

Phtalate de diisodécyle

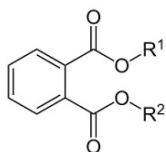
Fiche toxicologique n°246

Généralités

Le phtalate de diisodécyle, appelé couramment DIDP, est un mélange complexe de phtalates de dialkyles (majoritairement des alkyles en C10 ramifiés). Deux numéros CAS existent pour identifier le DIDP ; ils correspondent à deux substances synthétisées à partir de composés similaires mais en utilisant des méthodes légèrement différentes. L'ensemble des données répertoriées dans cette fiche s'applique par conséquent aux deux substances [1, 2].

Edition _____ Juillet 2017

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₂₈ H ₄₆ O ₄	Nom Phtalate de diisodécyle
	Numéro CAS 26761-40-0
	Numéro CE 247-977-1
	Synonymes DIDP
C ₂₈ H ₄₆ O ₄	Nom Acide benzène-1,2-dicarboxylique, esters de dialkyles ramifiés en C9-11, riches en C10
	Numéro CAS 68515-49-1
	Numéro CE 271-091-4
	Synonymes DIDP

Etiquette

Phtalate de diisodécyle

-

- Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".

247-977-1

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

Le DIDP est principalement utilisé comme plastifiant pour le polychlorure de vinyle (PVC) afin de le rendre flexible et souple (fils électriques, revêtements de sol, cuirs synthétiques...).

Pour les usages (environ 5 % des applications non PVC), il est incorporé dans les encres textiles, les adhésifs, les peintures et laques, les lubrifiants et les produits d'étanchéité.

La réglementation en limite son utilisation pour les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants (voir partie Réglementation).

Propriétés physiques

[1 à 4]

A température et pression ambiantes, le DIDP est un liquide huileux, visqueux et très peu volatil. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (solubilité difficilement évaluée mais mentionnée comme voisine de 0,2 µg/L).

Nom Substance	Détails
DIDP	Etat Physique Liquide
	Masse molaire 446,7
	Point de fusion environ - 45 °C
	Point d'ébullition 250 à 267 °C, à 7 hPa; > 400 °C à la pression atmosphérique
	Densité 0,966
	Pression de vapeur env. 2,8.10⁻⁵ Pa à 20 °C env. 5,1.10⁻⁵ Pa à 25 °C env.
	Point d'éclair > 200 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation environ 380 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 10,3 (calculé)

Propriétés chimiques

[3, 4]

Le DIDP est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation.
Il peut cependant réagir avec les produits oxydants.

0.0.1. Récipients de stockage

[4]

Le DIDP peut être stocké dans des fûts en acier inoxydable. D'autres revêtements tels que l'aluminium, le polypropylène, le Téflon®, le Nylon® peuvent également être utilisés.
Le caoutchouc naturel et le caoutchouc butyle doivent être évités.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[5]

Aucune valeur limite n'a été établie pour cette substance par l'Union Européenne, la France (ministère chargé du travail), les Etats-Unis (ACGIH) et l'Allemagne (DFG).
Des valeurs limites d'exposition professionnelle dans l'air des lieux de travail ont cependant été établies pour le DIDP par d'autres pays.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m³)
DIDP	Royaume-Uni	-	5	-	-
DIDP	Danemark	-	3	-	6
DIDP	Suède	-	3	-	5

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[6, 7]

Une méthode a été proposée pour les phtalates en C10 jusqu'à C26 (phtalate de dinonyl), mais pourrait être appliquée au DIDP, sous réserve de vérification des performances selon les exigences de la norme NF EN 482 : Prélèvement au travers d'un tube contenant 2 tronçons de mousse polyuréthane, ou d'une cassette porte-filtre contenant un filtre en fibre de quartz, désorption de la mousse ou du filtre dans 10 mL de toluène (hors de la cassette si celle-ci est en polystyrène pour le rinçage des parois à l'hexane), ou percolation du filtre dans la cassette en polypropylène par 4 mL de toluène ; dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur par ionisation de flamme (FID) ou à capture d'électrons (ECD).

Incendie - Explosion

[8, 9]

Le DIDP est un produit très peu inflammable (point d'éclair en coupelle fermée supérieur à 200 °C).

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, les mousses spéciales et l'eau pulvérisée. Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Par voie orale, le DIDP est rapidement mais incomplètement absorbé (phénomène de saturation). L'absorption percutanée est faible ; par inhalation, son absorption est importante. Le DIDP et ses métabolites sont excrétés via les urines et les fèces, sans accumulation dans les tissus après 72 heures.

Chez l'animal

Absorption

Par voie orale, les données disponibles chez le rat indiquent que la quantité de DIDP absorbée par le tractus gastro-intestinal diminue lorsque la dose augmente, signe d'un phénomène de saturation. Ainsi, à la suite de l'administration de 0,1 - 11,2 ou 1000 mg/kg pc de DIDP radiomarké par gavage, les taux d'absorption sont respectivement de 56, 46 et 17 %, 72 heures après l'exposition [10].

Par voie cutanée, l'absorption est lente et faible ; le pourcentage absorbé de DIDP pur appliqué sur la peau est de 4 % maximum en 7 jours chez le rat [10]. A la suite d'une application sous pansement occlusif de 30 à 40 mg/kg de DIDP en solution dans l'éthanol, seul 0,5 % est absorbé en une semaine [11].

Par inhalation, les données disponibles chez le rat indiquent une absorption d'environ 73 %, à la suite d'une exposition à un aérosol de 100 mg/m³ de DIDP pendant 6 heures (exposition seulement de la tête ou « head-only ») [10].

Distribution

Après ingestion chez le rat, moins de 1 % du DIDP administré est retrouvé dans les tissus après 72 heures, le reste étant éliminé. Les concentrations les plus importantes sont mesurées dans le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins [10].

Par voie cutanée, seules quelques traces de DIDP sont détectées chez le rat, 7 jours après l'application, au niveau des tissus adipeux et des muscles. La quasi-totalité du produit est retrouvée au niveau du site d'application [11].

A la suite d'une exposition par inhalation (100 mg/m³ pendant 6 heures), le DIDP est retrouvé principalement dans les poumons (27 %), le tractus-gastro-intestinal (8 %), le foie (9 %) et les reins (10 %) des rats exposés.

Métabolisme

Le DIDP est dé-estérifié en phtalate de mono-isodécyle (MIDP) par une lipase pancréatique et une estérase de la muqueuse intestinale avant d'être absorbé et métabolisé, par oxydation de la chaîne latérale (formation de métabolites oxydés) ou par hydrolyse (formation d'acide phtalique).

Les principaux métabolites formés sont un dérivé du monoester oxydé (phtalate de mono-carboxy-isononyle ou cx-MINP) et de l'acide phtalique. Dans une moindre mesure, le phtalate de mono-hydroxy-isodécyle (OH-MIDP) et le phtalate de mono-oxo-isodécyle (oxo-MIDP) ont aussi été identifiés [2].

Excrétion

Les principaux métabolites retrouvés dans les urines sont le cx-MINP et de l'acide phtalique et dans une moindre mesure, le OH-MIDP et l'oxo-MIDP ; le dérivé monoester oxydé, le phtalate de monoisodécyle (MIDP) et le DIDP sont retrouvés dans les fèces [10]. L'absence de DIDP ou de MIDP dans les urines indique que le métabolisme oxydatif prédomine chez le rat. Il est à noter que la voie métabolique conduisant à l'acide phtalique est saturable, l'élimination du monoester oxydé étant dans ce cas augmentée [12].

A la suite d'une exposition de rats par gavage à 0,1 - 11,2 ou 1000 mg/kg pc de DIDP, l'excrétion est principalement fécale (respectivement 57 %, 65 % et 81 % des doses administrées, après 72 heures). L'élimination dans les urines est inférieure (respectivement 41 %, 32 % et 12 %) et biphasique.

Chez le rat, une excrétion biliaire a été montrée après l'application cutanée du DIDP.

Par inhalation, la demi-vie d'élimination dans les urines chez le rat est de 16 heures ; elle se partage assez équitablement entre les urines (45 %) et les fèces (41 %).

Chez l'homme

Très peu d'informations sont disponibles chez l'homme. Des études comparatives menées *in vitro* ont montré que l'absorption cutanée chez l'homme est encore plus faible [14, 15].

Dans des échantillons d'urines de 129 volontaires, non professionnellement exposés au DIDP, aucune trace de MIDP n'est détectée alors que les métabolites cx-MINP, OH-MIDP et oxo-MIDP sont détectés dans quasiment tous les échantillons [13].

Surveillance biologique de l'exposition

[16]

Trois métabolites du phtalate de diisodécyle (DIDP) sont détectables dans les urines chez l'homme : le phtalate de mono-hydroxyisodécyle (OH-MIDP), le phtalate de mono-oxo-isodécyle (oxo-MIDP) et le phtalate de mono-carboxy-isononyle (cx-MINP). Le monoester du DIDP, le phtalate de mono-isodécyle (MIDP), est un métabolite mineur (< 1 %).

Les dosages des OH-MIDP, oxo-MIDP et cx-MINP urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail sont proposés pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés car il s'agit des 3 métabolites principaux du DIDP. Ces paramètres ne sont pas spécifiques (métabolites communs au phtalate de di(2-propylheptyle) (DHPH). Chez 5 salariés de l'industrie des plastiques (joints d'étanchéité de voiture), des taux urinaires médians d'OH-MIDP, d'oxo-MIDP et de cx-MINP en fin de poste de l'ordre de 17, 4,6 et 4,7 µg/L respectivement, sont observés. Des taux urinaires non nuls d'OH-MIDP, d'oxo-MIDP et de cx-MINP sont retrouvés dans la population générale allemande non professionnellement exposée (médianes inférieures à 1, 0,3 et 0,7 µg/L respectivement).

Il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation pour ces paramètres pour la population professionnellement exposée.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1, 10]

Les données disponibles chez l'animal montrent que le DIDP présente une toxicité aiguë faible quelle que soit la voie d'exposition. Il n'est pas irritant et semble posséder un potentiel sensibilisant faible par voie cutanée.

Les études disponibles sont anciennes, réalisées avant l'établissement des lignes directrices de l'OCDE et très peu détaillées. Par voies orale et cutanée, les DL50 sont respectivement supérieures à 29,1 g/kg (rat) et 3,16 g/kg (lapin) ; par inhalation, la CL50 est supérieure à 12,54 mg/l (rat, 4 heures d'exposition, « nose only »). Aucune mortalité n'est rapportée. Les seules manifestations observées à ces doses sont, pour la plupart, des signes locaux, sans toxicité systémique évidente :

- par voie orale, diarrhée et perte de poids,
- par voie cutanée, érythème et desquamation légers,
- par inhalation, apparition de foyers rouge-sombre au niveau du parenchyme pulmonaire.

Irritation, sensibilisation

Chez le lapin, cinq études d'irritation cutanée avec des temps d'application de DIDP pur allant de 5 minutes à 24 heures n'indiquent que des effets peu marqués (rougeur, irritation ou œdème légers) et réversibles. Sur l'œil (sept études chez le lapin), on note soit une absence d'effet soit de légers effets limités à une rougeur et un œdème de la conjonctive, tous les deux réversibles.

En ce qui concerne la sensibilisation cutanée, plusieurs essais ont été réalisés chez le cobaye (deux tests de Buehler et un test de Magnusson et Kligman). Un test de Buehler donne des résultats positifs. Toutefois, la forte irritation observée dans la phase d'induction n'est rapportée dans aucun autre test et rend difficilement explicable le résultat positif obtenu. Les 2 autres tests donnent des résultats négatifs mais leur interprétation est limitée du fait de l'absence d'irritation observée dans la phase d'induction. Ces résultats ainsi que les données chez l'homme (de rares cas de sensibilisation rapportés) suggèrent que le DIDP pourrait posséder un potentiel sensibilisant faible [2].

Aucun essai spécifique n'a été réalisé pour apprécier les effets irritants ou sensibilisants au niveau du tractus respiratoire ; toutefois, l'examen de l'ensemble des données physico-chimiques et toxicologiques suggère que le DIDP est dépourvu de potentiel sensibilisant respiratoire.

Toxicité subchronique, chronique

Chez les rongeurs, l'exposition répétée par voie orale au DIDP entraîne une hépatomégalie, associée au niveau histologique, à une spongieuse, des nécroses ou des hyperplasies, et à des perturbations enzymatiques, signe de prolifération de peroxysomes. Cette propriété, spécifique du rongeur, est également observée avec d'autres phtalates. Une augmentation du poids des reins est aussi rapportée chez le rat avec des changements histologiques caractéristiques d'une néphropathie à α 2-microglobuline, spécifique des rats mâles. Par inhalation, seuls des effets locaux apparaissent.

Dans une étude de 28 jours, des rats ont été exposés à 5000 et 10 000 ppm de DIDP, en mélange dans la nourriture (600 - 1100 et 1250 - 2100 mg/kg pc/j, mâles-femelles). Aucun signe de toxicité n'est rapporté, le poids moyen corporel des animaux et les paramètres biochimiques et urinaires restent inchangés. Seule une légère augmentation du poids du foie est observée à la plus forte dose, sans modification histologique associée [1].

Au cours d'une étude 90 jours, les rats ont été exposés à 800 - 1600 - 3200 ou 6400 ppm de DIDP dans la nourriture (correspondant à 55 - 60, 100 - 120, 200 - 250 ou 400 - 500 mg/kg pc/j, mâles-femelles). Comme dans l'étude de 28 jours, aucune toxicité n'est rapportée, les paramètres biochimiques et urinaires ne sont pas modifiés. Chez les mâles seulement, une très légère baisse du poids corporel est observée à partir de 100 mg/kg pc/j, sans diminution de la prise de nourriture concomitante (considérée sans lien avec le traitement). Le poids moyen du foie est augmenté chez les femelles dès 120 mg/kg pc/j et chez les mâles, à la plus forte dose (400 mg/kg pc/j). A partir de ces résultats, la NOAEL la plus basse identifiée pour les effets hépatiques est de 60 mg/kg/j (femelles, 90 jours) [1].

L'augmentation du poids du foie (pour les 2 sexes à la plus forte dose) et des reins (mâles uniquement, dès 0,3 %) a aussi été observée dans une étude 90 jours, au cours de laquelle les rats ont reçu 0,05 - 0,3 ou 1 % de DIDP dans la nourriture (soit 28 - 35, 170 - 211 ou 586 - 686 mg/kg pc/j, mâles-femelles) [1].

Au cours d'une étude de cancérogénicité, des rats ont été exposés pendant 2 ans, via la nourriture, à 0,04 - 0,2 ou 0,8 % de DIDP (correspondant à 22 - 23, 110 - 128 ou 479 - 620 mg/kg pc/j, mâles-femelles). A la plus forte dose, les mâles et les femelles présentent une augmentation du poids du foie et des reins. Au niveau histologique, une légère augmentation de l'incidence de la spongieuse hépatique est observée chez tous les mâles exposés au DIDP ; à la plus forte dose, sont aussi rapportées nécrose (mâles et femelles), hyperplasie, hypertrophie et péliose (mâles uniquement). Au niveau rénal, une augmentation de la minéralisation et des néphrites interstitielles est observée chez les mâles exposés à 0,8 %. Chez les femelles, le nombre d'animaux présentant une inflammation des reins est augmenté à 0,04 et 0,2 % alors qu'une diminution du nombre d'animaux avec néphropathie chronique progressive est rapportée à la plus forte dose. Des effets sur la prostate (inflammation, dégénérescence et hyperplasie), la thyroïde (hyperplasie) et les glandes surrénales (hyperplasie médullaire) sont aussi observés mais sans lien avec les doses d'exposition et pour les mâles uniquement [17, 18].

Au cours d'une étude 2 générations, les rats de la génération F0 ont été exposés à 0 - 0,2 - 0,4 ou 0,8 % de DIDP dans la nourriture (correspondant à 103-198/127-203, 211-405/253-416 ou 427-787/508-775 mg/kg pc/j, mâles/femelles), 10 semaines avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement. Une légère baisse du poids corporel et/ou de la prise de nourriture est observée chez les femelles exposées à la plus forte dose. Chez les femelles, une augmentation du poids du foie et des reins est observée seulement chez les animaux exposés à 0,4 %. Chez les mâles, une augmentation du poids des reins est rapportée dès 0,2 % avec des changements histologiques caractéristiques d'une néphropathie à α 2-microglobuline, spécifique des rats mâles ; une augmentation du poids du foie, avec hypertrophie centrolobulaire, est aussi observée chez tous les animaux exposés, en lien avec la dose d'exposition [19].

L'ensemble de ces données met en évidence une prolifération de peroxysomes, avec des signes précurseurs visibles dès 90 jours aux fortes doses (augmentation de poids du foie) [2].

Des études ont été réalisées pour évaluer spécifiquement la prolifération de peroxysomes. Ainsi, des rats ont été exposés à 0,3-1,2 ou 2,5 % de DIDP, mélangé à la nourriture, pendant 21 jours (correspondant à 304-264, 1134-1042 ou 2100-1972 mg/kg pc/j, mâles-femelles). Des modifications des taux de triglycérides et de cholestérol sériques (diminution pour les mâles aux 2 plus fortes doses) ont été observées, ainsi qu'une augmentation de la taille et du nombre de peroxysomes présents dans les hépatocytes et de l'activité des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme des lipides (palmitoyl CoA oxydase ou acide laurique hydroxylase) [1, 10]. Dans l'étude de cancérogénicité disponible, l'expression et l'activité des catalases et oxydases, marqueurs de prolifération de peroxysomes, ont été mesurées : après 12 semaines d'exposition à 0,8 %, une augmentation des niveaux en catalases est observée, alors qu'après 32 et 104 semaines, aucune modification n'est rapportée [17, 18]. La prolifération de peroxysomes apparaît ainsi plus marquée pour des expositions subchroniques que chroniques [2].

Une étude *in vitro*, menée sur des cultures d'hépatocytes de rat et de ching, confirme la spécificité d'espèce de l'induction de peroxysomes. Le taux d'oxydation du palmitoyl CoA, déterminé chez le rat, est supérieur à celui obtenu chez le singe [1].

Par inhalation, des rats ont été exposés à 505 mg/m³ de DIDP sous forme d'aérosol (Mass Median Aerodynamic Diameter MMAD 0,98 μ m), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines. Aucune toxicité systémique n'est observée ; seuls des effets locaux sont rapportés tels qu'une inflammation ou la présence de macrophages dans les alvéoles ou de pneumocytes de type II [1].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[1]

Le DIDP ne présente pas de potentiel génotoxique.

Des résultats négatifs ont été obtenus dans les essais suivants :

- *in vitro*, des essais de mutations géniques sur *Salmonella typhimurium* (test d'Ames) et sur cellules de lymphomes de souris, avec et sans activation métabolique ;
- *in vivo*, au cours d'un test du micronoyau réalisé sur cellules de moelle osseuse de souris (dose unique de DIDP, 1250 - 2500 ou 5000 mg/kg pc, par gavage).

Un test de transformation cellulaire a été réalisé *in vitro* sur des cellules de souris et donne des résultats négatifs, après une exposition de 72 heures et une période d'incubation de 4 semaines, à des concentrations de DIDP allant jusqu'à 20 µl/ml [20].

Effets cancérogènes

En l'état actuel des connaissances, il est difficile de conclure quant à un éventuel potentiel cancérogène du DIDP.

Très peu d'informations sont disponibles concernant la cancérogénicité du DIDP.

Après exposition pendant 2 ans à 0,04 - 0,2 ou 0,8 % de DIDP dans la nourriture (correspondant à 22 - 110 - 479 et 23 - 128 - 620 mg/kg pc/j, rats mâles/femelles), une augmentation significative des leucémies à cellules mononucléées est rapportée chez tous les animaux exposés à la plus forte dose. Compte tenu de la forte variabilité de l'incidence naturelle de ces leucémies chez les rongeurs, l'interprétation des résultats obtenus et l'extrapolation potentielle à l'homme sont difficiles [17, 18].

Dans une étude plus récente, des souris transgéniques (CB6F1-rasH2) ont été exposées, via la nourriture, à 0 - 0,1 - 0,33 ou 1 % de DIDP pendant 26 semaines ; en parallèle, des souris non transgéniques ont reçu 0 ou 1 % de DIDP, pendant la même durée. Une augmentation significative du nombre d'adénomes hépatocellulaires est observée à la plus forte dose (correspondant à 1500 mg/kg pc/j) uniquement chez les souris transgéniques mâles (5 animaux sur 15) [21].

Le DIDP partage avec le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) et le phtalate de diisononyl (DINP) la propriété d'induire la prolifération de peroxyosomes chez les rongeurs (plus ou moins marquée selon les substances). Il a été récemment montré qu'il s'agissait d'une spécificité d'espèce et que cette prolifération ne se produisait ni chez le marmoset ou le singe *Cynomolgus*, ni au niveau des hépatocytes humains. Les proliférateurs de peroxyosomes exercent leur effets via l'activation du récepteur PPARα, le gène responsable de cette activation ne s'exprimant que très faiblement chez l'homme [22].

Cependant, il doit être souligné que le DEHP était classé par le CIRC dans le groupe 3 « agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme en raison d'indications insuffisantes chez l'homme et d'indications limitées chez l'animal » et a vu sa classification révisée en 2012 : il est désormais classé dans le groupe 2B « peut-être cancérogène l'homme ». De nouvelles études sur le DEHP ont en effet suggéré l'implication probable d'autres mécanismes de cancérogénicité hépatique que la prolifération de peroxyosomes et l'activation des récepteurs PPARα [2].

Effets sur la reproduction

Le DIDP n'altère pas la fertilité chez le rat (les effets observés sur les organes reproducteurs ne sont pas considérés comme biologiquement significatifs). En revanche, concernant le développement, une diminution du taux de survie des nouveau-nés et de leur croissance pondérale a été observée à forte dose, de même qu'une augmentation de l'incidence de variations squelettiques et viscérales. Le DIDP ne possède pas ou peu d'activités œstrogéniques et/ou anti-androgéniques.

Fertilité

[1, 12, 23]

La fertilité a été examinée à partir d'études de reproduction sur une génération (0-0,25-0,5-0,75 ou 1 % DIDP dans la nourriture, correspondant à 132-264, 262-521, 414-776 ou 542-1014 mg/kg pc/j pour les mâles, 165-479, 314-897, 500-1334 ou 631-1571 mg/kg pc/j pour les femelles) et deux générations (0-0,2-0,4 ou 0,8 % DIDP correspondant à 103-216, 211-437 ou 427-787 mg/kg pc/j pour les mâles P1 et P2, 127-218, 253-433 ou 508-927 mg/kg pc/j pour les femelles P1 et P2). Dans ces études, aucun effet délétère n'a été rapporté sur les différents paramètres de la reproduction étudiés tels que la capacité d'accouplement, la fertilité, la fécondité et les indices de gestation [1, 19].

Dans une des études sur 2 générations, des effets sporadiques sont rapportés au niveau des organes reproducteurs (augmentation du poids de l'épididyme aux 2 plus fortes doses, seulement chez les mâles de la 1^{ère} génération, diminution du poids des ovaires chez les femelles à la plus forte dose), mais sans modification histopathologique associée et sans impact sur la fertilité des mâles et des femelles : ces effets ne sont donc pas considérés comme biologiquement significatifs. A partir de cette étude, la NOAEL pour la fertilité est de 0,8 % chez le rat soit 427-927 mg/kg pc/j (mâles-femelles) [19].

Une autre étude 2 générations a été réalisée, dans laquelle les rats ont été exposés à des doses inférieures de DIDP, 0,02-0,06-0,2 ou 0,4 % (correspondant à 11-26, 33-76, 114-254 ou 233-516 mg/kg pc/j pour les mâles et à 14-25, 40-77, 137-266 ou 271-524 mg/kg pc/j pour les femelles). Comme dans les études précédemment citées, aucun effet n'est rapporté concernant les différents paramètres étudiés, liés à la reproduction (accouplement, fertilité, fécondité, gestation, taille des portées ou sex-ratio). Au niveau histopathologique, seuls le foie et les reins ont été examinés [19].

Au cours d'une étude plus récente, des rats juvéniles ont été exposés pendant 4 semaines à 500 mg/kg pc/j de DIDP par gavage. Le nombre total de spermatozoïdes n'est pas modifié contrairement à leur motilité ou leur vitesse de déplacement [24].

Développement

Dans l'étude une génération, une diminution du poids corporel des nouveau-nés est observée à partir de 0,25 % de DIDP (soit 165 mg/kg pc/j) [1].

Dans les études 2 générations citées plus haut, sont observés [19] :

- une diminution du taux de survie des nouveau-nés F1 les 1^{er} et 4^e jours après la parturition (J1 et J4), et une baisse du poids corporel à J0, chez les animaux exposés à 0,8 % de DIDP (427-927 mg/kg pc/j) ; chez les nouveau-nés F2, diminution du taux de survie à J1 et J4 dès 0,2 % de DIDP (103-218 mg/kg pc/j) et baisse du poids corporel à J0 à la plus forte dose. Chez ces derniers, la baisse de poids est continue après la naissance, alors que pour la génération F1, les nouveau-nés retrouvent un poids normal à la fin du sevrage ;
- dans l'étude 2 générations réalisée avec des doses plus faibles, aucun effet n'est rapporté chez les nouveau-nés F1 ; par contre, le taux de survie, à J1 et J4, et le poids corporel des nouveau-nés F2 diminuent dès 0,2 % de DIDP. A partir de ces résultats, une NOAEL de 0,06 % (soit 33 mg/kg/j) peut être déterminée.

Les résultats de deux études sur le développement (administration par gavage à des rates gestantes du 6^e au 15^e jour de gestation, 0-100-500-1000 ou 0-40-200-1000 mg/kg pc/j) montrent des résultats concordants : absence de malformation viscérale ou squelettique, mais augmentation de l'incidence des variations squelettiques (côtes surnuméraires cervicales et lombaires) dès la dose intermédiaire (respectivement, 500 et 200 mg/kg pc/j) [25, 26]. A la plus forte dose (1000 mg/kg pc/j), des variations des tissus mous (hydrouretère) sont également observées, accompagnées d'une très légère toxicité maternelle (diminution transitoire du gain de poids). A partir de ces résultats, des NOAEL pour le développement de 40 et 100 mg/kg pc/j ont été déterminées.

Effets perturbateurs endocriniens

Le potentiel perturbateur endocrinien du DIDP a été exploré. Aucune activité œstrogénique n'a été rapportée ni *in vitro* (liaison aux récepteurs œstrogéniques de l'utérus de rate et induction de l'expression des gènes induits par les œstrogènes), ni *in vivo* (absence d'augmentation du poids de l'utérus, de « cornification » des cellules de l'épithélium vaginal de la rate immature ou ovariectomisée) [2, 10]. L'absence d'effet sur la non régression des mamelons, la distance ano-génitale et la séparation du prépuce chez la descendance mâle de rats exposés jusqu'à 295 mg/kg/j (étude deux générations, dans la nourriture) suggère également une absence d'activité anti-androgénique [2, 19].

Un essai de Hershberger (permettant le dépistage à court terme de propriétés (anti)androgéniques) a été réalisé avec des rats castrés, exposés par gavage à 0-20-100 ou 500 mg/kg pc/j de DIDP, pendant 10 jours [27]. A la plus forte dose, le poids moyen de la prostate ventrale et de la vésicule séminale est diminué, suggérant une possible activité anti-androgénique du DIDP, moins forte que celle du DEHP (diminution du poids de la prostate ventrale dès 20 mg/kg pc/j).

Aucun effet anti-androgénique n'est mis en évidence chez des rats exposés *in utero* par gavage à 500-750-1000 ou 1500 mg/kg pc/j, du 14^e au 18^e jour de gestation : absence d'effet sur la production de testostérone testiculaire fœtale et sur le niveau d'expression des gènes impliqués dans la masculinisation [28].

Toxicité sur l'Homme

Il existe peu de données concernant les effets chez l'homme de l'exposition au DIDP. De rares cas de dermatite de contact allergique au DIDP sont rapportés dont deux d'origine professionnelle.

Aucune donnée concernant des éventuels effets génotoxiques ou cancérogènes du DIDP n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique. Les données disponibles chez l'homme ne permettent pas d'évaluer l'éventuel impact de l'exposition au DIDP sur la reproduction.

Toxicité aiguë

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Toxicité chronique

Il existe peu de données concernant les effets chez l'homme de l'exposition au DIDP.

Deux cas de dermatite de contact allergique professionnelle au DIDP sont rapportés chez des salariés d'une entreprise de fabrication de revêtement en vinyle sur un support papier [29]. Des tests épicutanés sont réalisés avec la batterie standard européenne, la série acrylates et une série préparée avec les produits manipulés au poste de travail. Chez les deux salariés, le patch-test au DIDP (2 % dans la vaseline) est positif à J7. Ce test est négatif chez 11 de leurs collègues.

Dans une série de 144 sujets testés notamment au DIDP (5 % dans la vaseline), pour suspicion de dermatite de contact allergique aux plastiques et colles, le plus souvent d'origine professionnelle, deux personnes présentent une réaction d'irritation [30].

En dehors du milieu professionnel, un cas de sensibilisation au DIDP est décrit suite au port d'un bracelet d'identification en PVC contenant ce composé chez une patiente hospitalisée [31]. Les tests épicutanés sont positifs au bracelet et au DIDP à 5 % dans la vaseline et négatifs au DIDP à 2 et 1 % dans la vaseline. Les tests épicutanés au DIDP (5 % dans la vaseline) sont négatifs chez 20 témoins.

Aucune réaction cutanée irritative ou allergique n'est observée lors de tests cutanés chez des volontaires pour évaluer le potentiel irritant et sensibilisant de 7 phtalates dont le DIDP : test d'irritation préalable avec application unique des substances non diluées, sous occlusion pendant 24 heures, chez 15 sujets ; test HRIPT (Human repeated insult patch test) avec application répétée sous occlusion des composés purs (phases d'induction et de provocation) chez 104 personnes [32].

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets cancérogènes

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets sur la reproduction

Une étude évaluant l'éventuelle association entre exposition prénatale aux phtalates (estimée par le dosage des métabolites urinaires de 8 phtalates dont le DIDP chez les mères pendant le premier trimestre de grossesse) et distance ano-génitale chez les nouveau-nés des deux sexes ne retrouve pas d'association entre le taux urinaire de phtalate de mono-carboxy-isononyl (métabolite du DIDP) et le paramètre mesuré [33].

Ces données sont insuffisantes pour évaluer l'éventuel impact de l'exposition au DIDP sur la reproduction.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : avril 2016

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques « Protection de la population », « Protection de l'environnement » et « Transport » ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Classification et étiquetage

a) **substance** phtalate de diisodécyle :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH.

Le phtalate de diisodécyle n'est pas inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas d'étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne.

Cependant, certains fournisseurs proposent l'auto-classification suivante :

- Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411

ou

- Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu et Danger chronique catégories 1 : H400-410

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database).

b) des **mélanges** (préparations) contenant du phtalate de diisodécyle :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 52 : interdiction d'emploi du DIDP, en tant que substance ou à plus de 0,1 % dans les mélanges, dans les jouets et articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants).

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

A température ambiante, les risques avec le DIDP paraissent peu élevés. Il n'en est pas de même lorsque le produit ou des matières plastiques en contenant sont utilisés à chaud.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le DIDP dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition et à l'écart des produits oxydants.
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le DIDP. En outre :

- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P2 lors de la manipulation de la substance. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables et lunettes de sécurité. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du DIDP sans prendre les précautions d'usage [34].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le DIDP.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée.
- Si le déversement est important, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- Lors des visites initiales et périodiques :
 - **Examen clinique** : rechercher des signes d'atteinte hépatique.
 - **Examens complémentaires** : la fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (bilan hépatique) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
 - **Femmes enceintes et/ou allaitantes** : on évitera d'exposer au DIDP les femmes enceintes ou désireuses de débiter une grossesse ainsi que les femmes qui allaitent. Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour le fœtus et de l'importance du respect des mesures de prévention. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer le professionnel de santé qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Rappeler aux femmes en âge de procréer, l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.
- **Conduites à tenir en cas d'urgence** :
 - **En cas de contact cutané** : retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
 - **En cas de projection oculaire**, laver immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
 - **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
 - **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre anti poison. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. En cas de symptômes, consulter un médecin. Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Même si l'état initial est satisfaisant, faire transférer en milieu hospitalier pour bilan des lésions, surveillance et traitement symptomatique si nécessaire.

Bibliographie

1. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and Di-isodecyl phthalate Cas N° 68515-49-1 and 26761-40-0. Report No 36. European Union Risk Assessment Report on Existing Substances. European Commission, 2003 (echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals).
2. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH) – Final review report. ECHA ; 2013 ; (www.echa.europa.eu).
3. Diisodecyl phthalate. - In : HSDB. NLM, 2015 (www.toxnet.nlm.nih.gov).
4. Jayflex™ DIDP – Fiche de données de sécurité. ExxonMobil Chemical France, février 2015 (www.exxonmobilchemical.com).
5. Diisodecyl phthalate - In : Gestis International Limit Values. IFA, 2014 (limitvalue.ifa.dguv.de/).
6. Phthalates. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, novembre 2015 (www.inrs.fr/metropol/).
7. Exposition sur les lieux de travail. Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques. Norme NF EN 482 (X 43-277). La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2012.
8. Evaluation du risque incendie dans l'entreprise – Guide méthodologique ED 970. INRS ; 2012 (www.inrs.fr).
9. Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes – Brochure ED 6054. INRS ; 2014 (www.inrs.fr).
10. Diisodecyl phthalate, Di-n-octyl phthalate – Priority Existing Chemical Assessment Report 39. Australian Government, Department of Health. Sydney, Australia. 2015.
11. Elisi A, Carter DE et Sipes IG - Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fund Appl Toxicol.* 1989 ; 12 : 70-77.
12. Fiche Demeter N° DEM 175. INRS, octobre 2015 (www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html).
13. Silva MJ, Samandar E, Preau Jr JL et al. - Quantification of 22 phthalate metabolites in human urine. *J Chromatogr B.* 2007 ; 860 : 106–112.
14. Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD et Rhodes C - In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skins. *Environ Health Persp.* 1987 ; 74 : 223–227.
15. Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF & Guest D - A comparative study of the rates on *in vitro* percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fund Appl Toxicol.* 1992 ; 19 : 493–497.
16. Koch HM, Haller A et al - Phthalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 : 100-106.

17. Cho WS, Han BS, Ahn BA et al. - Peroxisome proliferator diisodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicol Lett.* 2008 ; 178 : 110-116.
18. Cho WS, Han BS, Ahn BA et al - Corrigendum to Peroxisome proliferator diisodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicol Lett.* 2010 ; 197 : 156.
19. Hushka LJ, Waterman SJ, Kellerb LH et al. - Two-generation reproduction studies in rats fed diisodecyl phthalate. *Reprod Toxicol.* 2001 ; 15 : 153-169.
20. Barber ED, Cifone M, Rundell J et al. - Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3T3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol.* 2000 ; 20(1) : 69-80.
21. Cho WS, Jeong J, Choi M et al. - 26 Week carcinogenicity study of diisodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. *Arch Toxicol.* 2011 ; 85(1) : 59-66.
22. Peroxisome Proliferation and its Role in Carcinogenesis - Report N° 24. International Agency for Research. Lyon, France. 1995.
23. Proposition 65 Maximum Allowable Dose Level (MADL) for Reproductive Toxicity for Diisodecyl Phthalate (DIDP) - OEHHHA, 2010.
24. Kwack SJ, Kim KB, Kim HS et Lee BM - Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A.* 2009 ; 71 : 1446-1454.
25. Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH et al. - Developmental toxicity of diisodecyl and diisononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol.* 1999 ; 13 : 131-136.
26. Hellwig J et Jackh R - Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol.* 1997 ; 35 : 489-500.
27. Lee BM et Koo HJ - Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 ; 70 : 1365-1370.
28. Hannas BR, Lambright CS, Furr J et al - Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat teste following *in utero* exposure to Diethylhexyl phthalate, Diisobutyl phthalate, Diisoheptyl phthalate and Diisononyl phthalate. *Toxicol Sci.* 2011 ; 123(1) : 206-216.
29. Lensen GJ, Jungbauer FHW, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA - Contact allergy to diisodecyl phthalate. *Contact Dermatitis.* 2012 ; 66(4) : 230-231.
30. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T - Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis.* 1997 ; 37(6) : 301-302.
31. Hills RJ, Ive FA - Allergic contact dermatitis from diisodecyl phthalate in a polyvinyl chloride identity band. *Contact Dermatitis.* 1993 ; 29(2) : 94-95.
32. Medeiros AM, Devlin DJ, Keller LH - Evaluation of skin sensitization response of dialkyl (C₆-C₁₃) phthalate esters. *Contact Dermatitis.* 1999 ; 41(5) : 287-289.
33. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S et al. - First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod.* 2015 ; 30(4) : 963-972.
34. Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008 (www.inrs.fr).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	2003
2 ^e édition (mise à jour complète)	Avril 2016
3 ^e édition (mise à jour partielle) : ■ Recommandations médicales	Juillet 2017