

FICHE DEMETER

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

N° DEM 177

Phtalate de di-n-propyle

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, atrophie testiculaire, atteinte de la spermatogénèse à fortes doses (souris)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité à fortes doses (souris)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet, non tératogène
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale, variations squelettiques en absence de toxicité maternelle à forte dose, faible retard d'ossification ; effet anti-androgène faible (diminution de la distance anogénitale des mâles) (rat)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

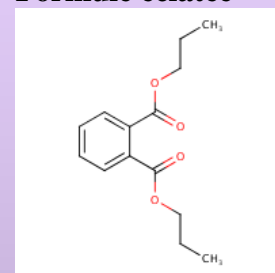
Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Formule
C₁₄H₁₈O₄

Numéro CAS
131-16-8

Famille chimique
Phtalates

Formule éclatée



Synonymes
DnPP

Names / Synonyms
DnPP ; 1,2-Benzenedicarboxylic acid, dipropyl ester ; Di-n-propyl Phthalate

FT INRS
Pas de fiche

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non évaluée IARC : non évaluée
Classification Mutagène	UE : non évaluée
Classification Reproduction	UE : non évaluée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : -

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques Di-n-propylphthalate. In: ChemIDplus. US NLM, 2016 (https://toxnet.nlm.nih.gov/).	Forme : liquide légèrement coloré, de consistance huileuse.
	Solubilité : peu soluble dans l'eau (108 mg/L à 20 °C), soluble dans la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $1,8 \cdot 10^{-5}$ kPa à 25 °C.
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 250,3 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 3,27$
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 10,2 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs.
	Métabolisme : Aucune donnée chez l'humain ou l'animal n'a été identifiée. Son passage placentaire ou dans le lait maternel n'est pas documenté. Néanmoins, la substance est probablement excrétée par le lait (coefficient de partage n-octanol/eau élevé).
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 pas 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	
Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -
	<i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	Résultats
	-
Synthèse des données humaines	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russel SR et al. – Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1989 ; 12 (3) : 508-18.	<i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération (exposition en continu) <i>Doses</i> : 0 ; 1,25 ; 2,5 et 5 % (soit environ 0 ; 1,9 ; 4,06 et 8,63 g/kg/j) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Animal</i> : souris <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 7 jours avant l'accouplement, l'accouplement (98 jours), pendant la gestation jusqu'au sevrage. <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>BPL</i> : non <i>Substance</i> : DnPP <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés
	<p>Le traitement administré à la plus faible dose n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les différents paramètres de la reproduction examinés dans cette étude. À la dose intermédiaire de 2,5 % (soit environ 4 g/kg/j), les auteurs ont pu observer une baisse significative du nombre de petits / portée et du nombre de petits vivants / portée, par comparaison au groupe non exposé. À la plus forte dose de 5 % (soit 8,6 g/kg/j), les accouplements entre animaux traités n'ont donné naissance à aucune portée. Un NOAEL pour la fertilité est établi à 1,25 % (correspondant à 1,9 g/kg/j).</p> <p>Les auteurs ont alors réalisé des accouplements entre des animaux traités à la plus forte dose de 5 % (mâles et femelles) et des animaux témoins (<i>crossover mating</i>). Les croisements entre les femelles traitées et les mâles non traités n'ont donné naissance à aucune portée, alors que les accouplements fertiles ont été de 67 % entre les mâles traités et les femelles non traitées (<i>versus</i> 72 % mâles et femelles témoins, soit sans différence significative). À noter toutefois que le traitement des mâles a eu une incidence négative sur le nombre de petits vivants / portée.</p> <p>À l'autopsie, 7 des 20 mâles exposés à la plus forte dose de 5 % présentaient une atrophie testiculaire. Les auteurs ont décrit une baisse du poids des testicules, de l'épididyme et des vésicules séminales, ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, de la motilité et une augmentation du taux de spermatozoïdes anormaux. Des lésions histologiques ont été décrites sur 19 des 20 mâles traités : dégénérescence des tubes séminifères, cellules interstitielles hyperplasiques, accumulation de liquide et de cellules dégénérées au niveau de l'épididyme.</p> <p>Chez les femelles, le traitement n'a pas altéré la durée de l'œstrus ; les examens histologiques n'ont pas mis en évidence de lésion de l'appareil reproducteur consécutive au traitement (groupe exposé à 5 %).</p>

Références bibliographiques	Protocole	
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. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1980 ; 54 (3) : 392-98.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (4 jours) <i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Animal</i> : jeune rat (SD) <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : DnPP (pureté 99 %)	<i>Doses</i> : 0 et 7,2 mmol/kg/j (0 et 1,8 g/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	Description des principaux effets observés	
	Le traitement n'a pas eu d'incidence sur la croissance pondérale, ni sur le poids des organes de la reproduction des petits mâles. Aucune lésion histologique consécutive au traitement n'a été mentionnée par les auteurs. À la même dose molaire, des lésions testiculaires ont été observées avec les phtalates de di-n-pentyle, de di-n-butyle et de di-n-hexyle.	
Synthèse des données animales (fertilité)		
Le DnPP entraîne une baisse de la fertilité du mâle et de la femelle chez la souris, ainsi que des lésions sévères de l'appareil reproducteur chez le mâle uniquement : seules de fortes doses ont été testées (> 1 000 mg/kg/j). La baisse de fertilité est plus marquée chez la souris femelle que chez le mâle. Un LOAEL de 4 000 mg/kg/j et un NOAEL de 1 900 mg/kg/j ont été établis (diminution du nombre de petits par portée et du nombre de petits vivants par portée).		
Références bibliographiques	Protocole	
Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP et al. – Developmental toxic potential of di-n-propyl phthalate administered orally to rats. <i>J Appl Toxicol.</i> 2011 ; 31 (1) : 36-44.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DnPP (pureté > 98 %)	<i>Doses</i> : 0 ; 500 ; 1 000 et 1 500 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6 – J20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement n'a pas eu d'incidence significative sur la croissance pondérale des femelles au cours de la gestation, en dehors d'une baisse transitoire observée au début du traitement dans le groupe exposé à la plus forte dose de 1 500 mg/kg/j.</p> <p>Aucune différence du nombre d'implantations, de pertes post-implantatoires, de résorptions, de fœtus vivants ou du sex ratio n'a été observée entre les animaux des groupes traités et témoin.</p> <p>L'observation des fœtus a mis en évidence une baisse de 6 à 7 % du poids des mâles et des femelles exposés à la dose de 1 000 mg/kg/j, atteignant 14 à 16 % (p<0.05) à la plus forte dose de 1 500 mg/kg/j. Les auteurs ont également observé une baisse significative de la distance anogénitale chez les fœtus mâles, de 4,4 et 16,3 % dans les groupes respectivement exposés à 1 000 et 1 500 mg/kg/j. À noter que les examens internes des fœtus ont montré une légère atteinte de la descente des testicules des petits mâle exposés à la plus forte dose de 1 500 mg/kg/j (sur 3 des 75 mâles (portées différentes)).</p> <p>Aucune malformation externe ou interne, ni variation des viscères consécutives au traitement n'a été décrite. Les auteurs ont toutefois relevé une augmentation dose dépendante de l'incidence des côtes surnuméraires cervicales et lombaires rudimentaires dans les groupes exposés à 1 000 et 1 500 mg/kg/j. De plus, des retards d'ossification ont été observés aux doses de 1 000 mg/kg/j (phalanges) et 1 500 mg/kg/j (os hyoïde, sternèbres, phalanges).</p> <p>Les auteurs ont déterminé un NOAEL de 500 mg/kg/j pour la toxicité vis-à-vis du développement.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM et al. – A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate	<i>Étude</i> : développement prénatal (étude de screening) <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DnPP (pureté > 98 %)	<i>Doses</i> : 0 et 750 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J14 – J18 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd

adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. <i>Toxicol Sci.</i> 2014 ; 140 (2) : 403-24.	<i>Cotation Klimisch : 2</i>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Dans le cadre d'une étude de screening chez le rat, les auteurs n'ont pas observé d'effet du DnPP, administré du 14^e au 18^e jour de gestation, sur la mortalité fœtale ou la production fœtale de testostérone.</p>

<p>Synthèse des données animales</p> <p>Dans une étude chez le rat, le DnPP n'a pas entraîné de toxicité embryonnaire, ni de tératogénèse. Une atteinte fœtale (variations squelettiques et un retard d'ossification) est notée en l'absence de toxicité maternelle (rat) ainsi qu'une faible activité anti-androgénique (réduction de la distance anogénitale) chez le mâle. Un LOAEL de 1 000 mg/kg/j et un NOAEL de 500 mg/kg/j ont été établis pour les effets sur le développement.</p>

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Les effets mutagènes sur cellules germinales n'ont pas été étudiés <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>.</p> <p>Effet perturbateur endocrinien : le DnPP n'a pas manifesté d'activité œstrogénique ou anti-œstrogénique <i>in vitro</i> et n'a pas présenté d'effet perturbateur endocrinien <i>in vivo</i> dans le test utérotrophique (Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Muroi T et al. – Comparison of the Hershberger assay and androgen receptor binding assay of twelve chemicals. <i>Toxicology.</i> 2004 ; 195 (2-3) : 177-86) ou le test d'Hershberger (Akahori Y, Nakai M, Yamasaki K, Takatsuki M et al. - Relationship between the results of <i>in vitro</i> receptor binding assay to human estrogen receptor alpha and <i>in vivo</i> uterotrophic assay: comparative study with 65 selected chemicals. <i>Toxicol In Vitro.</i> 2008 ; 22 (1) : 225-31).</p>
--	---

COMMENTAIRES

- Les effets du DnPP sur la reproduction et le développement ne sont pas documentés chez l'humain.
- Les effets du DnPP sur la fertilité ont été testés chez la souris dans une étude de reproduction sur 1 génération à de très fortes doses. Seules les plus fortes doses testées (supérieures à 1 900 mg/kg/j) ont eu des effets sur la fertilité. La dose intermédiaire de 4 000 mg/kg/j a entraîné une forte réduction du nombre des naissances, et aucune portée n'a été obtenue à la plus forte dose de 8 600 mg/kg/j. Les effets sont plus marqués chez les femelles. Les examens post-mortem ont mis en évidence de sévères lésions testiculaires chez les mâles (génération parentale).
- Une étude sur le développement a mis en évidence les effets du DnPP sur le fœtus de rats uniquement aux fortes doses. Une augmentation significative du nombre de variations squelettiques (côtes surnuméraires) a été observée aux doses \geq à 1 000 mg/kg/j en absence de toxicité maternelle. Il n'est pas tératogène chez le rat.
- Cette étude a par ailleurs mis en évidence un faible effet anti-androgénique (diminution de la distance anogénitale chez les mâles à partir de 1 000 mg/kg/j.). Cet effet anti-androgénique n'a pas été retrouvé dans les tests *in vitro* et *in vivo* recherchant des effets perturbateurs endocriniens.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

En l'absence de donnée humaine, et au vu des fortes doses testées dans la seule étude disponible chez la souris, le niveau de preuve de risque d'atteinte de la fertilité chez l'Homme est considéré comme limité. Chez les salariés des 2 sexes, des difficultés de conception seront systématiquement recherchés à l'interrogatoire lors des visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le DnPP n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement embryonnaire et fœtal. Chez le rat, une augmentation de l'incidence de variations squelettiques, un retard de croissance, ainsi qu'un faible effet anti-androgénique ont été observés. Ces effets sont à considérer comme des preuves limitées d'un effet sur le développement fœtal. L'exposition au DnPP 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. Dans le doute, on évitera d'exposer la femme enceinte au DnPP. Les contacts cutanés seront également évités.

Exposition durant l'allaitement

Il n'existe pas d'étude conduite chez l'Homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Compte tenu de la présence probable du DnPP dans le lait maternel ($\log K_{ow} > 3$), il est recommandé d'éviter d'exposer au DnPP une femme allaitant. Si une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R.4412-5 du Code du travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R.4412-15 du Code du travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source et, en dernier lieu, des mesures de protection individuelle doivent être proposées.