

## LE POINT DES CONNAISSANCES SUR...

## ED 5010

© D.R. Atofina



Les phtalates sont surtout utilisés dans l'industrie du plastique pour assouplir le PVC.

Les phtalates, produits à quelque 3 millions de tonnes par an dans le monde, sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien. L'exposition, souvent difficile à évaluer en raison de la multiplicité des sources potentielles et des situations, peut se produire par inhalation, par contact ou par ingestion. La mise en évidence dans la dernière décennie de propriétés toxiques pour la reproduction ainsi que du caractère cancérigène de certains phtalates sur le rongeur lors de tests couramment pratiqués pour évaluer le risque pour l'homme, a provoqué des inquiétudes. Il est donc nécessaire de faire le point sur les risques liés à ces produits.

# Les phtalates

### Que sont les phtalates ?

Les phtalates sont de remarquables plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC), auquel ils confèrent toute la flexibilité voulue et facilitent sa mise en

forme ; cet usage représente de l'ordre de 90 % de leurs débouchés.

### Où trouve-t-on les phtalates ?

*Phtalates les plus utilisés, abréviations et consommation (kt) par type aux États-Unis (1994) et en Europe de l'Ouest (moyenne 1990-1995).*

Phtalates de :	Abréviation	N° CAS	Consommation	
			USA	E. O.
di-2-éthylhexyle	DEHP	117-81-7	109	459
di-isodécyle	DIDP	68515-49-1	111	200
di-isononyle	DINP	68515-48-0 28553-12-0	98	121
C7 à C11 linéaires	711P		109	-
benzyle et de butyle	BBP	85-68-7	39	-
di-isohexyle + di-isohéptyle	-		32	-
C6 à 10 linéaires	610P		21	-
autres(*)	-		76	894

(\*) inclut les phtalates de di-undécyle (DUP), di-tridécyle (DTDP), di-isooctyle (DIOP), di-éthyle (DEP), di-butyle (DBP), di-méthyle (DMP).

On trouve des phtalates dans pratiquement tous les articles en PVC (concentration parfois supérieure à 50 % en poids), rigides et semi-rigides (env. 65 % des utilisations) ou souples, de manipulation quasi quotidienne : profilés (cadres pour fenêtres), anneaux de dentition, ballons, nappes, tuyaux, rideaux de douche, imperméables, colles, lubrifiants, fils et câbles, dallages, couvertures plastifiées, etc. Le DEHP est très

apprécié pour les propriétés mécaniques qu'il confère au PVC.

Les phtalates sont présents partout dans notre environnement (en 1994, 520 tonnes de rejets pour l'Europe de l'Ouest). Bien que biodégradables, ils ont tendance, du fait de leur caractère hydrophobe, à passer dans les sédiments où ils peuvent persister plus longtemps.

On les trouve également dans les aliments (lait, fromages, poissons, viandes, margarines, céréales), en partie suite à la migration des phtalates présents dans les containers ou emballages.

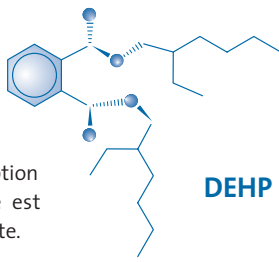
### Propriétés physico-chimiques

Les phtalates sont des liquides organiques visqueux, transparents qui n'émettent dans l'atmosphère que très peu de vapeurs dans les conditions usuelles (très faible tension de vapeur). Les phtalates sont très peu solubles dans l'eau, et ont une forte affinité pour les graisses ou les alcools lourds.

## RISQUES POUR L'HOMME

### Un certain nombre de phtalates ont été étudiés dans un cadre européen

L'absorption des phtalates par les systèmes digestif et pulmonaire est démontrée ; en revanche, l'absorption par voie cutanée est plus limitée et lente.



Par voie orale, les études ont montré des caractéristiques d'absorption (sous forme monoester) comparables au plan qualitatif chez l'homme et l'animal. Sur le plan quantitatif, le rongeur présente de meilleures capacités d'absorption que le primate. Distribués notamment dans le foie, les reins, et les graisses, les monoesters sont rapidement éliminés (demi-vies : quelques heures à 2-3 jours). Il y a de bonnes raisons de penser que les principales propriétés toxiques des phtalates sont dues à la formation du monoester ; ceci a été confirmé par des études sur le phtalate de mono-2-éthylhexyle (MEHP) et le phtalate de monobutyle (MBuP).

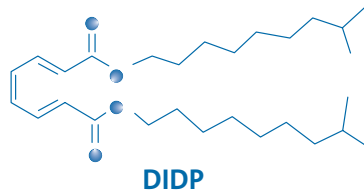
Par une seule administration orale, les phtalates sont très peu toxiques. Chez le rat, les doses létales 50 (dose provoquant la mort de 50 % des animaux testés) s'échelonnent entre 2 et plus de 50 g/kg.

Des effets peuvent survenir chez l'homme (nausées, vertiges, diarrhées) en cas d'ingestion supérieure à 5 grammes.

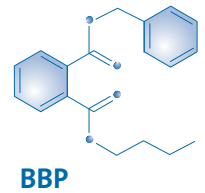
**Les phtalates ne sont irritants ni pour la peau, ni pour les yeux, ni pour les voies respiratoires.** Ils ne sont pas allergisants (un seul cas rapporté chez l'homme).

**Leur administration répétée** chez le rongeur a permis d'identifier un effet sur le foie, les reins et le système reproducteur mâle, les effets variant d'un phtalate à l'autre.

Un effet sur le foie est commun à l'ensemble des phtalates. Il se traduit chez le rongeur par une prolifération de corpuscules intracellulaires, les peroxy-somes. Après une exposition à long terme (sur plusieurs mois ou années), ce mécanisme est susceptible d'entraîner l'apparition de tumeurs hépatiques. Chez le primate et l'homme, cette prolifération de peroxy-somes ne se produit pas. En conséquence, dans le cadre de la Directive 67/548/CEE **aucun classification**, basée sur les critères définis dans l'annexe VI de cette directive, n'a été proposée **pour le potentiel cancérigène.**



Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a récemment statué d'une façon identique sur le potentiel cancérigène du DEHP, concluant que le mécanisme à l'origine de l'apparition des tumeurs hépatiques chez les rongeurs n'était pas transposable à l'homme.



**L'administration orale de certains phtalates** entraîne chez le rat et la souris des effets sur la reproduction : baisse de la fertilité, atrophies testiculaires, poids foetaux réduits, mortalité foetale, malformations (tableau 1). Certains phtalates possèdent également un effet perturbateur endocrinien et peuvent provoquer des anomalies du développement sexuel chez le jeune rat mâle exposé in utero.

### À quel point sommes-nous exposés ?

Les phtalates peuvent partiellement migrer ou être libérés du polymère vers d'autres milieux par contact (exemple des aliments), extraction (exemple : lavage de dallages en PVC), pertes à chaud (exemple : calandrage). Les principales voies d'exposition sont l'inhalation, l'ingestion et le contact cutané.

Tableau 1 - Effets de 6 phtalates sur la fertilité et le développement

	DEHP	DBP (1)	BBP	DIDP	DINP	DIPP (2)
Atteinte testiculaire	Atrophie testiculaire avec atteinte des cellules de Sertoli chez le rongeur. Pas d'effet chez le singe (Marmoset/ouistiti et cynomolgus).	Atrophie testiculaire avec atteinte des cellules de Sertoli chez le rongeur.	Atrophie testiculaire, diminution de la concentration en spermatozoïdes chez le rongeur. Pas d'effets testiculaires chez le chien.	Pas d'effet chez le rongeur adulte.	Pas d'effet chez le rongeur adulte ni chez le singe (Marmoset/ouistiti et cynomolgus).	Pas de données spécifiques mais par analogie avec le DBP et DnPP (phtalate de di-n-pentyle) une toxicité sur l'épithélium testiculaire est prévisible.
Fertilité	Diminution de la fertilité chez le rat (parents de la deuxième génération).	Diminution de la fertilité chez le rat.	Diminution de la fertilité chez le rat.	Pas d'effet chez le rat.	Pas d'effet chez le rat.	Pas de données spécifiques mais le DnPP a entraîné une baisse de la fertilité chez les souris.
Foetotoxicité/ Térogénèse	<b>Chez le rat :</b> malformations, pertes post-implantatoires et mortalité foetale.  <b>Chez la souris :</b> malformations.	<b>Chez le rat :</b> malformations, pertes post-implantatoires.  <b>Chez la souris :</b> malformations.	<b>Chez le rat :</b> malformations, résorptions, augmentation de la mortalité foetale.  <b>Chez la souris :</b> malformations.	<b>Chez le rat :</b> pas de malformation mais variations squelettiques et viscérales, diminution de la survie dans les jours qui suivent la mise bas dans la deuxième génération et diminution de la prise de poids des petits pendant la lactation. <b>Chez la souris :</b> pas d'effet dans une étude de « dépistage ».	<b>Chez le rat :</b> pas de malformation mais variations squelettiques et viscérales et diminution du poids des petits pendant la lactation.  <b>Chez la souris :</b> pas d'étude.	<b>Chez le rat :</b> pertes post-implantatoires.  <b>Chez la souris :</b> pas d'étude.
Développement sexuel mâle chez le jeune rat	Toxicité testiculaire : susceptibilité augmentée chez le rat jeune.  Effet anti-androgénique : paramètres marqueurs du développement sexuel altérés : non régression des tétos, cryptorchidie (*), hypospadias (**) et diminution de la distance anogénitale.	Toxicité testiculaire : susceptibilité augmentée chez le rat jeune.  Effet anti-androgénique : paramètres marqueurs du développement sexuel altérés : non régression des tétos, cryptorchidie (*), hypospadias (**) et diminution de la distance anogénitale.	Pas d'étude spécifique correspondante.  Effet anti-androgénique : paramètres marqueurs du développement sexuel altérés : cryptorchidie (*), et diminution de la distance anogénitale.	Pas d'étude spécifique correspondante.  Pas d'étude de l'effet anti-androgénique.	Pas d'étude spécifique correspondante.  Effet anti-androgénique : faible. Paramètre marqueur du développement sexuel altéré : non régression des tétos.	Pas de données.
Métabolites impliqués dans la toxicité	MEHP, 2-EH (2-éthyle hexanol), 2-EHA (acide 2-éthyle hexanoïque).	MBuP	MBuP, MbeP (phtalate de mono-benzyle).		Alcool d'isononyle.	MIPP (phtalate de mono-isopentyle).

\* descente incomplète des testicules

\*\* ouverture de l'urètre sur la face ventrale du pénis

(1) phtalate de dibutyle

(2) phtalate de di-isopentyle

## Inhalation

En raison de leurs très faibles tensions de vapeur, les phtalates ne présentent pas de risque immédiat pour la santé par inhalation, dans les conditions usuelles.

Cependant, des aérosols à forte teneur peuvent être émis au voisinage des postes de travail où les phtalates se trouvent utilisés à chaud et sous pression. Ceci survient fréquemment lors de leur mise en œuvre industrielle (fabrication de films, d'articles finis), et représente généralement la source majeure de l'exposition professionnelle ; cette dernière peut atteindre de 1 à 10 mg/m<sup>3</sup> sur 8 heures pour les postes les plus exposés. L'exposition est moindre à la fabrication, dont la plupart des étapes ont lieu en circuit fermé.

Ce type d'exposition peut résulter aussi d'usages par pulvérisation de formulations contenant des phtalates (peintures, vernis, encres, protection anti-rouille).

Le consommateur est exposé par inhalation mais à de faibles concentrations (exemple : matériau de construction, intérieurs de véhicules, cosmétiques ou adhésifs).

## Contact

Le contact cutané avec des phtalates purs peut se produire chez les ouvriers exposés à la fabrication (ouverture et nettoyage de réacteurs, mise en bidons). L'exposition des consommateurs n'est notable que si les concentrations des phtalates dans les articles manipulés sont élevées (ce qui est généralement le cas dans les articles en PVC souple) et si les temps de contact sont prolongés (exemple : jouets contenant des phtalates).

Il faut encore citer des possibilités d'exposition lors de certains procédés médicaux (exemples : hémodialyse, transfusion de dérivés sanguins, oxygénation extra-corporelle, by-pass cardio-pulmonaire, administration intra-veineuse de fluides, alimentation parentérale, thérapie respiratoire).

## Ingestion

L'ingestion via la contamination alimentaire a été estimée à environ 0,25 mg/jour.



Depuis 1997, plusieurs États membres ont estimé que les phtalates peuvent présenter un risque quand

ils sont utilisés dans les jouets et les articles de puériculture en PVC souple. La Commission européenne a donc (sur le fondement de la Directive 92/59/CEE) adopté une décision (1999/815/CE) prévoyant l'interdiction provisoire de l'utilisation de six phtalates (DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP, BBP) 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. Cette décision a été prolongée jusqu'au 20 février 2004.

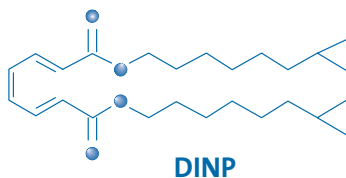
Une proposition de directive (présentée le 10 novembre 1999) du Parlement européen et du Conseil portant sur la 22<sup>e</sup> modification de la

directive 76/769/CEE et sur la modification de la Directive 88/378/CEE relatives à la limitation dans les jouets vise à trouver une solution permanente. Elle prévoit que les jouets et articles de puériculture qui contiennent ces phtalates et sont destinés à être portés à la bouche par des enfants de moins de trois ans, seraient interdits ; ceux qui sont susceptibles d'être portés à la bouche, même si telle n'est pas leur finalité, devraient porter une mention avertissant qu'ils ne doivent pas être mis en bouche

Dans le cadre de la Directive 67/548/CEE, les discussions sur la santé humaine dans le groupe de travail européen « Classification et étiquetage des substances dangereuses » ont donné les résultats suivants (voir tableau ci-dessous).

## Identification de danger / Classification

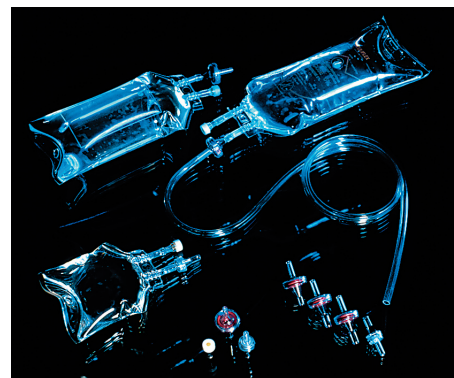
DEHP CAS n° 117-81-7	DBP CAS n° 84-74-2	BBP CAS n° 85-68-7	DIDP CAS n° 68515-49-1 DINP CAS n° 68515-48-0 CAS n° 28553-12-0	DIPP CAS n° 84777-06-0 CAS n° 131-18-0 CAS n° 605-50-5
T; Repr. Cat 2; R60-61	T; Repr. Cat 2; R61 Repr. Cat 3; R62	T; Repr. Cat 2; R61 Repr. Cat 3; R62	Aucune classification adoptée	T; Repr. Cat 2; R60-61
28 <sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la Directive 67/548/CEE	28 <sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la Directive 67/548/CEE	29 <sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la Directive 67/548/CEE (vote en 2004)	Toxicité sur la fertilité et le développement, a été discutée au niveau européen	29 <sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la Directive 67/548/CEE (vote en 2004)
T = Toxique - Repr. Cat 2 ; R60 : « peut altérer la fertilité » - Repr. Cat 3 ;		R62 : « risques possibles d'altération de la fertilité » - Repr. Cat 2 ;		R61 : « risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ».



Elle s'applique aussi aux bébés et aux jeunes enfants, qui peuvent sucer ou mordiller des jouets ou objets contenant des phtalates.

## Quels risques potentiels en résultent ?

Tous les phtalates n'ont pas les mêmes potentialités toxiques, et on ne dispose pas du même niveau d'informations pour chacun, certains ayant été très étudiés (DEHP), d'autres moins. Dans le cadre du Règlement européen 93/793, un certain nombre de phtalates, le DEHP, le DBP, le BBP, le DIDP, le DINP ont été évalués sur le plan du risque pour la santé humaine et pour l'environnement. Les conclusions de ces évaluations de risques résumées dans le tableau 2 s'appliquent directement à la prévention



Les phtalates sont aussi utilisés dans la fabrication de matériel médical.

Tableau 2 - Conclusions des évaluations de risques pour la santé humaine (UE)

Substances (pays rapporteur)	Conclusions
BBP (Norvège)	Pas de risque d'effets sur la santé humaine identifié pour : les travailleurs Rapport provisoire février 2002
DEHP (Suède)	Risque d'effets sur la santé humaine identifiés pour : les travailleurs ; les consommateurs via équipements médicaux ; les enfants via jouets et articles de puéricultures ; l'homme exposé via l'environnement ; et toute exposition combinée. En raison notamment d'effets testiculaires et d'effets sur la fertilité. Allaitement maternel : aucune conclusion définitive adoptée. Rapport provisoire août 2003
DBP (Pays Bas)	Risque d'effets sur la santé humaine identifiés pour : les travailleurs. Basé sur une toxicité générale et locale sur le tractus respiratoire. Publication 2003
DINP (France)	Pas de risque dérivant des propriétés physico-chimiques ni de risque d'effets sur la santé humaine identifiés : Publication 2003
DIDP (France)	Pas de risque dérivant des propriétés physico-chimiques ni de risque d'effets sur la santé humaine identifiés sauf dans le cas d'un scénario hypothétique où cette substance serait utilisée comme substitut d'un autre phtalate dans les jouets pour : les consommateurs ; une exposition combinée. Basé sur des effets hépatiques Publication 2003

des risques professionnels mais aussi plus largement à la protection du consommateur exposé directement ou via l'environnement. Les conclusions des évaluations de risques ciblées sur la reproduction de 7 phtalates réalisée par le CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) aux États-Unis sont présentées dans le tableau 3.

Il apparaît que, pour l'homme, le point critique se situe au niveau des effets sur la reproduction, comprenant les effets sur la fertilité et ceux sur le développement du fœtus et du nouveau-né. Il existe cependant des différences d'effets tant sur le plan de la fertilité que sur celui du développement selon le phtalate étudié.

## COMMENT PROTÉGER LES HOMMES ? QUELLES MESURES DE PRÉVENTION METTRE EN PLACE ?

Les mesures ordinaires de prévention adaptées à la diminution des risques, notamment en cas de formation d'aérosols (enclassement des machines - captage et ventilation - protections individuelles) et / ou de contacts cutanés répétés ou prolongés (port de gants), doivent être mises en place si nécessaire. Leur adéquation ou état de fonctionnement doit être régulièrement vérifié.

### Valeurs limites

Certains pays ont adopté, pour quelques phtalates, des valeurs limites d'exposition professionnelle. Ces valeurs ont pour but d'éviter que les travailleurs ne soient exposés à des concentrations atmosphé-

riques excessives, susceptibles de nuire à leur santé. Le Royaume-Uni a fixé une valeur limite à 5 mg/m<sup>3</sup> (moyenne pondérée sur 8 heures) pour le DINP ; la Suède en a fixé deux, l'une à 3 mg/m<sup>3</sup> (moyenne sur 8 heures), et l'autre à 5 mg/m<sup>3</sup> (valeur à court terme), « pour les phtalates tels que le DINP, pour lesquels aucune limite spécifique n'a été définie ». L'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) a également fixé une valeur limite pour le DBP et le DEHP de 5 mg/m<sup>3</sup> (moyenne de 8 heures par jour et 40 heures par semaine).

**Tableau 3 - Évaluations qualitatives des risques pour la reproduction humaine par un groupe d'experts du NTP**  
Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, octobre 2000.

DEHP	<p>« <b>Préoccupation sérieuse</b> » d'atteinte éventuelle du système reproducteur en cours de développement chez les enfants mâles exposés à des niveaux élevés de DEHP associés aux soins intensifs sur enfants gravement malades. Le bénéfice de ces traitements étant néanmoins reconnu.</p> <p>« <b>Préoccupation</b> » d'atteinte du développement de l'enfant chez des femmes enceintes ou en période d'allaitement, exposées à des niveaux estimés habituels ;</p> <p>d'atteinte du système reproducteur chez des enfants mâles en bas âge exposés.</p> <p>« <b>Préoccupation minime</b> » d'effets sur le système reproducteur d'adultes exposés à des niveaux habituels.</p>
DINP	<p>« <b>Préoccupation minime</b> » d'effets sur le développement de l'enfant suite à une exposition de la femme enceinte, et sur le système reproducteur d'adultes exposés.</p> <p>« <b>Préoccupation faible</b> » d'effets potentiels sur le développement et le système reproducteur d'enfants éventuellement exposés par voie orale (jouets ou autres objets contenant du DINP portés à la bouche).</p>
DIDP	<p>« <b>Préoccupation minime</b> » d'effets potentiels sur le développement suite à l'exposition de femmes enceintes ou d'enfants exposés, et sur le système reproducteur d'adultes exposés.</p>
DBP	<p>« <b>Préoccupation minime</b> » d'effets potentiels sur le développement du fœtus, y compris sur le système reproducteur mâle.</p> <p>« <b>Préoccupation négligeable</b> » d'effets sur le système reproducteur d'adultes exposés.</p>
BBP	<p>« <b>Préoccupation négligeable</b> » d'effets sur le système reproducteur mâle adulte. Des effets sur le développement ont été notés, mais n'ont pu être évalués.</p>

## LES TRAVAUX DE L'INRS ET SES PARTENAIRES

■ Dans le cadre du **règlement européen 793/93** le **ministère chargé du Travail** a donné pour mission à l'INRS de réaliser l'évaluation des risques du DINP et du DIDP pour le travailleur. Ces évaluations ont fait l'objet de rapports discutés au niveau européen publiés en 2003 (site : <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>).

Les ministères chargés de la Santé et de l'Environnement sont responsables des évaluations des risques pour le consommateur et l'environnement.

■ L'INRS a participé également à l'examen de dossiers présentés par d'autres États membres sur d'autres phtalates, tels que le DBP, le DEHP et le BBP.

■ Le **ministère chargé du Travail** a donné pour mission à l'INRS, dans le cadre de la **directive 67/548 CEE**, d'émettre et de discuter des propositions d'étiquetage et de classification

pour les phtalates au sein du groupe de travail européen Classification et Étiquetage des Substances Dangereuses.

■ L'INRS mène divers travaux expérimentaux pour mieux connaître ou caractériser la pénétration percutanée et leur présence dans les urines, les propriétés tératogènes ou les effets de certains métabolites.

Il s'agit :

- de l'étude qualitative et quantitative du passage transplacentaire du phtalate de di-n-butyle chez le rat ;
- de l'étude des effets sur la reproduction des phtalates de di-n-butyle et de benzyle-butyle et de leurs métabolites ; caractérisation, mécanisme d'action ;
- de l'étude de l'absorption percutanée *in vivo* et *in vitro* de différents phtalates.

### Substitution

Les industriels cherchent les moyens de remplacer le DEHP par d'autres phtalates de plus haut poids moléculaire (encore moins solubles, tels les DINP ou DIDP) ou par d'autres plastifiants appartenant à d'autres familles chimiques (par exemple des citrates).

D'autres plastifiants sont envisagés pour être utilisés dans le PVC, notamment l'adipate de di-2-éthylhexyle (emballages au contact avec des aliments), les phosphates d'alkyle-aryle (ignifugeants ; principalement dans les câbles), les trimellitates de trialkyle (câbles fonctionnant à chaud), des polyesters polymérisés (pour leur durabilité élevée). Il faudrait toutefois s'assurer de l'innocuité des produits de substitution.

## LES PUBLICATIONS INRS

- Phtalate de dibutyle. Fiche toxicologique n° 98, 2003.
- Phtalates de di-2-éthylhexyle. Fiche toxicologique n° 161, 2003. *Révision courant 2004.*
- Phtalate de di-isononyle. Fiche toxicologique n° 245.
- Phtalate de di-isodécyle. Fiche toxicologique n° 246.

Auteurs : Benoît Hervé-Bazin ■ Annie Laudet-Hesbert ■ Cécile Mahieu avec Graziella Dornier  
Coordination : Martine Puzin  
Contacts : e-mail : [herve-bazin@inrs.fr](mailto:herve-bazin@inrs.fr) - [hesbert@inrs.fr](mailto:hesbert@inrs.fr)