat. 3 : substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine (phrase de risque R62 : risque possible d'altération de la fertilité) (ATP août 2001) (Cat. 1B développement et 2 fertilité – phrases de risque H 360 et 361 CLP)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 0,44 ppm (5 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore de consistance huileuse.
	Solubilité : très peu soluble dans l'eau (10,1 mg/L), soluble dans les solvants organiques.
	Volatilité : peu volatil (tension de vapeur de $4,67 \times 10^{-3}$ Pa à 25 °C).
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 11,38 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs, cutanée, digestive.
	<p>Métabolisme : l'absorption est rapide et efficace par voie orale aussi bien chez l'animal que chez l'homme : plus de 90 % de la dose administrée sont retrouvés après 24 à 48 heures dans les urines chez l'animal. Par voie cutanée, l'absorption moins efficace est plus lente chez l'homme (2,40 µg/cm²/heure) que chez le rat (93,35 µg/cm²/heure) : 60 % de la dose absorbée sont retrouvés dans les urines après 7 jours. L'absorption par inhalation n'est pas documentée.</p> <p>Après administration par voie orale chez l'animal, il est absorbé au niveau gastro-intestinal sous la forme de phtalate de monobutyle, puis éliminé directement par voie urinaire ou sous la forme de glucuro-conjugés.</p> <p>Après inhalation, il se retrouve présent dans l'encéphale.</p> <p>Le passage placentaire du phtalate de dibutyle et de ses métabolites a été démontré chez l'animal.</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

<p>Principales données humaines</p> <p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report : Dibutyl Phthalate. EUR 19840 EN. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2003 (with addendum 2004) : 165 p.</p>	<p>Une étude épidémiologique, ayant mis en avant un effet possible sur la reproduction des femmes exposées professionnellement au DBP est jugée inadéquate pour permettre d'évaluer cet effet chez l'être humain en milieu professionnel (Aldyeva MV et al., 1975 cité dans l'évaluation du risque européenne 2003 (with addendum 2004).</p> <p>Swan (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) a suivi une population de 346 femmes enceintes. Parmi elles, 85 ont subi des dosages de métabolites urinaires des phtalates. Les distances anogénitales de 134 garçons ont été mesurées, pour 85 d'entre eux des dosages des métabolites précités ont été réalisés chez les mères. L'index anogénital (construit en fonction du poids et de l'âge) s'est avéré corrélé négativement et significativement avec quatre des neuf métabolites dosés. Le degré de descente testiculaire est également proportionnel à la distance anogénitale, de même que le volume pénien. À noter cependant, que les prélèvements urinaires ont été réalisés en moyenne au cours de la 28^{ème} 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.</p> <p>Dans une récente étude transversale (également postérieure à l'évaluation des risques), les auteurs ont comparé les taux sanguins et urinaires de LH, FSH, Testostérone libre et d'œstradiol de deux groupes de salariés : le premier groupe était constitué de 74 hommes employés dans la fabrication de revêtements en polychlorure de vinyle et exposés au DBP et au DEHP, le second, de 63 hommes employés dans une société de construction appariés pour l'âge et les habitudes tabagiques (groupe témoin) (Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S et al. - Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. <i>Environ Health Perspect.</i> 2006 ; 114 (11) : 1643-48). Les salariés exposés au polychlorure de vinyle ont présenté des taux urinaires significativement plus élevés ($p < 0,001$) de phtalate de monobutyle (644,3 versus 129,6 $\mu\text{g/g}$ créatinine) et de DEHP (565,7 versus 5,7 $\mu\text{g/g}$ créatinine) que ceux du groupe témoin. Les auteurs ont par ailleurs mis en évidence une baisse du taux de testostérone libre sérique chez les personnes exposées (8,4 versus 9,7 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, $p = 0,019$), significativement inversement corrélée par régression linéaire à l'augmentation des phtalates totaux ($r = -0,26$, $p = 0,002$). Un biais dans le mode de prélèvement (1 seul prélèvement sanguin et urinaire) est évoqué par les auteurs, en raison des fortes fluctuations des taux hormonaux et des temps de demi-vies des phtalates relativement rapides.</p>
---	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report. Dibutyl Phthalate. EUR 19840 EN. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2003 (with addendum 2004) : 165 p.</p>	<p>Effets sur la reproduction</p> <p>Dans une étude sur une génération chez la souris, la fertilité des mâles n'a pas semblé être affectée à la plus forte dose testée de 1 % via l'alimentation (correspondant à 1 410 mg/kg/j), alors que la fertilité a clairement été altérée à cette même dose chez les femelles. Des effets embryotoxiques ont également été décrits dans le groupe exposé à 1 %. Chez la souris, une valeur de DSENO de 0,3 % via l'alimentation correspondant à un apport de 420 mg/kg/j a été déterminée sur la base des effets sur la fertilité maternelle et des effets embryotoxiques.</p> <p>Concernant les études sur la reproduction réalisées chez le rat, une valeur de DSENO de 50 mg/kg/j a été établie à partir des effets embryotoxiques observés dans une étude sur une génération où seules les femelles ont été exposées. Un protocole similaire, où seuls les mâles étaient exposés, a conduit à une valeur de DSENO de 500 mg/kg/j.</p> <p>Cependant dans une étude de reproduction sur deux générations chez le rat, réalisée selon un protocole d'exposition en continu des mâles et des femelles, la plus faible dose de l'étude de 0,1 % (soit 52 mg/kg/j pour les mâles et 80 mg/kg/j pour les femelles) est apparue être la valeur de DMENO déterminée à partir des effets embryotoxiques (NTP, 1995 ; Wine et al., 1997). Il a été mentionné que la DMENO a pu être définie à partir d'une étude plus complète incluant des analyses supplémentaires (examen du sperme, caractérisation du cycle œstrogénique et examen anatomo-pathologique des testicules), absentes de l'étude ayant conduit à la DSENO de 50 mg/kg/j. Le protocole de cette étude a par ailleurs permis d'identifier l'activité de ce composé sur le système endocrinien.</p> <p>En conclusion, des effets sur le poids des nouveau-nés et sur le nombre de petits vivants par portée ont</p>

été observés, en absence de toxicité maternelle, à la plus faible dose de 52 mg/kg/j au cours d'une étude de reproduction sur 2 générations, avec un protocole d'exposition en continue. D'autres études de reproduction ont montré une atteinte de la fertilité et des effets embryotoxiques à des doses orales supérieures à 250 mg/kg/j.

Il n'existe pas d'étude de reproduction ou de fertilité validée pour des expositions par voie cutanée ou par inhalation au DBP.

Effets sur le développement

Plusieurs études sur le développement ont été réalisées aussi bien chez le rat que la souris. L'application ou non de protocoles standardisés ou des BPL n'a pas pu être clairement identifiée dans la plupart d'entre elles. Des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés.

Chez la souris, la DSENO par voie orale est de 100 mg/kg/j établie à partir des effets sur la toxicité maternelle, embryotoxique et tératogène. Dans une seconde étude de toxicité par voie orale chez la souris, l'exposition à 0,2 % (soit 350 mg/kg/j) a été déterminée comme étant la DSENO relative à l'embryotoxicité ; les auteurs de cette même étude mentionnent une DSENO de 660 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et les effets tératogènes. Dans cette étude, les effets tératogènes mis en évidence dans le groupe d'animaux exposés *in utero* à 1 % (2 100 mg/kg/j) en présence d'une toxicité maternelle ne sont pas très évidents. Cependant, cette seconde étude présente des limites dans l'interprétation des résultats, liées au nombre d'animaux et à la description des effets.

Chez le rat, plusieurs études récentes sur le développement ont mentionné chez les nouveau-nés exposés par l'intermédiaire de leur mère soit uniquement pendant la gestation, ou à la fois au cours de la gestation et la lactation, un retard de séparation du prépuce et des malformations importantes de l'appareil reproducteur mâle (interne et externe) pour des doses orales \geq 250 mg/kg/j. Une toxicité maternelle a été observée à partir de doses orales supérieures à 500 mg/kg/j. Des cas sporadiques de malformation du tractus génital ont été observés chez les jeunes femelles à la naissance pour des expositions *in utero* supérieures à 250 mg/kg/j. L'âge de l'ouverture vaginale et la périodicité des cycles œstraux n'ont pas été modifiés.

À la dose orale de 100 mg/kg/j, les études sur le développement mentionnent uniquement des retards de séparation du prépuce et une non régression des tétons sur la progéniture mâle. Les résultats de cette étude donnent des indications sur une éventuelle activité anti-androgénique du DBP, plutôt que sur une activité œstrogénique. Une DSENO n'a pu être dérivée à partir des études de développement chez le rat.

On ne dispose d'aucune étude sur le développement pour des expositions par voie cutanée ou par inhalation.

Étude postérieure à l'évaluation du risque

Références bibliographiques	Protocole	
Dibutyl phthalate (CAS N° 84-74-2): Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. NTP Report # RACB97003. National Toxicology Program, 2002 (http://ntp.niehs.nih.gov/).	<i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations <i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation) <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : EGPhE	<i>Doses</i> : 1 (témoin), 4, 10, 30, 100, 1000 et 10 000 ppm (soit 0,0004 ; 0,001 ; 0,003; 0,01; 0,1 et 1 %). <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue + lactation <i>BPL</i> : nd (guide EPA) <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur la croissance pondérale, la consommation de nourriture, l'observation clinique et la mortalité tout au long de la cohabitation des animaux des générations F0 et F1, ou au cours des croisements entre animaux exposés (10 000 ppm) et non exposés (sexe opposé). Les rares cas de mortalité observés au cours des périodes de cohabitations des animaux F0 ou F1 n'ont pas été liés au traitement. Aucun cas de mortalité n'a été décrit au cours de la croissance des animaux et lors des croisements entre animaux exposés et non exposés.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'effet déterminant sur les petits des générations F0 et F1. Une diminution significative de la distance anogénitale des petits mâles F1a (15 %) au 1^{er} jour post-natal a été observée dans le groupe exposé à la plus forte dose de 10 000 ppm, alors que la diminution n'était que de 10 % (non significative) chez les petits mâles F1b exposés à la même dose. Après la cohabitation des animaux F1 exposés à 10 000 ppm, une baisse significative de la distance anogénitale des petits F2a, F2b et F2c comprise entre 13 et 15 % a de nouveau été observée. De même la cohabitation entre les mâles non exposés et les femelles exposées à (10 000 ppm) a donné naissance à des petits mâles dont la distance anogénitale était en moyenne inférieure de 14 % (baisse significative) par rapport à celle des animaux non exposés. Les données relatives au développement sexuel des mâles mettent également en</p>	

	<p>évidence chez les petits F1b exposés à la plus forte dose un retard significatif de la séparation du prépuce (45,58 versus 43,6 chez les témoins), de même qu'un retard de la descente des testicules (26,54 versus 23,77 jours chez les témoins).</p> <p>Les examens des différents organes des animaux F0 et F1 à l'âge adulte n'ont révélé aucune altération du poids, aucune anomalie macroscopique ou microscopique, en dehors toutefois d'une atrophie des tubes séminifères des mâles F1 exposés à la plus forte dose de 10 000 ppm (1 %). À noter que la qualité du sperme n'a pas été modifiée par le traitement au DBP chez les mâles F0 et F1.</p> <p>Les résultats de cette étude montrent qu'aux doses testées le DBP ne présente pas une toxicité générale, mais à une action ciblée sur le développement et la reproduction des mâles à partir des concentrations supérieures ou égales à 10 000 ppm (1 %). Les effets se traduisent par une diminution de la distance anogénitale des petits des générations F1 et F2, ainsi que par un retard de la séparation du prépuce et de la descente des testicules, et enfin par une atrophie des tubes séminifères à la plus forte dose chez les animaux F1.</p> <p><i>Remarque</i> : dans cette étude, les effets sur l'appareil reproducteur des mâles ont été observés uniquement à la plus forte dose de 10 000 ppm soit 1 %. Ces résultats contredisent au moins en partie ceux d'une précédente étude (reproduction sur deux générations chez le rat), également réalisée par le NTP, qui avait défini la plus faible dose testée de 0,1 % comme étant la DMENO sur le développement (toxicité embryonnaire).</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N et al. - Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through gestation. <i>Toxicology</i>. 2004 ; 203 (1-3) : 221-38.</p>	<p><i>Étude</i> : développement postnatal</p> <p><i>Doses</i> : 0, 20, 200, 2 000, 10 000 ppm (soit 0,002; 0,02, 0,2 et 1 %)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : du 15^{ème} jour de la gestation au 21^{ème} jour post-natal</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DBP</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>L'exposition <i>in utero</i> s'est poursuivie après la naissance par une exposition via le lait maternel (fin de la lactation 21 jours après la mise-bas).</p> <p>Des lésions ont pu être observées sur les animaux des deux sexes dès la plus faible dose d'exposition : réduction des spermatoocytes testiculaires, changements au niveau des glandes mammaires au niveau des deux sexes (dégénérescence vacuolaire chez le mâle, hypoplasie des bourgeons alvéolaires chez les femelles).</p> <p>La DMENO est de 20 ppm (soit 0,002 %).</p>

Autres données pertinentes	<p>La faible activité œstrogénique du DBP observée <i>in vitro</i>, n'a pas été confirmée <i>in vivo</i>.</p> <p>Les effets mutagènes sur les cellules germinales n'ont pas été étudiés <i>in vivo</i>.</p>
-----------------------------------	---

COMMENTAIRES

- Le DBP et ses métabolites franchissent la barrière placentaire chez l'animal : le phtalate de monobutyle se retrouve principalement au niveau du plasma de la mère, du placenta et de l'embryon.
- L'appareil reproducteur mâle représente l'organe cible principal de la toxicité du DBP chez l'animal, particulièrement sensible au cours du développement.
- L'Union européenne fait remarquer dans son dossier sur l'évaluation des risques, que la VME actuelle de 5 mg/m³ ne tient pas compte des effets sur l'appareil reproducteur qui se trouve pourtant être l'organe cible de la toxicité du DBP. L'Union européenne, malgré l'absence de DSENO relative aux effets sur la reproduction, recommande néanmoins de réexaminer la VME en tenant compte des dernières données toxicologiques.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le phtalate de dibutyle a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité. Une atteinte à la fertilité a été détectée dans les deux sexes. Il s'agit d'un signal d'alerte fort.

Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la VLEP. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. 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 phtalate de dibutyle a été classé par l'Union européenne dans la catégorie 2 des substances toxiques pour le développement : « substance causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine » (Cat. 1B CLP). Des effets embryotoxiques et malformatifs sur l'appareil reproducteur mâle ont été observés suite à une exposition *in utero*, chez l'homme et chez l'animal.

L'exposition des femmes enceintes à ce produit est donc réglementairement interdite. 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.

Les risques d'exposition accidentelle doivent être pris en compte. Les contacts cutanés seront également évités.

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, de même que la VTR fixée par l'Anses pour le développement (2 µg/kg/j). 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). Si malgré tout une exposition devait se produire, le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière. Une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition. 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^{er} 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 de 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 1) Phtalate de dibutyle (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Etiquetage	22/03/2000 (L001)
ECB	2004
CERHR	10/2000
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio Toxline Medline	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.