

FICHE DEMETER

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

N° DEM 004

Phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) (DMEP)

Formule

C₁₄H₁₈O₆

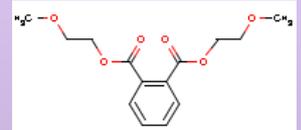
Numéro CAS

117-82-8

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 (anomalies des spermatozoïdes)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale (pertes post-implantatoires) et tératogène (malformations du squelette)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité, baisse de poids
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	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

Names / Synonyms

Bis(2-methoxyethyl) phthalate

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP juillet 1996).
Classification Cancérogène	UE : non classé (ATP juillet 1996). IARC : non classé. EPA : non classé.
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 juillet 1996) (CLP 1B développement et 2 fertilité. Phrases de risque : H 360 et 361)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide huileux.
	Solubilité : très peu soluble dans l'eau.
	Volatilité : très peu volatil.
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 11,66 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : chez l'animal le DMEP est rapidement hydrolysé pour former du MMEP (phtalate de mono (2-méthoxyéthyle)) et du 2-méthoxyéthanol (ME). L'oxydation du ME conduit à la formation d'acide méthoxyacétique (MAA) connu pour son pouvoir tératogène. Passage placentaire du DMEP et ses métabolites chez le rat.
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

Principales données humaines	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Cassidy SL, Dix KM, Jenkins T - Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). <i>Arch Toxicol.</i> 1983 ; 53 (1) : 71-78.</p>	<p><i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : DMEP</p> <p><i>Doses</i> : 1 000, 1 500 et 2 000 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : 1 j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
Description des principaux effets observés	
<p>Dans les 11 jours qui ont suivi l'administration de DMEP, les animaux ont présenté une diminution du poids des testicules d'autant plus importante que la dose était élevée.</p> <p>À la plus forte dose, l'augmentation du nombre de spermatozoïdes a également révélé un taux important d'anomalies : rigidité, courbure excessive, enroulé ou amorphe. Le pourcentage de spermatozoïdes anormaux, également plus élevé à la dose intermédiaire, n'a pas été significativement modifié dans le groupe d'animaux exposés à la dose de 1 000 mg/kg par rapport aux témoins.</p> <p>La DSENO relative à l'absence d'effet sur la fertilité est de 1 000 mg/kg.</p>	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Singh AR, Lawrence WH, Autian J - Teratogenicity of phthalate esters in rats. <i>J Pharm Sci.</i> 1972 ; 61 (1) : 51-55.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : intra-péritonéale <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DMEP</p> <p><i>Doses</i> : 235, 470 et 870 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j5, j10 et j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
Description des principaux effets observés	
<p>Les effets potentiels du DMEP sur les mères gestantes n'ont pas été examinés dans cette étude.</p> <p>Les résorptions sont très élevées dans les deux groupes les plus exposés (96 et 89 %), et plus modérées dans le groupe exposé à la plus faible dose (27 %).</p> <p>Des morts fœtales sont également visibles dans les 3 groupes, plus faibles aux deux plus fortes doses uniquement en raison de la très faible viabilité embryonnaire. À la plus faible dose, le taux de mortalité fœtale est de 30 %.</p> <p>Une baisse du poids moyen des fœtus viables, par rapport au groupe témoin, a été observée dans tous les groupes traités.</p> <p>Les deux fœtus (1 mort et 1 vivant) issus du groupe le plus exposé étaient porteurs d'une petite tête et d'un cou comprimé. À la dose intermédiaire, l'absence de queue ou des yeux, des queues ou des pattes malformées, sont les principales anomalies rencontrées. À la plus faible dose, 7 fœtus sur 14 avaient une queue inerte et 6 des fusions ou allongement des sternèbres.</p> <p>Aucune valeur de DSENO n'a pu être déterminée dans cette étude.</p>	

Références bibliographiques	Protocole
Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM - Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. <i>Teratology</i> . 1985 ; 32 (1) : 25-31.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 293, 587, 1 173 mg/kg <i>Voie d'exposition</i> : intra-péritonéale <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j12 <i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd <i>Substance</i> : DMEP <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p> <p>Description des principaux effets observés</p> <p>L'administration de DMEP au 12^{ème} jour de gestation a entraîné chez les rates une augmentation du nombre de résorptions et de morts fœtales d'autant plus importantes que la dose était forte. Les auteurs ont obtenu des pourcentages d'embryotoxicité de 94 % pour la plus forte dose, suivi de 51 et 28 % pour respectivement les doses de 587 et 293 mg/kg.</p> <p>Des malformations ont pu être observées dans tous les groupes d'animaux exposés. À la plus forte dose, le taux de malformations de 92 % s'est traduit par une atteinte très majoritaire des reins (hydronéphroses) et plus rarement de la queue. Bien que globalement moins nombreuses, des malformations cardiaques et des malformations au niveau des membres ont également pu être observées, ces dernières étant les plus fréquentes à la dose d'exposition la plus faible.</p>
Autres données pertinentes	Test de dominance létale positif chez la souris (Singh AR, Lawrence WH, Autian J - Mutagenic and antifertility sensitivities of mice to di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and dimethoxyethyl phthalate (DMEP). <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> . 1974 ; 29 (1) : 35-46).

COMMENTAIRES

- Le DMEP entraîne *in vivo* la libération à des concentrations équimolaires de méthoxyéthanol et d'acide méthoxyacétique, reconnus toxiques pour la reproduction et le développement (Cat. 2, R60 et R61).
- Chez l'animal, le risque d'atteinte de la fertilité, déterminé à partir des études *in vivo*, a été confirmé *in vitro* par l'atteinte des spermatozoïdes au stade pachytène. De plus, le DMEP *in vivo* conduit à la formation de quantités équimolaires de méthoxyéthanol (fortement reprotoxique). Toutes ces données ont concouru à classer le DMEP dans la catégorie 3 des substances préoccupantes pour la fertilité (R62).
- Malgré le nombre limité d'études non standardisées (administration de dose unique, absence de donnée sur la toxicité maternelle, voie d'exposition intra-péritonéale non usuelle), la classification du DMEP sur le développement

est admise dans la catégorie 2 des substances présentant un risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant (R61). Le fait que le pouvoir tératogène du DMEP s'exerce à des concentrations molaires équivalentes à celles du méthoxyéthanol et de l'acide méthoxyacétique, a largement contribué au choix de son classement dans la catégorie 2, identique à celle de ses deux principaux métabolites (*compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne*).

- Les effets toxiques observés dans ces études expérimentales ont été obtenus à des niveaux élevés d'exposition.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) a été testé vis-à-vis de la fertilité mâle dans une étude expérimentale non conforme aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Cette étude a montré des effets (diminution du poids des testicules, anomalies spermatiques) qui peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux.

Par ailleurs, le produit n'a pas été testé afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité femelle chez l'animal.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Les deux études décrites ci-dessus ont été réalisées par voie intra-péritonéale, ce qui peut remettre en question les malformations observées. Nous manquons donc de données fiables sur ce produit. Son métabolisme en une substance toxique pour la reproduction doit nous la faire considérer de même. C'est cette position qui a été retenue par la réglementation. Le phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) 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). 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. 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 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 altérant la fertilité dans l'espèce humaine et 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 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.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Phtalate de bis(2-méthoxy-éthyle) (2002, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Etiquetage	
ECB	
Risk assessment	1994
Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
INERIS	Aucun
CSST	Aucun
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
TOXNET	
HSDB	18/01/2002
CCRIS	Aucun
GENE-TOX	31/05/1992
IRIS	Aucun
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
Dart	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	Non fait

Seules 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.