

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 182

### Phtalate de dicyclohexyle

#### 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 : résorptions embryonnaires
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
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : atrophie testiculaire, altération de la prostate (poids et histologie), diminution de la distance anogénitale, retard de séparation du prépuce, non régression des mamelons chez les mâles, hypospadias
Allaitement	Pas de donnée disponible	Effets identiques à ceux mentionnés ci-dessus (exposition prénatale + lactation)

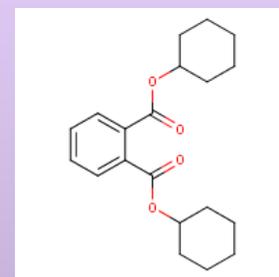
**Légende**  Pas d'effet  Pas d'évaluation possible  Preuves limitées d'un effet  Preuves suffisantes d'un effet

**Formule**  
C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>

**Numéro CAS**  
84-61-7

**Famille chimique**  
Phtalates

**Formule éclatée**



**Synonymes**  
DCHP

**Names / Synonyms**  
*Dicyclohexyl phthalate ; DCHP ; 1,2-benzenedicarboxylic acid, 1,2-dicyclohexyl ester*

**FT INRS**  
Pas de fiche

**Biotox**  
Pas de fiche

[Glossaire](#)

#### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non évaluée
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non évaluée IARC : non évaluée
<b>Classification Reproduction</b>	UE : proposition classification toxique pour la reproduction catégorie 1B, H360D
<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 (1 mg/L), soluble dans la plupart des solvants organiques
	<b>Volatilité</b> : très peu volatil (tension de vapeur : 0,02 Pa 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 : 330,42</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 4,82</math> (25 °C)</li> </ul>
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 13,5 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs
	<p><b>Métabolisme</b> : aucune donnée sur la cinétique d'absorption ou d'élimination du DCHP n'a été identifiée aussi bien chez l'animal que chez l'humain.</p> <p>Les seules informations disponibles, obtenues à partir de tests <i>in vitro</i>, montrent que le phtalate de dicyclohexyle est lentement hydrolysé par le foie et les intestins (muqueuse et contenu) en phtalate de monocyclohexyle (MCHP), dans plusieurs espèces, y compris chez l'humain.</p> <p>Des traces de MCHP sont détectées de façon inconstante dans les urines de la population générales aux États-Unis.</p> <p>Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme enceinte 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

<b>Principales données humaines</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
-	<p><i>Étude</i> : -</p> <p><i>Population</i> : -</p> <p><i>Groupes de comparaison</i> : -</p> <p><i>Répondants (%)</i> : -</p> <p><i>Mesure des expositions</i> : -</p> <p><i>Choix de l'effet analysé</i> : -</p> <p><i>Puissance</i> : -</p> <p><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -</p>
	<b>Résultats</b>
	-
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Les effets de l'exposition au DCHP sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Dicyclohexyl phthalate. Opinions of the Committee for Risk Assessment on proposals for harmonized classification and labeling. ECHA, 2014 (<a href="http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dicyclohexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecn_umber=201-545-9&amp;search_criteria=Dicyclohexyl%20phthalate">http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dicyclohexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecn_umber=201-545-9&amp;search_criteria=Dicyclohexyl%20phthalate</a>).</p>	<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>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p><b>Effets du DCHP sur la fertilité :</b></p> <p>Les études animales n'ont pas clairement mis en évidence d'effet du DCHP sur la fonction sexuelle et la fertilité.</p> <p>Aucun effet sur les paramètres de la fertilité n'a été rapporté dans une étude de reproduction sur 2 générations, réalisée selon les BPL et norme OCDE. Des études d'exposition <i>in utero</i> au DCHP ont permis de mettre en évidence des effets sur l'appareil reproducteur des petits mâles, tels qu'une atrophie testiculaire, une vacuolisation des cellules de Sertoli, une absence de spermatozoïdes épидидymaires et/ou une présence de spermatozoïdes anormaux dans les tubules ou encore, une diminution du poids de la prostate, de même qu'une atrophie des tubules de la prostate.</p> <p>Une atrophie testiculaire a également été rapportée chez le rat adulte à de très fortes doses d'exposition au DCHP qui n'ont pas été considérées comme pertinentes dans le cadre d'une classification relative aux effets sur la fonction sexuelle et la fertilité.</p> <p>Il n'existe pas de donnée ayant montré une altération sévère des organes de la reproduction des mâles ou des femelles, d'effets nocifs sur la puberté, la fréquence des cycles, le comportement sexuel, la fertilité, la parturition, l'issue de la gestation ou l'arrêt prématuré des cycles œstraux.</p> <p>Le RAC considère que les effets observés sont consécutifs à une exposition <i>in utero</i> et relèvent donc de la toxicité sur le développement et n'a requis aucune classification du DCHP relatif aux effets sur la fonction sexuelle et la fertilité.</p>
<b>Synthèse des données animales (fertilité)</b>	
Le DCHP est sans effet sur la fertilité chez le rat : NOAEL de 6 000 ppm (457-534 mg/kg/j).	

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Dicyclohexyl phthalate. Opinions of the Committee for Risk Assessment on proposals for harmonized classification and labeling. ECHA, 2014 (<a href="http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dicyclohexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecn_number=201-545-9&amp;search_criteria=Dicyclohexyl%20phthalate">http://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling?search_criteria_name=Dicyclohexyl%20phthalate&amp;search_criteria_ecn_number=201-545-9&amp;search_criteria=Dicyclohexyl%20phthalate</a>).</p>	<p><i>Étude</i> : - <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : -</p>	<p><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> : -</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>		
<p><b>Effets du DCHP sur le développement :</b> Les effets sur le développement obtenus à partir des données expérimentales chez l'animal se traduisent par une diminution de la distance anogénitale et l'augmentation de la non régression des aréoles ou des mamelons chez les petits mâles. Ces effets ont été rapportés dans trois études indépendantes en absence de toxicité maternelle marquée. De plus, un retard de séparation du prépuce et un hypospadias associé à une atrophie des testicules ont également été rapportés dans l'une de ces études. Les effets observés sur l'appareil reproducteur des mâles dans l'étude d'Aydoğan (2013), atrophie des tubes séminifères et des cavités glandulaires de la prostate, s'observent après une exposition <i>in utero</i> et sont considérés comme des preuves évidentes d'un effet sur le développement. Prises dans leur ensemble, ces données, observées dans le cadre d'expositions parentales et en absence de toxicité maternelle marquée, sont clairement associées à un effet sur le développement en absence de toute autre toxicité. Ces effets sont cohérents avec une action anti-androgénique du DCHP, considérée comme pertinente chez l'humain. Par conséquent, une classification dans la catégorie Repr. 1B est justifiée.</p>		
Données postérieures au document de synthèse		
Références bibliographiques	Protocole	
<p>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>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DCHP</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 20, 100 et 500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>		
<p>Le traitement a entraîné à toutes les doses une augmentation significative des portées avec des points de résorption, une augmentation du pourcentage de résorptions, ainsi qu'une diminution du poids des mâles et la confirmation d'une diminution de la distance anogénitale. Une atrophie testiculaire a par ailleurs été observée sur tous les animaux traités aux différentes doses, ainsi qu'une diminution du nombre de cellules germinales. Les dosages hormonaux ont permis d'observer à partir de 100 mg/kg/j une diminution de la production de testostérone et l'hormone antimüllérienne (AMH), ainsi qu'à toutes les doses une augmentation de l'inhibine B et de la FSH. 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>		
Synthèse des données animales (développement)		
<p>Le DCHP atteint le développement de l'appareil reproducteur des mâles (atrophie testiculaire, hypospadias) et la maturation sexuelle par un mode d'action de type anti-androgénique.</p>		
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). Le DCHP ne présente pas d'effet œstrogénique <i>in vivo</i> dans le test utéro-trophique.</p>	

## COMMENTAIRES

- Chez l'humain, les effets du DCHP sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Une étude sur deux générations n'a pas mis en évidence d'effet du DCHP sur la capacité de reproduction chez le rat jusqu'à la plus forte dose testée de 6 000 ppm (475 mg/kg/j pour les mâles et 534 mg/kg/j pour les femelles). Seule une toxicité testiculaire a été observée sur des mâles adultes à la très forte dose de 4 200 mg/kg/j (Grasso, 1979. In: ECHA, 2014). Dans son analyse, l'ECHA n'a retenu aucune classification relative aux effets sur la fertilité des mâles ou des femelles.
- Les études sur le développement et la reproduction (2 générations) ont montré que le DCHP affectait le développement de l'appareil reproducteur et la maturation sexuelle des mâles à partir de 20 mg/kg/j. Dans l'étude sur plusieurs générations de Hoshino (2005), une toxicité testiculaire sévère (atrophie diffuse des tubes séminifères) a été observée sur la génération F1 chez les mâles exposés à la plus forte dose de 6 000 ppm (soit 457 mg/kg/j), associée à une baisse significative du poids absolu et relatif de la prostate. Aux doses intermédiaires, l'atrophie testiculaire s'est révélée plus localisée, moins sévère et peu fréquente, associée uniquement à une diminution du poids relatif de la prostate. Bien que ces effets n'aient pas été aussi clairement rapportés, les études de Yamasaki (Yamasaki K, Okuda H, Takeuchi T, Minobe Y - Effects of in utero through lactational exposure to dicyclohexyl phthalate and p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett.* 2009 25 ; 189 (1) : 14-20) et Aydogan (Aydogan, 2013. In: ECHA, 2014) corroborent les atteintes histologiques testiculaires décrites dans l'étude de Hoshino (Hoshino N, Iwai M, Okazaki Y - A two-generation reproductive toxicity study of dicyclohexyl phthalate in rats. *J Toxicol Sci.* 2005 ; 30 (Spec No) : 79-96). L'atteinte de la maturation sexuelle a été marquée par une diminution de la distance anogénitale, un retard de séparation du prépuce et une augmentation de l'incidence de l'absence de régression des mamelons chez les mâles.

Ces effets ont été observés dans trois études indépendantes (Hoshino et al., 2005 ; Yamasaki et al., 2009 ; Saillenfait et al., 2009) et en absence d'une toxicité maternelle marquée. De plus, des cas d'hypospadias (en association avec une diminution de la taille des testicules) ont été observés dans l'étude de Yamasaki (seule étude ayant examiné ce paramètre), ainsi qu'un effet sur le poids des petits, bien qu'en partie lié à la baisse de croissance pondérale des mères et une diminution de l'index de viabilité au 4<sup>ème</sup> jour post-natal. Aucun effet sur la viabilité des fœtus ou des petits n'a été décrit dans l'étude de Saillenfait (Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP - Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *J Appl Toxicol.* 2009 ; 29 (6) : 510-21). Outre une diminution de la distance anogénitale des petits mâles (à toutes les doses testées de 250 à 750 mg/kg/j), l'examen des fœtus a montré un retard de croissance à la dose de 750 mg/kg/j. Les derniers travaux d'Aydoğan Ahabab (Aydoğan Ahabab M, Barlas N - Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate on fetal testicular development in rats. *Toxicol Lett.* 2015 ; 233 (2) : 125-37) confirment une diminution de la distance anogénitale à partir de 20 mg/kg/j, ainsi qu'une atteinte testiculaire. Les auteurs ont également observé les effets du traitement sur la production fœtale de testostérone (réduite) et d'inhibine B (augmentée).

Les études mécanistiques *in vitro* présentées dans ce rapport (RAC, 2014) montrent que le DCHP se comporte comme un antagoniste au récepteur androgène de la 5 $\alpha$ -DHT (dihydrotestostérone) et inhibe également les enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes. De plus, les effets observés sur le développement des petits mâles permettent de présumer d'un mode d'action de type anti-androgénique. Cette hypothèse est de plus renforcée par le fait que la longueur du périnée (distance anogénitale) et l'apoptose des ébauches des mamelons sont sous contrôle de la DHT.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le DCHP a été testé chez le rat dans une étude sur 2 générations de qualité. Aucun signal d'alerte d'atteinte de la fertilité 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 DCHP a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat : il atteint le développement de l'appareil reproducteur mâle et la maturation sexuelle par un mécanisme anti-androgénique.

Par ailleurs, le DCHP a été classé par le Comité d'évaluation des risques de l'Union Européenne dans la catégorie 1B H360D (CLP) des substances toxiques pour la reproduction, en raison d'effets sur le développement fœtal. La publication de cette classification au Journal Officiel de l'Union Européenne entraînera l'interdiction d'affectation ou de maintien des femmes enceintes déclarées à des postes exposant au DCHP. Dans l'attente, l'exposition des femmes enceintes au DCHP doit être évitée. 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.

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**

Le DCHP a été classé par le Comité d'évaluation des risques de l'Union Européenne dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction. La publication de cette classification au Journal Officiel de l'Union Européenne entraînera l'interdiction d'exposition professionnelle au DCHP des femmes qui allaitent. Dans l'attente, l'exposition au DCHP des femmes allaitant doit être évitée.

Si malgré tout une exposition devait se produire, 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 cancérigènes, 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 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.