

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 179

### Di-n-hexylphthalate

#### 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 et toxicité testiculaire
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétal et tératogène (malformation des yeux, du squelette, fentes palatines)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard de croissance et baisse de croissance pondérale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : diminution de la distance anogénitale, retard de descente des testicules et hypospadias, lésions testiculaires irréversibles
Allaitement	Pas de donnée disponible	Diminution de la distance anogénitale, non régression des mamelons (exposition prénatale + lactation)

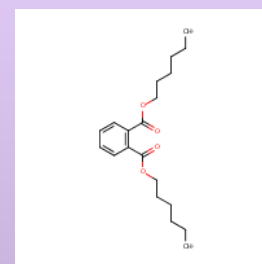
**Légende**  Pas d'effet  Pas d'évaluation possible  Preuves limitées d'un effet  Preuves suffisantes d'un effet

**Formule**  
C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>

**Numéro CAS**  
84-75-3

**Famille chimique**  
Phthalates

**Formule élatée**



**Synonymes**  
DnHP

**Names / Synonyms**  
1,2-Benzenedicarboxylic acid, dihexyl ester ; 1,2-Benzenedioic acid dihexyl ester ; Bis(n-hexyl) phthalate

**FT INRS**  
Pas de fiche

**Biotox**  
Pas de fiche

[Glossaire](#)

#### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classée
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classée IARC : non évaluée
<b>Classification Reproduction</b>	UE : toxique pour la reproduction catégorie 1B, H360FD
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP 8h : -

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide huileux, incolore ayant une faible odeur caractéristique
	<b>Solubilité</b> : très peu soluble dans l'eau (0,05 mg/L), soluble dans la plupart des solvants
	<b>Volatilité</b> : très peu volatil (tension de vapeur : $6,67 \cdot 10^{-7}$ 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 : 334,46</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 6,30</math></li> </ul>
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 13,7 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'exposition</b> : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs
	<p><b>Métabolisme</b> : les seules données disponibles mentionnent une absorption de 18 % par voie cutanée chez le rat.</p> <p>Il est probable que le DnHP, comme les autres phtalates, soit rapidement converti en monohexylphtalate (MnHP) et n-hexanol. Après une absorption cutanée, il se distribue dans tout l'organisme, puis il est majoritairement éliminé par les urines dans les premières 24 heures. Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.</p>
<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

### Principales données humaines

Références bibliographiques	Protocole
	<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> : - <i>Répondants (%)</i> : - <span style="float: right;"><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -</span> <i>Mesure des expositions</i> : -
	Résultats
	-
Synthèse des données humaines	
Les effets de l'exposition au DnHP sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.	

### Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole
Di-n-hexyl phthalate (DnHP). Opinions of the Committee for Risk Assessment on proposals for harmonized classification and labeling. ECHA, 2011 ( <a href="http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dihexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecnumber=201-559-5&amp;search_criteria=Dihexyl%20phthalate">http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dihexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecnumber=201-559-5&amp;search_criteria=Dihexyl%20phthalate</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>
	Description des principaux effets observés
	<b>Effets du DnHP sur la fertilité :</b> Concernant les effets du DnHP sur la fertilité, une diminution dose-dépendante du nombre de couples pouvant donner une portée (fertilité de 100-74-5 et 0 % chez les couples respectivement exposés à 0 - (380-430) – (800-800) – (1670-1870) mg/kg/j pendant les 7 jours et les 98 jours ayant précédés la cohabitation), ainsi que du nombre de petits/portée et du nombre de petits vivants a été observée dans le cadre d'une étude d'exposition en continu chez la souris (Lamb et al., 1987). Ces effets ont été observés à partir de 430 mg/kg/j, dose dénuée de toxicité parentale. Seuls les animaux du groupe témoin et ceux exposés à la plus forte dose ont été autopsiés. Chez les femelles, aucune lésion histologique des organes de la reproduction n'a été observée, alors que les mâles traités à la plus forte dose (1 670-1 870 mg/kg/j) ont présenté de sévères effets testiculaires concernant à la fois le poids, la mobilité et la concentration des spermatozoïdes épидидymaires et l'atrophie des tubes séminifères, fournissant une base solide pour expliquer la diminution des indices d'accouplements dans l'étude chez la souris. Il n'y avait aucun petit vivant dans le groupe traité à la plus forte dose, une portée avec 4 petits à la dose intermédiaire, et à la dose la plus faible une réduction significative du nombre de portées par paire (3,4 <i>versus</i> 4,9) et du nombre de petits vivants par portée (3,4 <i>versus</i> 12,3). L'indice d'accouplement dans les essais d'accouplements croisés ( <i>crossover mating trials</i> ) a montré que les femelles étaient fécondes et que la capacité d'accouplement était réduite dans le groupe des mâles traités. Des effets systémiques tels qu'une diminution du poids corporel moyen (6-10 %), une augmentation du poids du foie (32-34 %), et une baisse du poids des reins (6-9 %) ont été observés dans les 2 sexes à la plus forte dose, mais les effets sur la reproduction sont survenus aussi aux doses intermédiaire et basse. La toxicité testiculaire a également été observée sur des rats adultes exposés pendant la gestation. Une sévère dégénérescence et une atrophie totale des tubes séminifères ont été observées chez 25 % des mâles exposés à 250 mg/kg/j (Saillenfait et al., 2009b), associées à une oligospermie et azoospermie au niveau des épидидymes correspondants. Certains cas (6 %) ont été consécutifs à une absence de descente des testicules. La toxicité testiculaire aurait probablement entraîné une baisse de la fertilité, mais la virilité des mâles n'a pas été testée dans une étude sur 2 générations.

## Synthèse des données animales (fertilité)

Le DnHP entraîne une diminution de la fertilité des souris mâles et femelles. Il entraîne une toxicité testiculaire marquée chez les souris et les rats mâles adultes (réduction de la spermatogénèse et lésions histologiques).

Références bibliographiques	Protocole
Di-n-hexyl phthalate (DnHP). Opinion of the Committee for Risk Assessment on proposals for harmonized classification and labeling. ECHA, 2011 ( <a href="http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dihexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecnumber=201-559-5&amp;search_criteria=Dihexyl%20phthalate">http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dihexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecnumber=201-559-5&amp;search_criteria=Dihexyl%20phthalate</a> ).	<p><i>Étude</i> : -</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : -</p> <p><i>Substance</i> : -</p> <p><i>Doses</i> :</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : -</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : -</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : -</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p><b>Effets du DnHP sur le développement :</b></p> <p>La toxicité du DnHP sur le développement a été démontrée chez le rat, marquée par une mortalité embryonnaire observée à 750 mg/kg/j (exposition du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de gestation) avec une forte incidence de pertes post-implantatoires (Saillenfait et al., 2009a) et à 625 mg/kg/j au cours de l'étude préliminaire réalisée par la même équipe (exposition du 12<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de gestation) (Saillenfait et al., 2009b). Le DnHP a également entraîné une diminution du nombre de petits vivants par portée à la dose de 370-430 mg/kg/j observée au cours d'une étude d'exposition en continu chez la souris (Lamb et al., 1987).</p> <p>Des effets sur le développement ont été observés selon une relation effet-dose, tels que des retards d'ossification et une augmentation de l'incidence du nombre de variations squelettiques (ex. : côtes lombaires surnuméraires) à partir de 250 mg/kg/j, ainsi qu'à 500 et 700 mg/kg/j des malformations (des yeux, du squelette et fentes palatines) et une réduction significative du poids des fœtus (Saillenfait, Galissot, Sabaté 2009). Ces effets ont été observés en absence de toxicité maternelle. Le DnHP a également entraîné une diminution significative, dose-dépendante, de la distance anogénitale des fœtus mâles et une augmentation de l'incidence d'aréoles mammaires ou de mamelons à toutes les doses testées (Saillenfait et al., 2009a ; Saillenfait et al., 2009b) ; ainsi qu'aux doses de 500 et 750 mg/kg/j, une augmentation de l'incidence des mâles avec une absence de descente des testicules. Les malformations de l'appareil reproducteur des mâles sont restées visibles à l'âge adulte et étaient accompagnées de lésions histologiques de l'épididyme et des testicules. L'exposition prénatale au DnHP entraîne donc des effets irréversibles et dose-dépendant du développement de l'appareil reproducteur chez le mâle (Saillenfait et al., 2009a ; Saillenfait et al., 2009b). Ces observations sont cohérentes avec les effets sur la fertilité des mâles observés à partir des études sur la reproduction, considérant que le développement <i>in utero</i> est une fenêtre sensible de l'exposition pour l'appareil reproducteur des mâles et que les cellules de Sertoli sont la cible privilégiée du DnHP (Foster et al., 2001 ; Gray et Gangolli, 1986).</p>

## Données postérieures au document de synthèse

Références bibliographiques	Protocole
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. <i>Toxicol Sci.</i> 2012 ; 125 (2) : 544-57.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : DnHP</p> <p><i>Doses</i> : 0, 100, 300, 600 et 900 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J14-J18</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les 5 jours de traitement ont été sans effet sur la croissance pondérale des mères ou la mortalité fœtale.</p> <p>Les auteurs ont pu observer une diminution dose-dépendante de la production <i>ex-vivo</i> de testostérone fœtale des petits mâles, y compris à la plus faible dose testée de 100 mg/kg/j. La dose de DnHP inhibant la production fœtale de testostérone de 50 % (ED<sub>50</sub>) a été calculée comme étant de 75 mg/kg/j.</p> <p>L'expression de nombreux gènes (Star, Cyp11a1, Hsd3b, Cyp17a1, Ins13, Scarb1, Cyp11b1) impliqués dans le transport et la synthèse des hormones stéroïdiennes a également diminué, selon une relation dose-dépendante, dès la plus faible dose testée de 100 mg/kg/j.</p>

Références bibliographiques	Protocole
Saillenfait AM, Sabaté JP, Robert A, Rouiller-Fabre V et al. – Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone production in fetal rat testis after exposure to di-n-hexyl phthalate. <i>J Appl Toxicol.</i> 2013 ; 33 (9) : 1027-35.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 0, 5, 20, 50, 100, 125, 250, 500 et 625 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J12-J19</p> <p><i>Animal</i> : rat  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> <p><i>Sexe</i> : femelle  <i>Substance</i> : DnHP (pureté ≥ 98 %)</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Une diminution dose-dépendante de la production <i>ex-vivo</i> à J19 de testostérone fœtale des petits mâles a été observée aux doses ≥ de 20 mg/kg/j, respectivement de 17 %, 67 % et 76 % aux doses de 20, 125 et 205 mg/kg/j. La dose de DnHP inhibant la production fœtale de testostérone de 50 % (ED<sub>50</sub>) a été calculée comme étant de 67 mg/kg/j. Des lésions histologiques touchant principalement les cellules de Leydig (agrégats) ont également été observées chez tous les mâles traités <i>in utero</i>, de même qu'une atrophie testiculaire.</p> <p>Les auteurs ont également observé dans les testicules une diminution dose-dépendante de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le transport du cholestérol et de la biosynthèse des hormones stéroïdes (SR-B1, StAR, P450scc, 3βHSD et P450c17). La dose de 5 mg/kg/j a été retenue comme étant sans effet adverse (NOAEL) sur l'expression de ces gènes.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Aydoğan Ahabab M, Barlas N – Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate on fetal testicular development in rats. <i>Toxicol Lett.</i> 2015 ; 233 (2) : 125-37.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 0, 20, 100 et 500 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J19</p> <p><i>Animal</i> : rat  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> <p><i>Sexe</i> : femelle  <i>Substance</i> : DnHP</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Le poids des mâles a significativement diminué dans les groupes exposés à 20 et 100 mg/kg/j, ainsi que la distance anogénitale des mâles dans tous les groupes traités.</p> <p>Les dosages hormonaux ont permis d'observer, dans tous les groupes traités, une diminution de la production de testostérone et de l'hormone antimüllérienne (AMH), ainsi qu'une augmentation de l'inhibine B et de la FSH (20 et 500 mg/kg/j uniquement).</p> <p>Les analyses immuno-histologiques ont confirmé une diminution significative de l'expression de certains gènes impliqués dans la stéroïdogénèse. LOAEL de 20 mg/kg/j.</p>
<b>Synthèse des données animales (développement)</b>	
Le DnHP est embryolétal, fœtotoxique et tératogène. Il atteint le développement de l'appareil reproducteur des mâles par un mode d'action de type anti-androgénique.	

Autres données pertinentes
<p>Le test des comètes est positif sur cellules germinales chez le rat mâle adulte exposé <i>in utero</i> à des doses de 100 et 500 mg/kg/j, du 8<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation (Ahabab MA, Ündeğer Ü, Barlas N, Başaran N - In utero exposure to dicyclohexyl and di-n-hexyl phthalate possess genotoxic effects on testicular cells of male rats after birth in the comet and TUNEL assays. <i>Hum Exp Toxicol.</i> 2014 ; 33 (3) : 230-39).</p> <p>Les résultats sont négatifs au test utéro-trophique (peu ou pas d'activité œstrogénique) et au test d'Hershberger ; activité anti-androgénique <i>in vitro</i>.</p>

## COMMENTAIRES

- Chez l'humain, les effets du DnHP sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Dans une étude sur une génération chez la souris, l'administration de DnHP dans la nourriture à des doses supérieures ou égales à une dose estimée à 380-430 mg/kg/j a entraîné une diminution de la fertilité des parents (les deux sexes sont affectés) et de la survie des descendants. Dans cette étude, une toxicité testiculaire a clairement été identifiée chez la souris. Chez le rat, des effets sur les testicules ont également été observés après une exposition de 4 jours par gavage (Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD - Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980 ; 54 (3) : 392-98). Bien que l'unique dose testée soit particulièrement élevée (2 400 mg/kg/j), ces résultats contribuent à montrer que le testicule de rat est sensible aux effets du DnHP. L'atteinte spécifique du DnHP sur l'appareil reproducteur des mâles est confortée par les études *in vitro* qui ont permis d'identifier les cellules de Sertoli comme étant les cellules cibles de la toxicité du DnHP et par le fait que l'exposition prénatale entraîne des effets irréversibles et dose-dépendant sur le développement de l'appareil reproducteur du rat mâle (Saillenfait et al., 2009a,b).
- Les études sur le développement ont montré que le DnHP administré par voie orale à des femelles gestantes entraînait des effets embryolétaux et tératogènes chez le rat. Il affecte également le développement de l'appareil reproducteur et de la maturation sexuelle des mâles : les petits ont présenté des malformations (hypospadias, ectopie testiculaire), des modifications histologiques des organes sexuels et des altérations de certains paramètres du développement post-natal à régulation androgénique (réduction de la distance anogénitale (DAG), retard de descente des testicules). Ces effets sont observés à partir de 125 mg/kg/j (DAG). De récents travaux chez le rat, Hannas (2012) et Saillenfait (2013), ont montré que l'exposition au DnHP au cours de la vie fœtale entraînait une diminution dose-dépendante de la production fœtale de testostérone à des doses respectives de 100 à 900 mg/kg/j, du 14<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation et de 5 à 625 mg/kg/j du 12<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation. Une troisième équipe a par ailleurs confirmé ces résultats à partir d'une dose de 20 mg/kg/j (LOAEL) administrée entre les 6<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> jours de gestation. (Aydoğan Ahabab et al., 2015). Des approches mécanistiques impliquant des altérations de la synthèse de l'inhibine et de l'hormone antimüllérienne par les cellules de Sertoli demandent à être confirmées.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le DnHP a été testé dans des études de bonne qualité dans plusieurs espèces. Des signaux d'alerte forts d'atteinte de la fertilité ont été détectés dans les deux sexes ainsi que des atteintes testiculaires.

Par ailleurs, il est classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, notamment en raison d'effets sur la fertilité. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. L'exposition au DnHP 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. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas d'effets signalés, 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 DnHP a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat. Des signaux d'alerte ont été détectés : embryolétalité, malformations squelettique et oculaire, fœtotoxicité, atteinte

de l'appareil reproducteur des mâles de type anti-androgénique.

Par ailleurs, le DnHP a été classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison notamment d'effets sur le développement fœtal. L'exposition professionnelle au DnHP 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 DnHP 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 DnHP 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 le décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Rép 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 cancérogènes, 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 cancérogène, 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.