

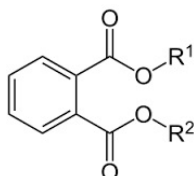
# Phtalate de bis(2-éthylhexyle)

Fiche toxicologique n°161

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ 2004

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	Nom <b>Phtalate de bis(2-éthylhexyle)</b>
	Numéro CAS <b>117-81-7</b>
	Numéro CE <b>204-211-0</b>
	Numéro index <b>607-317-00-9</b>
	Synonymes <b>Phtalate de di(2-éthylhexyle), Phtalate de di-sec-octyle, DEHP, DOP</b>

## Etiquette



**PHTALATE DE BIS(2-ÉTHYLHEXYLE)**

**Danger**

- H360FD - Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au développement.

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.  
204-211-0

*Selon l'annexe VI du règlement CLP.*

## Caractéristiques

### Utilisations

[1 à 3]

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (appelé couramment DEHP) est utilisé essentiellement comme plastifiant pour les matières plastiques et élastomères. Il est, en particulier, le plastifiant le plus largement utilisé pour le polychlorure de vinyle.

## Propriétés physiques

[1,2]

A température et pression ambiantes, le DEHP est un liquide huileux, très peu volatil, presque incolore et d'odeur très faible. Il est pratiquement insoluble dans l'eau mais se dissout bien dans la plupart des solvants organiques et a une forte affinité pour les lipides et les graisses.

Nom Substance	Détails	
Phtalate de bis(2-éthylhexyle)	Formule	<b>C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub></b>
	N° CAS	<b>117-81-7</b>
	Etat Physique	<b>Liquide</b>
	Masse molaire	<b>390,57</b>
	Point de fusion	<b>-50 °C</b>
	Point d'ébullition	<b>231°C à 0,67 kPa</b>
	Densité	<b>0,983</b>
	Densité gaz / vapeur	<b>16</b>
	Pression de vapeur	<b>env. 10<sup>-6</sup> Pa à 25 °C 160 Pa à 200 °C</b>
	Point d'éclair	<b>200 °C (coupelle fermée)</b>
	Température d'auto-inflammation	<b>370 à 390 °C (selon les sources)</b>
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	<b>Limite inférieure : 0,3 % à 245 °C</b>

A 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 15,87 mg/m<sup>3</sup>

## Propriétés chimiques

[4]

Le DEHP est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation. A température élevée, sa décomposition peut donner naissance à de l'anhydride phtalique. Il peut réagir dangereusement avec les bases et les acides forts ainsi que les produits oxydants forts. Le produit n'est pas considéré comme corrosif à l'égard des métaux.

## Réipients de stockage

Le stockage du DEHP s'effectue habituellement dans des récipients en acier doux, en acier inoxydable ou en aluminium. Les matières plastiques ne sont pas recommandées.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) indicatives dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le phtalate de bis(2-éthylhexyle).

Substance	Pays	VME (mg/m <sup>3</sup> )
Phtalate de bis(2-éthylhexyle)	France	5
Phtalate de bis(2-éthylhexyle)	Etats-Unis (ACGIH)	5

### Méthodes de détection et de détermination dans l'air

[13, 14]

- Prélèvement par pompage de l'atmosphère à travers un filtre ou un tube d'adsorption Tenax<sup>®</sup>. Désorption au solvant. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID).

## Incendie - Explosion

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

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales.

L'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[1,5]

***Le DEHP est rapidement absorbé chez l'homme et l'animal par voie orale après hydrolyse en MEHP (phtalate de mono(2-éthylhexyle)). L'absorption par voie cutanée semble faible chez l'homme alors qu'elle a été mise en évidence par inhalation. Le MEHP est largement distribué dans les tissus sans qu'une accumulation soit observée puis il subit une série d'oxydations dans le foie, très poussées chez le rat et plus réduites chez les primates et l'homme. Chez ce dernier, les métabolites sont ensuite largement conjugués à l'acide glucuronique. L'excrétion intervient rapidement par voies urinaire et fécale avec une grande variabilité inter-espèce et inter-individuelle chez l'homme.***

#### Chez l'animal

##### Absorption

De nombreuses études sur l'animal ont montré que le DEHP est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, principalement après hydrolyse en phtalate de mono(2-éthylhexyle) (MEHP) par des lipases. Le degré d'absorption chez le rat, les primates non humains ainsi que l'homme peut être évalué à environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 200 mg/kg. L'absorption semble plus faible chez l'homme et les primates que chez le rat, probablement du fait d'une activité réduite des lipases. Un seuil d'hydrolyse du DEHP en MEHP induisant une proportion plus importante de DEHP intact au contact des tissus a été mis en évidence chez le rat.

L'absorption pulmonaire du DEHP a été montrée chez l'homme et le rat mais non quantifiée.

L'absorption cutanée chez les rongeurs est d'environ 20 % de la dose appliquée. Une étude *in vitro* a par ailleurs montré que l'absorption cutanée du DEHP était quatre fois plus importante chez le rat que chez l'homme.

##### Distribution

La totalité du DEHP sanguin est liée aux protéines avec une demi-vie de 18,6 heures ; son produit d'hydrolyse, le MEHP, s'équilibre entre les formes libre et liée de l'albumine avec une demi-vie plus élevée. La substance se dépose d'abord dans le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins, puis dans les muscles, les poumons, les testicules et le cœur. Elle est rapidement éliminée de l'organisme : la majorité en 24 heures, le reste en 3 à 5 jours avec une rétention tissulaire faible. Aucune accumulation n'est observée après administration orale de 2,8 g/kg/j pendant 7 jours ou 5 g/kg dans la nourriture pendant 5-7 semaines. La clairance rapide et le faible potentiel d'accumulation tissulaire des diesters phtaliques sont la cause de leur faible toxicité aiguë et chronique.

##### Métabolisme

Le DEHP est transformé, avant absorption, en MEHP et 2-éthylhexanol (2-EH) par une hydrolase. Cette lipase, présente dans la majorité des organes, est particulièrement active dans le suc pancréatique et la muqueuse intestinale. Le métabolisme oxydatif du MEHP commence par une hydroxylation de la chaîne latérale éthylhexyle par le système des mono-oxygénases mixtes cytochrome P450 dépendantes ; cette activité existe au niveau hépatique chez le rat ; mais aussi au niveau rénal et pulmonaire chez le lapin. Si les voies métaboliques largement étudiées chez le rat et le lapin (fig. 1) sont probablement identiques chez les autres mammifères, elles diffèrent sur le plan quantitatif.

Ainsi chez le singe, l'hydrolyse est très faible et la  $\beta$ -oxydation (responsable de la formation du métabolite impliqué dans les phénomènes de cancérogenèse hépatocellulaire) intervient à un degré moindre comparé au rat ou à la souris.

Le 2-éthylhexanol (2-EH) est rapidement métabolisé en acide 2-éthylhexanoïque (2-EHA) dans de nombreux tissus. Cet acide est soumis à des oxydations menant finalement à l'acétate et au dioxyde de carbone. La décomposition des intermédiaires de l'oxydation produit de faibles quantités de 2- et 4-heptanone.

A chaque étape du métabolisme, les produits peuvent être convertis en glucuro-conjugués ; le taux de glucuronides urinaires dérivés du MEHP est insignifiant chez le rat, modéré chez le hamster (15 %) et élevé chez la souris (64 %), les primates (80 %) et l'homme (80 %). La conjugaison permet généralement de diminuer la toxicité potentielle des substances. Le mécanisme de glucuro-conjugaison n'étant fonctionnel qu'à l'âge de trois mois chez les enfants, les fœtus et nouveaux-nés peuvent donc être particulièrement vulnérables à une exposition au DEHP.

##### Élimination

L'excrétion du DEHP et de ses métabolites est rapide : chez la souris et le rat, jusqu'à 60 % d'une dose orale ou intraveineuse apparaissent dans les urines en 24 heures, 1 à 15 % sont excrétés dans les 7 jours suivants ; le lapin excrète 65 % d'une dose orale dans l'urine alors que le chien excrète une grande majorité de la dose dans les fèces (56-75 %). Si les métabolites urinaires du MEHP sont identiques dans toutes les espèces sur le plan qualitatif, la distribution quantitative varie avec l'espèce, l'âge de l'animal et la dose. La répartition de l'excrétion des métabolites, entre l'urine et les fèces, est indépendante de la dose mais dépend fortement de l'espèce, du sexe, de la voie et du mode d'administration.

#### Schéma métabolique

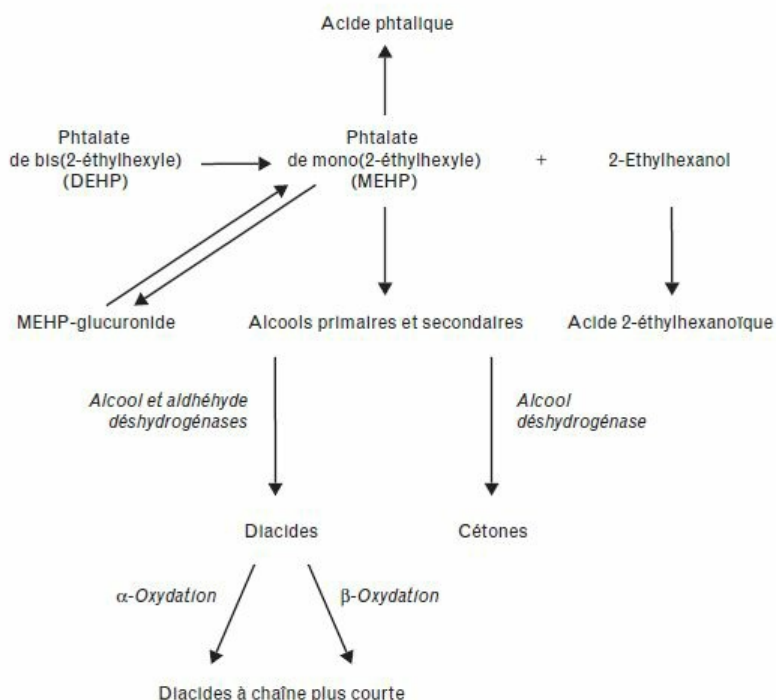


Fig 1 : schéma métabolique du DEHP  
(d'après les études réalisées sur le rat et le lapin).

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

[1,5]

**Le DEHP montre une toxicité aiguë relativement faible. Un effet sensibilisant respiratoire est suspecté, mais il n'est pas irritant pour la peau et les yeux.**

Une étude de toxicité aiguë par inhalation chez le rat a permis de déterminer une CL50 supérieure à 10 g/m<sup>3</sup>/4h. Par exposition orale, la DL50 a été évaluée comme supérieure à 20 ou 40 g/kg chez le rat et supérieure à 10 ou 20 g/kg chez la souris, suivant les études. Une étude de toxicité cutanée chez le lapin conclut à une DL50 d'environ 25 ml/kg mais la fiabilité de l'étude peut être mise en doute. Néanmoins, l'absorption cutanée étant réduite, la toxicité aiguë cutanée attendue pour ce produit est faible.

Deux études d'exposition cutanée chez des lapins (DEHP pur, 4 h) ont montré une irritation nulle ou légère dans un des cas (faible érythème). Sur un essai exposant la peau de lapin à du DEHP pur pendant 24 heures avec ou sans abrasion préalable de la peau, des irritations faibles à modérées étaient observées 24 heures après l'application mais disparaissaient à 72 heures. Ces éléments permettent de supposer que l'irritation cutanée sera très faible chez l'homme, le lapin étant en général plus sensible que l'homme. Sur l'œil de lapin, l'application de 0,1 ml de DEHP pur ne provoque qu'une faible irritation passagère se manifestant par une rougeur de la conjonctive. L'iris et la cornée ne sont pas affectés. Aucune étude permettant d'évaluer l'irritation respiratoire n'a été réalisée.

Aucun effet de sensibilisation cutanée n'a été mis en évidence sur le cobaye par test de maximalisation et test de Buehler (à des concentrations de 40 à 100 % de DEHP). Une étude *in vitro* sur du tissu trachéal de rat a montré que l'exposition au DEHP n'avait pas d'effet mais qu'une exposition à 10<sup>-4</sup> moles de MEHP induit une augmentation réversible du taux de méthacholine.

### Toxicité subchronique, chronique

[1, 5]

**Les organes cibles identifiés sont le foie, les reins et les testicules. A moyen et long terme chez les rongeurs, la toxicité se manifeste sur le foie principalement par une prolifération des peroxyosomes. Cette prolifération n'a pas été observée chez les primates et semble peu extrapolable à l'homme.**

Chez le rat, l'exposition par voie orale à 25 mg/kg/j pendant 16 j n'induit pas d'effet toxique ; une dose de 400 mg/kg/j provoque une diminution du gain de poids corporel. Après une dose de 2 g/kg/j pendant 14 jours, l'examen anatomopathologique révèle une hépatomégalie accompagnée d'une induction de la prolifération des peroxyosomes dans les deux sexes, une hypotriglycéridémie et une hypocholestérolémie uniquement chez les mâles et une atrophie testiculaire accompagnée d'une baisse des concentrations testiculaires en zinc. L'intensité de l'atrophie est fonction de la voie, de la dose et de la durée d'exposition et inversement proportionnelle à l'âge de l'animal. La dose sans effet pour l'appareil reproducteur du mâle est estimée à 4,8 mg/kg/j [7].

Par ailleurs, il semble que la variabilité de la toxicité entre les différentes espèces soit importante. Chez la souris, les mêmes effets que chez le rat sont observés avec une sensibilité moindre puisque la NOAEL a été estimée à 100 mg/kg/j dans une étude de toxicité chronique. Chez le singe, une étude à court terme sur le marmouset n'identifie pas d'effet sur le foie et les testicules et seulement une faible augmentation des peroxyosomes alors qu'une étude comparable chez le rat mettait en évidence une prolifération des peroxyosomes marquée. La même différence de sensibilité a été notée sur une étude à court terme sur le singe *Cynomolgus* et des études sur le marmouset à des doses allant jusqu'à 2500 mg/kg/j pendant 13 semaines n'ont montré aucun effet sur le foie, les reins et les testicules. Seules une faible diminution du gain de poids et une faible prolifération des peroxyosomes ont été notées ainsi qu'une diminution du poids de la rate. Des études *in vitro* ont également confirmé une sensibilité plus grande des hépatocytes de rats aux métabolites du DEHP que ceux du cobaye, du lapin, du singe *Cynomolgus* et de l'homme.

De plus, des études récentes ont conclu que les effets hépato-toxiques chez les rongeurs font intervenir l'activation de récepteurs spécifiques (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors ou PPAR) qui induisent la prolifération des peroxyosomes. Dans le foie humain, il a été démontré que le récepteur PPAR- $\alpha$  est présent à un niveau plus faible que chez le rat et qu'il a également une activité plus faible ce qui permet de conclure que le mécanisme par lequel le DEHP induit des effets sur le foie chez les rongeurs est négligeable chez l'homme.

Enfin, l'administration prolongée par voie orale chez le rat (150 mg/kg, 3 fois/sem, 1 an) provoque des kystes rénaux.

## Effets génotoxiques

[1, 5]

**Le DEHP n'est pas considéré comme génotoxique.**

*In vitro*, la plupart des tests réalisés avec le DEHP sont négatifs ; seules l'induction d'aneuploidie (sur levures et cellules hépatiques de hamster chinois) et la transformation cellulaire ont donné des résultats positifs. Le MEHP (25-50  $\mu$ g/ml) est clastogène pour les cellules embryonnaires de hamster syrien (en présence d'activateur métabolique de foie de rat) et les lignées cellulaires CHO et RL4.

*In vivo*, les tests effectués avec le DEHP et MEHP (aberrations chromosomiques et micronoyaux sur moelle osseuse, synthèse non programmée de l'ADN dans les cellules hépatiques, mutation létale dominante) sont négatifs. L'urine de rat exposé au DEHP donne des résultats négatifs dans le test d'Ames. Enfin, l'induction d'une aneuploidie *in vitro* mais pas *in vivo* pourrait être due aux propriétés détergentes de la substance.

## Effets cancérogènes

[1, 5]

**Le DEHP est un cancérogène hépatique chez le rat et la souris. Les récepteurs PPAR qui sont à l'origine de la prolifération des peroxyosomes et des hépatocytes ont un rôle central dans la médiation des effets hépato-toxiques. Chez l'homme, les PPAR sont peu présents et peu actifs et le DEHP n'est pas considéré comme cancérogène.**

Le DEHP administré à forte dose pendant 2 ans dans la nourriture du rat (0,6 à 1,2 %) et de la souris (0,3 à 0,6 %) est un cancérogène hépatique pour ces deux espèces : augmentation du taux d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires, avec métastases pulmonaires chez la souris. Aucun effet cancérogène n'a été montré chez le hamster (par injection intrapéritonéale de 3 g/kg, 1 fois/sem, 18 sem ou par inhalation de 15  $\mu$ g/m<sup>3</sup> pendant toute la durée de vie).

Chez la souris, il se comporterait comme promoteur tumoral hépatique (adénomes après initiation par une injection intrapéritonéale de diéthylnitrosamine) et cutané (papillomes chez la souris SENCAR après initiation par le diméthylbenzantracène). Les résultats des essais de génotoxicité semblent montrer qu'il n'agit pas comme initiateur.

La formation de tumeurs dans le foie s'explique en grande partie par l'induction par le DEHP de la prolifération des peroxyosomes qui engendre une augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène. L'augmentation consécutive du stress oxydatif semble impliquée directement et indirectement dans des altérations de l'ADN et des transformations néoplasiques. La prolifération hépatocytaire semble également mise en cause dans le développement de tumeurs. Il a été démontré que l'activation de la prolifération des peroxyosomes ainsi que des hépatocytes se fait par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires ou PPAR qui ont donc un rôle central dans la cancérogénicité hépatique du DEHP. Une grande variabilité de sensibilité hépatique interspécies est observée, s'expliquant par des niveaux d'expression et d'activité des PPAR variables. En effet, les études de toxicités chroniques/subchroniques et *in vitro* (cf. ci-dessus) ont montré une sensibilité hépatique élevée chez le rat et la souris, intermédiaire chez le hamster et moindre chez les primates et l'homme qui semble donc relativement protégé des effets cancérogènes du DEHP. Cet élément est également confirmé par l'absence d'anomalie induite chez des patients traités par des agents hypo-lipémiants (eux-mêmes proliférateurs de peroxyosomes et inducteurs de cancers chez le rat).

## Effets sur la reproduction

[1, 6]

**Les testicules sont un organe cible du DEHP et des atteintes sévères du système reproducteur mâle ont été clairement mises en évidence chez les rongeurs par voie orale. L'effet du DEHP et de ses métabolites est particulièrement sensible sur les animaux jeunes ainsi que par exposition prénatale durant la gestation et par le lait maternel. Le DEHP altérerait également la fertilité chez la femelle. Par ailleurs, une exposition orale au DEHP induit chez les rongeurs une mortalité fœtale accrue, des malformations et des retards de croissance dans la descendance. Ces éléments ont amené la classification du DEHP par l'UE comme substance devant être assimilée à une substance causant des effets toxiques sur la fertilité et le développement dans l'espèce humaine (toxique pour la fertilité et le développement de catégorie 2).**

### Fertilité

Le DEHP a été identifié dans de nombreuses études par voie orale chez les rongeurs comme provoquant une atteinte sévère du système reproducteur mâle et de façon moins documentée de la fertilité chez la femelle. Ces effets semblent principalement attribués à son métabolite principal, le MEHP.

Les effets sur le système reproducteur mâle se manifestent par ordre de sévérité par une atrophie testiculaire et épидидymaire, une diminution de la concentration testiculaire en zinc, une altération de la qualité du sperme ainsi qu'une atrophie des tubes séminifères allant jusqu'à la perte complète de la spermatogénèse. Une augmentation progressive de la vacuolisation des cellules de Sertoli a été observée à partir de doses très faibles et est considérée par certains auteurs comme un signe précoce d'atteinte testiculaire. Ces cellules sont le site d'action de l'hormone FSH, responsable de l'initiation de la spermatogénèse. Son rôle est particulièrement important à la puberté, période durant laquelle une sensibilité accrue des jeunes rats au DEHP a été mise en évidence. Des études *in vitro* confirment que l'altération de la fonction reproductrice mâle semble intervenir par l'action du DEHP ou de ses métabolites sur les cellules de Sertoli. D'autres études ont également émis l'hypothèse d'une action sur les cellules de Leydig.

Les effets constatés ne semblent pas faire intervenir la prolifération des peroxyosomes et sont donc considérés comme extrapolables à l'homme. Néanmoins, des différences de sensibilité ont été constatées entre les espèces avec une sensibilité marquée chez le rat, la souris et le furet, moindre chez le hamster et nulle chez le marmouset exposé à de fortes doses (2500 mg/kg/j) pendant 13 semaines et chez le singe *Cynomolgus* pré-pubère. Ces différences peuvent s'expliquer en partie par une hydrolyse moindre du DEHP en MEHP en raison d'un taux plus faible de lipase intestinale chez les primates que chez les rongeurs. Cependant, l'évaluation de risque européenne [1] a choisi de retenir une NOAEL pour la fertilité de 4,8 mg/kg/j, déterminée dans une étude de toxicité sur la reproduction sur 3 générations chez le rat exposé par voie orale [7].

Chez le rat et la souris, un traitement oral par du DEHP semble également produire des effets sur la fonction reproductrice femelle se manifestant notamment par des défauts d'ovulation et une altération du cycle oestral.

#### Développement

Les nombreuses études par voie orale chez les rongeurs qui visent à évaluer la toxicité sur le développement du DEHP ainsi que de ses métabolites le MEHP, le 2-EH, le 2-EHA et l'acide phtalique montrent de façon cohérente que le DEHP provoque des malformations ainsi qu'une mortalité intra-utérine et des retards de développement qui ne sont pas fortement associés à une toxicité maternelle. Les principales malformations observées portent sur le squelette axial, le squelette appendiculaire, le système cardiovasculaire, les yeux et le tube neural. Le panel d'experts du NTP-CERHR [5] et l'évaluation de risque européenne [1] concluent de façon concordante à une NOAEL pour les malformations de 40 mg/kg/j. Le MEHP a également été identifié comme tératogène et toxique pour le développement ainsi que le 2-EH et le 2-EHA comme toxiques pour le développement. Le 2-EHA est par ailleurs un isomère de structure de l'acide valproïque, tératogène connu pour l'homme et l'animal et semble agir par l'induction d'une déficience en zinc.

Chez le rat, des dommages irréversibles sur le système reproducteur mâle ont été observés à des doses de DEHP ingérées n'induisant pas de toxicité maternelle par exposition des fœtus *in utero* ainsi que par exposition de jeunes rats pendant la période d'allaitement à des niveaux de doses très bas [7]. L'observation dans la descendance mâle d'une diminution de la distance ano-génitale, d'hypospadias, de la non régression des mamelons ainsi que d'un retard dans la descente des testicules et la séparation du prépuce indique également un vraisemblable effet de perturbateur endocrinien anti-androgène. Ceci a été confirmé par la mise en évidence *in vitro* de la capacité du MEHP à se fixer au récepteur humain aux œstrogènes.

### Toxicité sur l'Homme

**Les données sur la toxicité humaine du DEHP sont rares et portent sur des effectifs réduits. La toxicité aiguë ne semble pas préoccupante et seul un faible pouvoir sensibilisant sur les voies respiratoires est suspecté. Certains éléments indiquent une possible activité de perturbateur endocrinien. Aucune donnée humaine sur les effets cancérigènes n'est disponible.**

[1, 5]

#### Toxicité aiguë

Une étude de cas portant sur 2 hommes rapporte que l'ingestion d'une dose de 5 g n'a fait apparaître aucun symptôme alors qu'une dose de 10 g a provoqué des troubles gastriques modérés.

L'exposition cutanée au DEHP pur pendant 7 jours chez 23 personnes montre que le DEHP n'est pas un irritant cutané. Aucune donnée sur l'homme n'est disponible en ce qui concerne l'irritation oculaire et respiratoire.

Alors que le DEHP ne semble pas avoir d'effet de sensibilisation cutanée, quelques études ont suggéré qu'il peut favoriser le développement d'obstruction bronchique et d'asthme mais le lien entre le DEHP et les effets décrits n'est pas clairement établi [1].

#### Toxicité chronique

[8, 9]

Trois enquêtes épidémiologiques chez des travailleurs exposés à divers phtalates, dont le DEHP, et à des alcools ont montré une forte incidence de neuropathie centrale (narcose), périphérique (polynévrite sensitivomotrice) ou autonome (hypertension artérielle, hyperhydrose palmo-plantaire). L'examen sanguin a retrouvé une légère pancytopenie avec réticulocytose modérée et accélération de la vitesse de sédimentation. Cependant, en raison de l'exposition multiple, il est difficile d'évaluer la toxicité propre au DEHP à partir de ces observations.

Un étude réalisée dans une usine de production de film en polychlorure de vinyle où le DEHP était le principal plastifiant utilisé ne retrouve pas d'anomalies de la fonction respiratoire ; quelques perturbations mineures de certains indices biologiques (légère anémie, augmentation des IgA) sont observées, qui demandent à être confirmées.

Aucune étude relatant une toxicité rénale ou concernant les effets sur la reproduction chez l'homme n'a été publiée.

#### Effets génotoxiques

Chez 10 ouvriers d'une usine produisant du DEHP dont l'exposition était comprise entre 0,01 à 0,16 mg/m<sup>3</sup> pendant 10 à 30 ans, aucune augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques n'a été observée par rapport au groupe témoin [10] ce qui semble confirmer le caractère non-génotoxique du DEHP mais les résultats de cette étude sont difficilement interprétables du fait du nombre limité de sujets observés.

#### Effets cancérigènes

[9, 11]

Une étude épidémiologique réalisée en Italie a mis en évidence un excès de cancer du poumon chez des sujets exposés à divers phtalates, dont le DEHP, et à l'acétylène. Cependant, les données disponibles chez l'homme ne permettent pas une évaluation satisfaisante du risque cancérigène du DEHP.

#### Effets sur la reproduction

Des niveaux élevés et significatifs de phtalates, dont le DEHP, et de son métabolite le MEHP ont été relevés dans 68 % des échantillons de sérum sanguin de fillettes de moins de 8 ans présentant un développement des seins prématuré [12]. Les auteurs de cette étude suggèrent une activité de perturbateur endocrinien sans qu'un lien direct puisse pas établi.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2004

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 cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 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.

### Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

### 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.

### Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

### Classification et étiquetage

#### a) **Substance** DEHP :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU E L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du DEHP, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
  - Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360FD
- selon la directive 67/548/CE
  - Toxique pour la reproduction, Cat. 2, R 60-61

#### b) **mélanges** (préparations) contenant du DEHP :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

## Interdiction / Limitations d'emploi

- Le DEHP étant classé toxique pour la reproduction R 60-61 de catégorie 2, une limitation de mise sur le marché et d'importation à destination du grand public de cette substance ou des préparations en contenant sera mise en place en modifiant notamment la directive 76/769/CEE et l'arrêté du 7 août 1997.
- Décision 1999/815/CE du 7 décembre 1999 modifiée (J.O.C.E. du 9 décembre 1999) prévoyant l'interdiction provisoire de l'utilisation de certains phtalates (dont le DEHP) dans les jouets et articles de puériculture en PVC souple destinés à être portés à la bouche par des enfants de moins de trois ans.

## Protection de la population

- Décret du 29 décembre 1988 relatif à certaines substances et préparations vénéneuses (articles R. 5149 à R. 5170 du Code de la Santé publique) et circulaire du 2 septembre 1990 (J.O. du 13 octobre 1990) :
  - détention dans des conditions déterminées (art. R 5162)
  - étiquetage (cf. § Classification et étiquetage)
  - cession réglementée (art. R 5163 et R 5164).

## 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 au 1er janvier 2017 ([www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentsf.html](http://www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentsf.html)). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

En raison de la toxicité du DEHP, des mesures très sévères de protection collective, ou à défaut individuelle, s'imposent lors de la manipulation de cette substance ainsi que des produits ou des matières plastiques qui en contiennent et ceci d'autant plus quand ils sont utilisés à chaud. Chaque fois que l'usage et le procédé le permettent, il est recommandé d'utiliser un autre produit moins dangereux, après une étude comparative approfondie des risques encourus : le remplacement du DEHP dans le PVC par d'autres phtalates de plus haut poids moléculaire (DINP - phtalate de diisononyl -, DIDP - phtalate de diisodécyle -) ou par des plastifiants appartenant à d'autres familles chimiques (adipate de di-2-éthylhexyle, phosphate d'alkyle, trimellitate de trialkyle ou polyesters polymérisés) est d'ores et déjà envisagé.

## Au point de vue technique

### Stockage

- Stocker le DEHP dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles,...) et à l'écart des bases et acides forts ainsi que 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.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.

### Manipulation

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

- Instruire le personnel des dangers présentés par le DEHP, des moyens de prévention et des précautions élémentaires d'hygiène individuelle à respecter. Une information spécifique devra être organisée en liaison avec le médecin du travail pour les femmes en âge de procréer.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Prévenir toute inhalation d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée, à caractère exceptionnel ou pour des interventions d'urgence.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en DEHP.
- 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, masques, gants imperméables (par exemple en Viton<sup>®</sup>, caoutchouc butyle ; certaines matières telles que le PVC sont à éviter [15]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Prévoir des douches et fontaines oculaires.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du DEHP sans prendre les précautions d'usage [16].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le DEHP
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, vermiculite...). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, 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 (incinération contrôlée, par exemple).

## Au point de vue médical

- A l'embauchage, éviter d'exposer les personnes atteintes d'affections hépatiques ou neurologiques chroniques. Il appartiendra au médecin du travail de juger de l'opportunité d'examen complémentaires pour étudier ces fonctions. Il avertira les femmes en âge de procréer du danger du DEHP pour la reproduction, leur rappellera l'importance du respect des mesures de prévention et les informera de la nécessité de l'avertir dès le début de leur grossesse. Les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à du DEHP, au vu de la réglementation (art. R. 231.56-12 du Code du travail).
- Au cours des visites périodiques, rechercher des signes cliniques d'atteinte du système nerveux. Sauf si le médecin le juge nécessaire, il n'apparaît pas impératif, dans l'état actuel des connaissances, de pratiquer des examens complémentaires systématiques.
- Lors d'accidents aigus, **demander dans tous les cas l'avis d'un médecin** ou du centre antipoison régional ou des services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané, laver la peau à grande eau, immédiatement et pendant 15 minutes au moins ; retirer en même temps les vêtements souillés ou suspectés de l'être, qui ne seront réutilisés qu'après avoir été décontaminés. Consulter un médecin s'il apparaît des lésions cutanées ou si la contamination est étendue ou prolongée.



- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant 15 minutes au moins, paupières bien écartées. S'il apparaît une douleur, une rougeur ou une gêne visuelle, consulter un ophtalmologiste.
- En cas d'ingestion, si le sujet est parfaitement conscient, tenter de faire vomir. Rincer la bouche avec de l'eau. Selon la quantité ingérée, faire hospitaliser la victime.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Si nécessaire, commencer une décontamination cutanée et oculaire. Maintenir la victime au repos, lui administrer de l'oxygène si besoin et faire hospitaliser.
- Dans ces deux derniers cas, si elle est inconsciente, maintenir la victime au repos et en position latérale de sécurité. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, une assistance respiratoire et transférer dès que possible en milieu hospitalier à l'aide des organismes de secours d'urgence.

## Bibliographie

- 1 | European Union Risk Assessment Report on Existing Substances : Bis(2-ethylhexyl)phthalate Cas N° 117-81-7. Règlement CEE 798/93. Consultable sur le site Internet : [www.ecb.jrc.it/existing-chemicals](http://www.ecb.jrc.it/existing-chemicals).
- 2 | BISESI M. S. - Esters. In : CLAYTON G.D., CLAYTON F.E. - *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4<sup>e</sup> éd., vol. 2, part.D. New-York, John Wiley and Sons, 1994, pp. 2967-3118.
- 3 | KIRK-OTHMER - *Encyclopedia of chemical technology*, 4<sup>e</sup> éd., Vol. 9. New-York, John Wiley and Sons, 1992, pp. 781-812.
- 4 | Di(2-ethylhexyl)phthalate - International Chemical Safety Card. IPCS, CEC, ICSC 0271, 2001. Consultable sur le site Internet : [www.cdc.gov/niosh/ipcslicstart.html](http://www.cdc.gov/niosh/ipcslicstart.html)
- 5 | NTP-CERHR expert panel report on di(2-ethylhexyl)phthalate (2000). Centre for the evaluation of risks to human reproduction, National toxicology program. Consultable sur le site Internet : [www.cerhr.niehs.nih.gov](http://www.cerhr.niehs.nih.gov)
- 6 | Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) (2002). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Consultable sur le site Internet : [www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/)
- 7 | WOLFE et coll. - Multigeneration reproduction toxicity study in rats (unaudited draft) : Diethylhexylphthalate : Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. TherImmune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland), TRC Study N° 7244-200, 2003.
- 8 | SCHULZ C.O. - Assessing human health risks from exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and related phthalates : scientific issues. *Drug Metabolism Reviews*, 1989,21(1), pp. 111-120.
- 9 | NIELSEN J., AKESSON B., SKERFVING S. - Phthalate ester exposure-air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1985, 46 (11), pp.643-7.
- 10 | THIESS A.M. and FLEIG H. - Chromosomenuntersuchungen bei Mitarbeitern mit Exposition gegenüber Di-2-äthylhexylphthalat (DOP). *Zbl. Arbeitsmed*, 1978,28, 351-355.
- 11 | RIBOLI E. - Mortality from lung cancer in an acetylene and phthalic anhydride plant. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1983, 9, pp.455-462.
- 12 | COLON I. et coll. - Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(9), pp. 895-900.
- 13 | NIOSH manual of analytical methods, 4<sup>e</sup> éd.
- 14 | Cincinnati, Ohio, 1994, méthode 5020.
- 15 | Diethylphthalates in air. MDHSE 32. Bootle, HSE Sales Point, 1987.
- 16 | FORSBERG K., MANSDORF S.Z. - Quick selection guide to chemical protective clothing. New York, John Wiley & Sons, 4<sup>e</sup> éd., 2003.
- 17 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAM R 276 - INRS.

## Auteurs

M. Falcy, D. Jargot, A. Laudet-Hesbert, S. Miraval, E. Pasquier, J.C. Protois.