

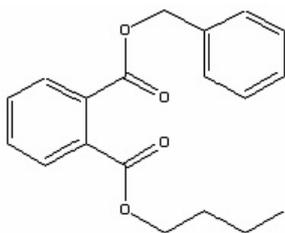
Phtalate de benzyle et de butyle

Fiche toxicologique n°317

Généralités

Edition _____ Juillet 2017

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
Phtalate de benzyle et de butyle	Formule Chimique	C₁₉H₂₀O₄
	Numéro CAS	85-68-7
	Numéro CE	201-622-7
	Numéro index	607-430-00-3
	Synonymes	Ester benzylique et butylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique ; BBP ; BBzP

Etiquette



PHTALATE DE BENZYLE ET DE BUTYLE

Danger

- H360Df - Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
201-622-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 4]

Le phtalate de benzyle et de butyle (appelé couramment BBP) est utilisé essentiellement comme agent plastifiant (assouplissant) pour les matières plastiques (en particulier les polymères du chlorure de vinyle (PVC), les résines cellulosiques, les polyuréthanes, les polymères acryliques ainsi que les résines vinyliques) pour la fabrication de mastics, joints, revêtements, peintures, laques, encres et dans une moindre mesure, d'emballages alimentaires (utilisation en diminution).

Des restrictions et des conditions d'emploi soumises à autorisations ont été établies pour cette substance au niveau de l'Union européenne (cf. § Réglementation).

Propriétés physiques

[1 à 5]

Le BBP se présente sous la forme d'un liquide huileux incolore, d'odeur légère caractéristique et de goût amer. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (de l'ordre de 2,7 mg/L) mais il est soluble dans de nombreux solvants organiques.

Nom Substance	Détails	
Phtalate de benzyle et de butyle	Formule	C₁₉H₂₀O₄
	N° CAS	85-68-7
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	312,35
	Point de fusion	< -35 °C
	Point d'ébullition	370 °C
	Densité	1,12
	Densité gaz / vapeur	10,8 (air = 1)
	Pression de vapeur	1,12 mPa à 20 °C ; 20 Pa à 160 °C (calculée)
	Point d'éclair	198 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	425 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 0,36 % Limite supérieure : 3,2 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	environ 4,8

A 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 12,8 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1, 2, 4]

Dans les conditions normales d'utilisation, le BBP est un produit stable. 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 agents oxydants.

Récipients de stockage

Le stockage du BBP s'effectue habituellement dans des récipients en acier doux ou en acier inoxydable. Les bouteilles en matière plastique et les ampoules en verre sont utilisées pour de petites quantités.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[6, 7]

Aucune valeur limite n'a été établie pour cette substance par l'Union Européenne, les Etats-Unis (ACGIH) et l'Allemagne (DFG). Des valeurs limites d'exposition professionnelle dans l'air des lieux de travail ont toutefois été établies par d'autres pays. Une valeur limite a également été proposée en 2017 pour la France par le comité d'experts spécialisés de l'ANSES.

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)	VLEP Description
Phtalate de benzyle et de butyle	Danemark	-	3	-	6	
Phtalate de benzyle et de butyle	Royaume Uni	-	5	-	-	
Phtalate de benzyle et de butyle	Suède	-	3	-	5	
Phtalate de benzyle et de butyle	France *		13		65	mention peau

(*) Projet de VLEP suite à l'avis et au rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) « Valeurs limites d'exposition en milieu Professionnel, Le butylbenzyl-phthalate (mai 2017) » ; ces documents sont consultables sur le site <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2012SA0224Ra.pdf>.

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

[8, 9]

- Prélèvement au travers d'un tube contenant 2 tronçons de mousse polyuréthane, désorption à l'aide de toluène, dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID) ou à capture d'électrons (ECD).
- Prélèvement à l'aide d'une cassette porte-filtre en polystyrène contenant un filtre en fibre de quartz, désorption du filtre à l'aide de toluène (hors de la cassette avec rinçage des parois à l'hexane), dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur par ionisation de flamme (FID) ou à capture d'électrons (ECD).
- Prélèvement à l'aide d'une cassette porte-filtre en polypropylène contenant un filtre en fibre de quartz, désorption du filtre par percolation au travers de la cassette, dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur par ionisation de flamme (FID) ou à capture d'électrons (ECD).

Incendie - Explosion

[10, 11]

Le BBP est un produit peu combustible (point d'éclair en coupelle fermée = 198 °C), dont les vapeurs peuvent toutefois former des mélanges explosifs avec l'air. Cela signifie, que pour une utilisation à température ambiante, et même pour un chauffage modéré et contrôlé (< 100 °C), ce produit n'émettra jamais assez de vapeurs pour qu'elles constituent une atmosphère explosive pouvant s'enflammer en présence d'une source d'ignition.

Les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement les mousses spéciales anti-alcool, les poudres chimiques voire le dioxyde de carbone. En général, l'eau n'est pas recommandée mais elle pourra toutefois être utilisée sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients clos exposés au feu.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de cette substance (dont des oxydes de carbone), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Chez l'animal

Le BBP est rapidement et largement absorbé par voie orale, avec un phénomène de saturation apparaissant aux fortes doses ; par voie cutanée, son absorption est limitée. Il est rapidement métabolisé avant d'être excrété dans les urines et les fèces, sous forme de métabolites. Aucune donnée n'est disponible par inhalation.

Absorption

Par voie orale, les données disponibles chez le rat indiquent que le BBP est rapidement et largement absorbé par le tractus gastro-intestinal [12]. Toutefois, cette absorption diminue lorsque la dose augmente, signe d'un phénomène de saturation. A la suite de l'administration par gavage de 150 mg/kg pc/j de BBP à des rates pendant 3 jours, 56 % sont éliminés sous forme de métabolites urinaires en 24 heures ; ce pourcentage passe à 30 % lorsque la dose est de 1500 mg/kg pc /j [13]. Chez le chien à la suite de l'administration de 5000 mg/kg pc de BBP, l'absorption a été estimée autour de 10 % à partir du BBP inchangé retrouvé dans les fèces (88-91 %) et dans les urines (4 %) [14].

La pénétration percutanée est lente : après application de 30-40 mg/kg de BBP sur de la peau de rat, sous pansement semi-occlusif pendant 7 jours, 30 à 40 % de la dose appliquée sont absorbés [15].

Distribution

Par voie orale chez le rat, le BBP est rapidement hydrolysé et aucune accumulation dans les tissus n'est mise en évidence [12].

Une semaine après l'application de BBP sur la peau de rat, 45 % de la dose initiale sont retrouvés au niveau du site d'application ; de très faibles quantités sont mesurées dans les muscles (4,6 %) et les tissus adipeux (0,17 %), des traces étant détectées dans le cerveau, les poumons, le foie ou la rate [13].

Métabolisme

Lors d'une exposition par voie orale chez le rat, le BBP est rapidement hydrolysé en monoesters (demi-vie très courte) au niveau du tractus gastro-intestinal et du foie, par des estérases, avec formation de phtalate de monobutyle (MBuP ou MnBP) et de phtalate de monobenzyle (MBeP ou MBzP) ; ces métabolites sont à leur tour métabolisés et /ou conjugués, avant d'être éliminés [13]. Les principaux métabolites formés sont le MBuP, l'alcool benzylique et l'acide hippurique ; parmi les métabolites secondaires, on peut citer le MBeP, l'acide phtalique ou le n-butanol [3].

Élimination

Par voie orale chez le rat, l'élimination des métabolites du BBP est dose-dépendante et quasiment totale (74 à 93 % en 24 heures). Elle se répartit entre les urines et les fèces en fonction de la dose initiale administrée. Pour les faibles doses, l'élimination est majoritairement urinaire ; lorsque la dose augmente et dépasse le seuil de saturation, l'élimination fécale devient la voie principale. Le BBP peut aussi être excrété via la bile, sous forme de monoesters, et entrer dans la circulation entéro-hépatique [14].

Dans les urines, sont principalement retrouvés le MBuP (34 à 44 %) et le MBeP (12 à 16 %), majoritairement sous forme libre.

A la suite d'une application cutanée, l'élimination est lente et principalement urinaire [15].

Chez l'homme

Très peu d'informations sont disponibles chez l'homme [14]. Le taux d'absorption percutanée n'est pas connu. Toutefois, le coefficient de partage octanol-eau et le poids moléculaire du BBP ne sont pas en faveur d'une absorption importante.

Le principal métabolite chez l'homme est le MBeP. Des volontaires ayant ingéré 506 µg de BBP ont éliminé 78 % de la dose dans les urines sous forme de MBeP, dans les premières 24 heures, contre seulement 6 % sous forme de MBuP. Des métabolites du BBP ont été détectés dans le sérum fœtal, le lait maternel et le liquide séminal. Par voie orale, l'élimination du BBP inchangé ou de ses métabolites est rapide et quasiment totale (73 à 84 % en 24 heures) principalement dans les urines [16]. Le MBeP et le MBuP sont retrouvés dans les urines en grande majorité sous forme conjuguée ; seuls 6 à 7 % sont présents sous forme libre [12].

Surveillance biologique de l'exposition

[18 à 20]

Deux métabolites du BBP sont détectables dans les urines chez l'homme : principalement le MBeP et pour une moindre part le MBuP.

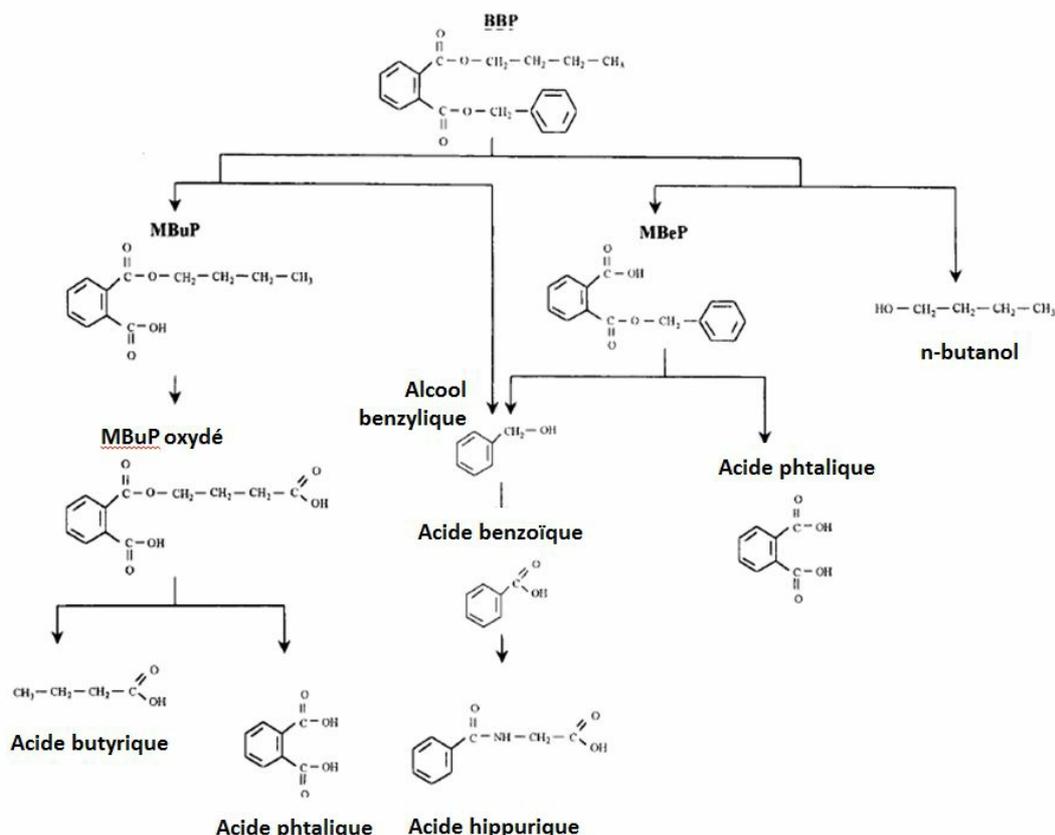
Le dosage du MBeP (ou MBzP) urinaire en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés (SBEP) car il s'agit du métabolite principal et spécifique du BBP. Les études de terrain disponibles ne permettent de faire une corrélation entre concentration atmosphérique de BBP et concentration urinaire de MBeP. Des taux urinaires de MBeP de l'ordre de 40 µg/L (ou 30 µg/g de créatinine) sont retrouvés dans la population générale non professionnellement exposée.

Le dosage du MBuP urinaire en fin de poste de travail a pu être proposé pour la SBEP. Il n'est pas détecté lors de faibles expositions. Etant donné son manque de spécificité (métabolite commun au phtalate de di-n-butyle) et le peu de données en milieu professionnel, ce dosage n'est pas préconisé pour la SBEP.

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

Schéma métabolique

Schéma métabolique du BBP, chez le rat femelle, d'après [13]



Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Les données disponibles chez l'animal montrent que le BBP présente une toxicité aiguë faible par voies orale et cutanée. Il n'est ni irritant ni sensibilisant pour la peau mais il est légèrement irritant pour les yeux.

La toxicité aiguë par voies orale et cutanée est très faible.

Par voie orale, une DL50 de 20 400 mg/kg a été déterminée chez le rat, après administration par gavage de 12 600 - 15 300 - 20 000 ou 25 100 mg/kg de BBP pur [21]. Les animaux exposés présentent une perte d'appétit, une diminution de l'activité, une faiblesse marquée et un collapsus ; le décès survient un ou deux jours après l'exposition. Les examens histologiques révèlent des zones hémorragiques au niveau des poumons, une décoloration du foie et une inflammation aiguë du tractus gastro-intestinal. Le NTP rapporte des DL50 de 2330 mg/kg chez les rats mâles et femelles, de 6160 mg/kg chez la souris mâle et de 4170 mg/kg chez la souris femelle, 14 jours après une exposition par gavage à du BBP dilué dans de l'huile de maïs [22].

Par voie cutanée, une DL50 supérieure à 10 000 mg/kg de BBP a été déterminée après application de 3980-6310 ou 10 000 mg/kg sur la peau de lapins, pendant 24 heures (substance pure). Deux à quatre jours après l'application, une perte d'appétit et une baisse de l'activité sont observées ; aucune mortalité n'est survenue [21]. Chez le rat, une DL50 cutanée de 6700 mg/kg est mentionnée, avec la présence de réactions locales (hyperhémie, érosion et desquamation), mais sans aucun détail supplémentaire [3].

Aucune donnée n'est disponible par inhalation.

Irritation, sensibilisation [21]

L'application pendant 24 heures de 0,5 mL de BBP pur (test de Draize), sur la peau intacte ou abîmée de 6 lapins n'entraîne aucune irritation. Le potentiel irritant du BBP a aussi été testé au niveau des oreilles de souris : 24 ou 48 heures après l'application de 30 µl de BBP, l'épaisseur de l'oreille est inchangée.

Au niveau oculaire, l'instillation de 0,1 mL de BBP pur dans le sac conjonctival de lapins est à l'origine d'une légère irritation, persistant à 48 heures.

Plusieurs tests réalisés pour évaluer le potentiel sensibilisant cutané du BBP, dont un test de maximisation (GPMT), donnent des résultats négatifs [14].

Toxicité subchronique, chronique

A la suite d'une administration répétée de BBP, des effets hépatiques, rénaux, pancréatiques et hématologiques sont observés. Au niveau hépatique, une hépatomégalie est rapportée, en lien avec une prolifération de peroxyosomes. Ceci est également observé avec d'autres phtalates.

A la suite de l'administration quotidienne à des rats de BBP, pendant 14 jours (0 – 312 – 624 – 1250 ou 2500 mg/kg pc/j, dans la nourriture), les animaux exposés aux 2 plus fortes doses présentent une perte de poids et apparaissent affaiblis et léthargiques ; aucune mortalité n'est observée. Une augmentation dose-dépendante du poids du foie et des reins est constatée à partir de 312 mg/kg pc/j, de même qu'une diminution du nombre de cellules dans la moelle osseuse à partir de 1250 mg/kg pc/j et une hépatite chronique et une diminution du nombre de lymphocytes dans le thymus à la plus forte dose [23].

L'administration de BBP pendant 90 jours (rats Wistar, 0 – 151 – 381 ou 960 mg/kg pc/j dans la nourriture) est à l'origine d'effets rénaux, hépatiques et pancréatiques à partir de 381 mg/kg pc/j, principalement chez les mâles. Une augmentation du poids des reins et une diminution du volume urinaire sont rapportées ; des tâches rouges apparaissent sur le foie des rats et au niveau pancréatique, des changements histologiques se traduisent, entre autres, par un grossissement des îlots de Langerhans et une vacuolisation cellulaire. A la plus forte dose, le poids du foie est augmenté, avec présence de foyers nécrotiques chez les mâles, et une légère anémie est observée. Des rats Sprague-Dawley ont été exposés de manière simultanée et apparaissent moins sensibles à la toxicité du BBP que les rats Wistar (augmentation du poids du foie et des reins seulement à partir de 750 mg/kg pc/j). A partir de ces résultats, une NOAEL de 151 mg/kg pc/j peut être déterminée [21].

Au cours d'une étude menée sur 26 semaines, des rats ont été exposés à 0 – 30 – 60 – 180 – 550 ou 1660 mg/kg pc/j de BBP dans la nourriture. Le nombre d'érythrocytes diminue dès 180 mg/kg pc/j ; à partir de 550 mg/kg pc/j, le taux d'hémoglobine augmente ; à la plus forte dose, les animaux présentent une anémie macrocytaire avec baisse de l'hématocrite et hausse du nombre de réticulocytes [22].

Le BBP entraîne une prolifération des peroxyosomes moindre que celle du DEHP, caractérisée par une hypertrophie hépatique et une augmentation de l'activité de la palmitoyl-CoA [24].

Par inhalation, très peu d'informations sont disponibles. A la suite d'une exposition pendant 4 semaines à 0 – 49 – 144 – 526 ou 0 – 360 – 1000 – 2100 mg/m³ (exposition corps entier, 6 h/j, 5 j/sem, 90 % des gouttelettes de l'aérosol inférieures à 10 µm), une diminution du poids corporel est notée chez les rats exposés aux plus fortes concentrations (526 et 2100 mg/m³). Chez les animaux exposés à 2100 mg/m³, une atrophie des testicules et de la rate est aussi observée. Aucun effet sur les paramètres hématologiques, biochimiques ou urinaires n'est rapporté. Au cours d'une étude menée sur 13 semaines, dans les mêmes conditions expérimentales (0 – 51 – 218 – 789 mg/m³), les rats exposés à 789 mg/m³ présentent une augmentation significative du poids du foie et des reins et une diminution de la glycémie (mâles uniquement). A partir de cette étude, une NOAEC de 218 mg/m³ peut être établie [21].

Aucune information n'est disponible concernant la toxicité chronique du BBP par voie cutanée.

Effets génotoxiques

[3, 14, 22]

D'après les données disponibles, le BBP ne présente pas de potentiel génotoxique.

Des résultats négatifs ont été obtenus lors de la réalisation des tests de mutagenèse et de clastogénèse suivants :

- *in vitro*, essais de mutations géniques sur *Salmonella typhimurium* (test d'Ames) et sur cellules de lymphome de souris ; essais d'échanges de chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamster chinois, avec ou sans activation métabolique ;
- *in vivo*, tests des micronoyaux réalisés chez des rates gestantes (exposées via l'eau de boisson à 0,18 mg/kg/j, pendant la gestation et la lactation) ; essai de mutation létale récessive liée au sexe chez la drosophile (cellules germinales mâles, jusqu'à 50 000 ppm dans la nourriture ou injection de 500 ppm) ; essai de mutation létale dominante chez la souris.

Après l'injection intra-péritonéale de 1250 – 2500 ou 5000 mg/kg de BBP, en solution dans de l'huile de maïs à des souris mâles, une légère augmentation des échanges de chromatides sœurs est observée dans les cellules de moelle osseuse (17 heures et 42 heures après injection) ; concernant les aberrations chromosomiques, une tendance positive est présente 17 heures après l'injection, qui n'est pas retrouvée après 36 heures.

Des essais de transformations cellulaires donnent des résultats positifs sur les cellules embryonnaires de hamster, après une exposition de 7 jours (2 – 5 – 10 µg/mL de BBP) mais pas sur les cellules de souris.

Effets cancérigènes

[14, 22, 25, 26]

L'exposition prolongée au BBP semble à l'origine de tumeurs pancréatiques mais seulement chez les rats mâles. En l'état actuel des connaissances, il est difficile de conclure quant au potentiel cancérigène du BBP.

Les potentiels effets cancérigènes du BBP ont été évalués chez le rat et la souris mais aucun effet cancérigène n'est rapporté chez la souris.

Les rats ont été exposés pendant 2 ans à 120 – 240 – 500 mg/kg pc/j (mâles) ou à 300 – 600 – 1200 mg/kg pc/j (femelles), dans la nourriture [22]. Chez les mâles, seule une augmentation des hyperplasies et des adénomes / carcinomes du pancréas est observée, chez les animaux exposés à la plus forte dose. Chez les femelles exposées à 1200 mg/kg pc/j, 2 sur 50 développent des adénomes pancréatiques, très rarement observés dans les contrôles historiques et donc probablement liés au traitement ; une augmentation de l'incidence des hyperplasies et des papillomes de la vessie est aussi rapportée.

En parallèle, une étude a été réalisée en diminuant la dose journalière de nourriture donnée aux animaux afin de tester l'influence de la prise de poids sur la survenue de cancers [25]. Ainsi, des rats ont été exposés à 0 – 500 mg/kg pc/j (mâles) ou 1200 mg/kg pc/j (femelles), pendant 2 ans ou durant toute leur vie, la quantité de nourriture offerte étant limitée de manière à réduire de 15 % la prise de poids des animaux. Chez les mâles, aucun néoplasme n'est observé que cela soit après une exposition de 2 ans ou vie entière. Chez les femelles, des papillomes et des carcinomes de la vessie sont rapportés après une exposition vie entière ; leur absence dans l'étude menée sur 2 ans suggère que la durée de l'étude, et non le poids des animaux, soit un facteur déclenchant l'apparition de ces tumeurs.

Dans une étude plus ancienne, déjà menée par le NTP, des rats ont été exposés à 360 et 720 mg/kg pc/j de BBP dans la nourriture pendant 2 ans [26]. La mort prématurée de 30 % des rats mâles, exposés à la plus forte dose, a conduit les auteurs à sacrifier l'ensemble des rats mâles après 30 semaines d'exposition. Chez les rates exposées à la plus forte dose, l'incidence des leucémies à cellules mononucléées est significativement augmentée, tout en restant dans les limites des contrôles historiques. Cet effet n'a pas été retrouvé dans l'étude menée en 1997 avec des doses supérieures. Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence des leucémies de ce type est sans équivalent chez l'homme et n'est pas prise en considération dans les évaluations de la cancérogénicité humaine. Chez les souris, aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence lors de cette étude.

Effets sur la reproduction

Les testicules sont un organe cible du BBP et des atteintes sévères du système reproducteur mâle ont clairement été mises en évidence chez les rongeurs par voie orale, avec pour conséquence une altération de la fertilité. Par ailleurs, le BBP induit une embryolétalité importante, des malformations et des retards de croissance dans la descendance.

Fertilité

Plusieurs études rapportent une diminution du poids moyen des organes reproducteurs mâles (testicules, épидидymes, prostate, vésicules séminales). Au cours des études subchroniques, ces effets apparaissent chez les rats exposés à 1000 mg/kg pc/j pendant 29 jours (gavage) ou à 1250 mg/kg pc/j pendant 14 jours (via la nourriture) [23, 27]. Les études sur 2 générations retrouvent cette diminution de poids des organes reproducteurs chez les mâles F1, pour des doses plus faibles comprises entre 400 et 750 mg/kg pc/j [28 à 30]. La diminution du poids des ovaires n'est observée que dans une seule étude, chez les femelles F1 exposées à 500 mg/kg pc/j [30].

Les modifications pondérales des organes reproducteurs sont généralement associées à des lésions histopathologiques : atrophie des tubes séminifères, hyperplasie des cellules de Leydig, perte de l'épithélium germinatif ou dégénérescence des testicules [23, 27 à 30]. Dans les études 2 générations, ces effets sont observés chez les mâles F1 [28 à 30].

La spermatogénèse est atteinte, avec une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité, dès 200 mg/kg pc/j (10 semaines, dans la nourriture) [22, 27, 28, 31]. Une diminution du nombre de spermatozoïdes et de spermatogonies dans les tubes séminifères est par ailleurs observée dans une étude 2 générations, chez les mâles F1 à partir de 500 mg/kg pc/j [31]. La quantité de testostérone produite est réduite après 14 jours d'exposition à 1250 mg/kg pc/j de BBP [23].

Au cours des études réalisées sur 2 générations, le BBP est à l'origine d'une diminution des indices de fertilité chez les mâles de la génération F1 [28, 29]. Le délai avant l'accouplement est allongé et les nombres d'implantations et de gestations diminuent [22, 27].

Les principaux effets sont résumés dans le tableau suivant, avec les doses les plus faibles (LOAEL) pour lesquelles ils ont été observés.

Effets	LOAEL	Conditions expérimentales	Réf. biblio
Diminution du poids des organes reproducteurs mâles	400 mg/kg pc/j - F1	Etude 2 générations, rats Gavage, 0 – 100 – 200 ou 400 mg/kg/j	[29]
Modifications histologiques des organes reproducteurs mâles	400 mg/kg pc/j - F1		
Effets sur les indices de fertilité / conception / implantations	400 mg/kg pc/j - F1		
Effets sur les spermatozoïdes	200 mg/kg pc/j	Etude subchronique, 10 semaines, rats mâles Nourriture, 0 - 20 – 200 – 2200 mg/kg/j	[30]
Diminution du poids des ovaires	500 mg/kg pc/j - F1	Etude 2 générations, rats Gavage, 0 – 20 – 100 – 500 mg/kg/j	[22]

Développement

Dans des études du NTP, des rats et des souris ont été exposés respectivement à 0 – 420 – 1100 – 1640 mg/kg pc/j et 0 – 182 – 910 – 2330 – 4121 mg/kg pc/j, dans la nourriture, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation [32, 33]. Pour les 2 espèces, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'est observée à la plus faible dose.

Chez les rats exposés 1100 mg/kg pc/j, les mères présentent une diminution du gain de poids et une augmentation du poids du foie ; par portée, les pourcentages de fœtus avec des variations ou des malformations sont augmentés. A la plus forte dose, le gain de poids des mères est considérablement réduit (93 %) ; le pourcentage de résorptions fœtales atteint alors 40 %, 53 % des fœtus sont malformés et leur poids corporel est réduit de 20 %. A partir de ces données, une NOAEL maternelle et développementale de 420 mg/kg pc/j peut être établie pour le rat.

Chez les souris exposées à 910 mg/kg pc/j, seule une diminution du gain de poids est observée chez les mères (17 %) ; à cette même dose, 15 % des fœtus sont non viables et 14 % présentent des malformations. Ces pourcentages atteignent respectivement 93 et 89 %, chez les fœtus des souris exposées à 2330 mg/kg pc/j, leur poids moyen étant diminué de 17 % (chez les mères, baisse de 71 % du gain de poids et augmentation du poids du foie et des reins). A la plus forte dose testée, la mortalité prénatale est totale. A partir de ces données, une NOAEL maternelle et développementale de 182 mg/kg pc/j peut être déterminée pour la souris.

Ema et al. ont étudié la mortalité prénatale et la tératogénicité du BBP chez le rat dans de nombreuses études. A la suite d'une exposition à 0 – 185 – 375 – 654 ou 974 mg/kg pc/j de BBP dans la nourriture, du 1^{er} au 20^{ème} jour de gestation, aucun effet toxique chez les mères n'est rapporté à 185 et 375 mg/kg pc/j ; à partir de 654 mg/kg pc/j, la prise de nourriture et le gain de poids diminuent chez les mères. Une résorption complète de tous les embryons implantés est observée chez les mères exposées à la plus forte dose. Chez les animaux exposés à 375 mg/kg pc/j, le nombre de fœtus vivants par portée diminue mais uniquement pour cette dose ; le poids des fœtus diminue à 654 mg/kg pc/j, en lien avec la baisse de poids des mères. Aux doses testées, le BBP n'est à l'origine ni d'anomalies externes, squelettiques ou internes, ni de variations squelettiques, ni de retard d'ossification [34]. Pour déterminer l'origine de l'embryolétalité à la plus forte dose (embryotoxicité liée à la baisse

de la consommation de nourriture des mères ou à la toxicité du BBP), les auteurs ont donné à des rates la même quantité de nourriture que celle prise par les animaux exposés à 974 mg/kg pc/j, du 1^{er} au 20^{ème} jour de gestation, mais sans BBP. Une perte de poids similaire est observée entre les animaux exposés et non exposés au BBP. Par contre, la résorption complète des embryons implantés n'est pas retrouvée chez les rates non exposées : les auteurs en concluent que l'embryolétalité est bien liée au BBP [35].

Des rates ont ensuite été exposées par gavage à 0 – 500 – 750 ou 1000 mg/kg pc/j de BBP, du 7^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. A 500 mg/kg pc/j, aucun effet n'est rapporté chez les fœtus et seule la consommation de nourriture diminue chez les mères. A 750 mg/kg pc/j, le gain de poids et la consommation de nourriture des mères sont diminués ; chez les fœtus, sont rapportées une diminution du poids corporel, une hausse des résorptions et une augmentation du nombre de malformations (fente palatine, fusion des sternèbres, dilatation pelvienne). A la plus forte dose, la mortalité maternelle est importante et, chez les femelles encore en vie, on observe une résorption complète des embryons [36].

Plusieurs expériences ont alors été réalisées au cours desquelles des rates gestantes ont été exposées à 974 mg/kg pc/j de BBP, durant différentes périodes de la gestation : GD0-20, GD0-11, GD11-20, GD0-7, GD7-16 ou GD16-20. Les résultats obtenus montrent qu'une exposition lors de la 1^{ère} moitié de la gestation est à l'origine de l'embryolétalité, alors qu'une exposition au cours de la 2^{nde} moitié entraîne des malformations chez les fœtus (fentes palatines et fusion des sternèbres) [36, 37]. L'origine des pertes post-implantatoires, observées à la suite d'une exposition au début de la gestation, pourrait être liée à une atteinte des fonctions ovariennes, entraînant une diminution des taux de progestérone plasmatique (hormone nécessaire à la gestation) [39, 40].

L'incidence des malformations externes est plus forte chez la souris. A la suite d'une unique exposition à 280 – 560 – 1120 ou 1169 mg/kg de BBP, le 8^{ème} jour de gestation, sont observés à partir de 560 mg/kg des exencéphalies, la présence d'anus non perforé, des méningocèles, des spina bifida ou des omphalocèles. Chez les mères, une diminution du gain de poids corporel est mesurée aux 2 plus fortes doses et 3 femelles sur 15 meurent à la plus forte dose [41].

L'exposition au MBuP et au MBeP (métabolites du BBP) est aussi à l'origine de pertes post-implantatoires, de diminution du poids fœtal, de malformations chez les fœtus et de cryptorchidie chez le rat adulte, suggérant que le MBuP et le MBeP sont responsables, au moins en partie, de la toxicité du BBP [41, 42].

Effets perturbateurs endocriniens

L'observation dans la descendance mâle d'une diminution de la distance ano-génitale, d'hypospadias, d'une non régression des mamelons ainsi que d'un retard dans la descente des testicules et la séparation du prépuce indique un vraisemblable effet perturbateur endocrinien de type anti-androgène.

Des rates ont été exposées par gavage à 250 – 500 ou 1000 mg/kg pc/j, du 15^{ème} au 17^{ème} jour de gestation. Pour les 2 plus fortes doses, le nombre de fœtus mâles avec des testicules non descendus augmente et la distance ano-génitale est diminuée (uniquement chez les mâles) [43].

L'évaluation des effets liés à une exposition périnatale a été réalisée par l'exposition de rats à 750 mg/kg pc/j, du 14^{ème} jour de gestation au 3^{ème} jour après la naissance (période critique pour la différenciation sexuelle). Les nouveau-nés mâles présentent une distance ano-génitale réduite, une diminution du poids des testicules, une non régression des mamelons et/ou des aréoles (13^{ème} jour), des malformations de l'appareil reproducteur (à 3-4 mois, hypospadias, cryptorchidie...) [44].

Plusieurs études multi-générationnelles ont été menées au cours desquelles une diminution du poids des fœtus, des effets anti-androgéniques et une toxicité testiculaire ont été observés, le plus souvent en l'absence de toxicité maternelle. Dans l'étude de Nagao *et al.* [30], les rats ont été exposés à 0 – 20 – 100 ou 500 mg/kg pc/j, dans la nourriture. A partir de 100 mg/kg pc/j, les nouveau-nés des deux sexes présentent une diminution du poids moyen. A la plus forte dose, les effets suivants sont rapportés chez les nouveau-nés : diminution de la concentration en testostérone plasmatique (F0 et F1), diminution de la distance ano-génitale chez les mâles et augmentation chez les femelles (F1), séparation du prépuce retardée (F1), changements macro- et microscopiques au niveau des testicules (à la puberté de F1). Chez les mères, seule une augmentation du poids des reins est rapportée à 100 mg/kg pc/j.

Dans l'étude multi-générationnelle de Tyl *et al.* [28], les rats ont été exposés à 0 – 50 – 250 ou 750 mg/kg pc/j dans la nourriture. Une diminution de la distance ano-génitale est observée chez les nouveau-nés mâles F1 et F2 dès 250 mg/kg pc/j, en l'absence de toxicité maternelle. A 750 mg/kg pc/j, les nouveau-nés présentent des malformations des organes reproducteurs mâles (F1 et F2), une non régression des mamelons et/ou aréoles (F1 et F2), un retard de puberté (F1, 2 sexes) et une baisse du poids moyen (F1 et F2). A cette même dose, le poids corporel des mères diminue et le poids du foie et des reins augmente. Les mêmes effets sont rapportés dans l'étude multi-générationnelle d'Aso *et al.* [29] à partir de 200 mg/kg pc/j (gavage).

Toxicité sur l'Homme

Il existe peu de données concernant les effets chez l'homme de l'exposition aiguë et chronique au BBP. Aucune donnée pertinente concernant des effets génotoxiques ou cancérigènes du BBP chez l'homme n'est disponible ; les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les éventuels effets sur la reproduction chez l'homme.

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 BBP et aucune donnée pertinente n'est disponible en milieu professionnel.

Aucune réaction cutanée irritative ou allergique n'est observée lors d'un test HRIPT (*Human repeated insult patch test*) chez 200 volontaires avec application répétée de BBP pur sous occlusion lors des phases d'induction et de provocation [3].

Plusieurs travaux explorent l'éventuel lien entre manifestations allergiques chez l'enfant (rhinite, asthme, eczéma, dermatite atopique) et exposition environnementale au BBP (concentration de BBP dans la poussière domestique, concentration urinaire de phtalate de monobenzyle (MBeP) chez les enfants ou exposition prénatale estimée par la concentration urinaire de MBeP chez les mères), avec des résultats discordants [45 à 51]). Dans tous les cas, les limites méthodologiques de ces études rendent leur interprétation difficile.

Dans un échantillon de participants de sexe masculin à l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) aux Etats-Unis, la concentration urinaire de plusieurs métabolites de phtalates, dont le BBP, est associée à l'obésité abdominale (circonférence abdominale) et à la résistance à l'insuline [52].

Effets génotoxiques

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

Effets cancérigènes

Une étude cas-témoins évaluant le lien entre exposition professionnelle à diverses substances oestrogéniques et survenue de cancers du sein ne retrouve pas d'association avec l'exposition au BBP [53].

Effets sur la reproduction

En milieu professionnel, aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Certaines études épidémiologiques se sont intéressées aux effets éventuels d'une exposition environnementale aux phtalates, dont le BBP, sur la fonction reproductrice chez l'homme. Chez 234 adultes de sexe masculin en Suède, il n'est pas observé d'association entre concentrations urinaires de métabolites du BBP et différents marqueurs de la fonction reproductrice (paramètres spermatiques et hormones sexuelles) [54]. Une étude américaine chez 295 hommes observe une association inverse entre concentrations urinaires de MBeP (principal métabolite du BBP) et taux sériques de FSH (relation inverse à celle attendue par les auteurs du fait de la toxicité du BBP sur les cellules de Sertoli) [54]. Par ailleurs, chez les partenaires masculins de couples présentant des problèmes de fertilité, l'association entre concentrations urinaires de MBeP et diminution de la concentration de spermatozoïdes dans l'éjaculat n'est pas toujours significative [56, 57]. Une autre équipe américaine retrouve, chez 501 couples, une association entre concentrations urinaires de MBeP chez les hommes et allongement du délai pour concevoir [58].

D'autres études se sont intéressées à l'exposition des enfants de sexe masculin au BBP en période prénatale, particulièrement critique pour les effets sur le développement de l'appareil reproducteur. Une étude américaine met en évidence une association entre exposition prénatale au BBP mais aussi à d'autres phtalates (estimée par le dosage de leurs métabolites urinaires, dont le MBeP, chez les mères en milieu de grossesse) et diminution de la distance ano-génitale chez les enfants de sexe masculin (âgés de 2 à 36 mois au moment de l'examen) [58] ; ces données ne sont pas confirmées par l'analyse des données actualisées [60] ou dans d'autres études mesurant la concentration de MBeP dans les urines chez les mères ou dans le liquide amniotique [61, 62].

Aucune association positive n'est retrouvée entre les concentrations de différents métabolites de phtalates (dont le MBeP) dans le lait maternel et le risque de cryptorchidie chez des enfants de 3 mois de sexe masculin au Danemark et en Finlande, ni entre la concentration de MBeP et les taux d'hormones sexuelles chez ces garçons [63].

Dans deux études, l'une chez des femmes consultant pour un problème d'infertilité au Japon, l'autre sur un échantillon de femmes de l'étude NHANES aux Etats-Unis, la présence d'une endométriose ou de léiomyome utérin n'est pas associée aux taux urinaires de MBeP [64, 65].

Dans un échantillon issu d'une cohorte longitudinale de naissance américaine (319 femmes enceintes et leurs enfants), les concentrations urinaires maternelles de MBeP au cours du troisième trimestre de grossesse ne sont pas associées aux scores de développement mental ou psychomoteur de l'enfant mais une association est observée avec certains troubles du comportement chez les enfants à l'âge de 3 ans [66].

Ces données sont insuffisantes pour évaluer l'éventuel impact de l'exposition environnementale au BBP (en période prénatale, chez le nourrisson ou à l'âge adulte) sur la reproduction et sur le développement comportemental et cognitif de l'enfant.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : juillet 2017.

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 cancérigènes, 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.

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.

Suivi Individuel Renforcé (SIR) :

- Article R. 4624-23 du Code du travail (modifié par le décret n°2016-1908 du 27 décembre 2016).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

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** phtalate de benzyle et de butyle :

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 phtalate de benzyle et de butyle, harmonisés selon le règlement CLP, figurent dans l'annexe VI du CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360Df
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410
- b) des **mélanges** (préparations) contenant du phtalate de benzyle et de butyle :
- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits CMR :

Règlement (UE) n° 109/2012 de la Commission du 9 février 2012 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1A ou 1B).

Restriction - Annexe XVII du règlement REACH modifiée par les règlements (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 et (UE) n° 326/2015 de la Commission du 2 mars 2015 :

Point 51 : interdiction d'emploi du BBP, 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).

Autorisation - Annexe XIV du règlement REACH (CE n°1907/2006) :

Substance inscrite dans la liste des substances soumises à autorisation.

SVHC (substance très préoccupante) - Comité des états membres de l'agence européenne ECHA (14/06/2017) :

Le BBP a été également identifié comme substance très préoccupante au titre de ses propriétés "perturbateur endocrinien" pour la santé humaine (article 57 f).

Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
 - détention dans des conditions déterminées (article R 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. § Classification et étiquetage) ;
 - cession réglementée (article R 5132-58 et 5132-59).

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 (www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité du BBP, 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.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le BBP 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 produits oxydants, des acides forts et des bases fortes.
- 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 BBP. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. 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 à réaliser.

- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source 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 P3 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, lunettes de sécurité et gants imperméables (par exemple en caoutchouc butyle, Viton[®], Viton[®]/caoutchouc butyle ou en caoutchouc nitrile ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel ou le PVC sont à éviter [2, 67, 68]). Ces équipements 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.
- Contrôler fréquemment et régulièrement la présence de BBP dans l'air des lieux de travail (voir le chapitre 'Méthode de détection et de détermination dans l'air').
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du BBP sans prendre les précautions d'usage [69].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le BBP.
- En cas de déversement accidentel, neutraliser et récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, vermiculite). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été contaminée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone et faire 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

Suivi médical

Lors des visites initiales et périodiques :

- **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.

Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes

L'exposition à cette substance des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite.

Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne 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.

Informar les salariées exposées des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.

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.

Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas de projection cutanée ou oculaire,** retirer les vêtements souillés et rincer la peau et/ou les yeux immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes ; En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire et/ou cutanée apparaît ou si la contamination cutanée est étendue ou prolongée, consulter un médecin et/ou ophtalmologiste.
- **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 faire boire, 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 rapidement un médecin.
- **En cas d'inhalation massive,** 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.

Bibliographie

- 1 | Butyl Benzyl Phthalate. In : HSDB. NLM, 2015 (<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 2 | Benzyl Butyl Phthalate. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2014 (<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 3 | Benzyl butyl phthalate. European Union Risk Assessment Report on benzyl butyl phthalate (BBP). Vol 76. European Chemicals Bureau, 2007 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 4 | Phtalate de butyle et de benzyle. In : Répertoire toxicologique. CNESST, 2017 (<http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 5 | Benzyl butyl phthalate. Dossier d'enregistrement REACH, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 6 | Benzyl Butyl Phthalate. In : Gestis International Limit Values (<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 7 | Butylbenzyl-phthalate (BBzP). In : "Valeurs limites d'exposition en milieu Professionnel, Le butylbenzyl-phthalate". ANSES, mai 2017 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2012SA0224Ra.pdf>).
- 8 | Phtalate de benzyle et de butyle M-168. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, novembre 2015 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 9 | Phtalate de benzyle et de butyle M-172. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, novembre 2015 (<http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 10 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS ; 2012 (<http://www.inrs.fr/>).
- 11 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS ; 2014 (<http://www.inrs.fr/>).
- 12 | Saillenfait A-M et Laudet A – Phtalates. EMC Toxicologie Pathologie 2. 2005 ; 1-13.
- 13 | Nativelle C, Picard K, Valentin I, Lhuguenot JC et al. - Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites. *Food Chem Toxicol.* 1999 ; 37 : 905-917.

- 14 | Butyl benzyl phthalate. Priority Existing Chemical (PEC) assessment report no 40. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 2015 (<https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments>).
- 15 | Elsis AE, Carter DE et Sipes IG - Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fund Appl Toxicol.* 1989 ; 12 : 70-77.
- 16 | Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE et Sipes IG - Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health.* 1986 ; 17 : 445-456.
- 17 | Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, Massey RC et al. - A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam.* 2001 ; 18 : 1068-1074.
- 18 | National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, February 2015 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- 19 | Hines CJ, Nilsen Hopf NB, Deddens JA, et al. "Urinary Phthalate Metabolite Concentrations among Workers in Selected Industries: A Pilot Biomonitoring Study." *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53(1) : 1-17.
- 20 | Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le butylbenzyl-phthalate (BBzP). Avis de l'Anses, saisine 2013-SA-0104, Février 2017 (<https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-limites-pour-les-agents-chimiques-en-milieu-professionnel>).
- 21 | Hammond BG, Levinskas GJ, Robinson EC et Johannsen FR - A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health.* 1987 ; 3 : 79-98.
- 22 | Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies). National Toxicology Program Technical Report Series No. 458, NIH publication no. 97-3374, 1997 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 23 | Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JC et Kluwe WM - Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive systems of male rats. *Toxicology.* 1985 ; 35 : 189-206.
- 24 | Barber ED, Astill BD, Moran EJ, Schneider BF et al. - Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol Ind Health.* 1987 ; 3 : 7-24.
- 25 | Effect of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program Report No. 460, 1997 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 26 | Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). National Toxicology Program Technical Report Series No. 213, 1982 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 27 | Piersma AH, Verhoef A et Dortant PM - Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology.* 1995 ; 99 : 191-197.
- 28 | Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Fail PA et al. - Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol.* 2004 ; 18 : 241-264.
- 29 | Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S et al. - A two-generation reproductive toxicity study of butyl benzyl phthalate in rats. *J Toxicol Sci.* 2005 ; 30 : 39-58.
- 30 | Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T et al. - Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration : a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol.* 2000 ; 14 : 513-532.
- 31 | 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 ; 72 : 1446-1454.
- 32 | Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate administered in feed to CD rats on gestational day 6 to 15. National Toxicology Program Report No. 89-246, 1989 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 33 | Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in CD-1-Swiss mice. National Toxicology Program Report No. 90-114, 1990 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 34 | Ema M, Murai T, Itami T et Kawasaki H - Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol.* 1990 ; 10 : 339-343.
- 35 | Ema M, Itami T et Kawasaki H - Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol.* 1991 ; 11 : 39-42.
- 36 | Ema M, Itami T et Kawasaki H - Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett.* 1992 ; 61 : 1-7.
- 37 | Ema M, Itami T et Kawasaki H - Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol.* 1992 ; 12 : 179-183.
- 38 | Ema M, Itami T et Kawasaki H - Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol.* 1992 ; 12 : 57-61.
- 39 | Ema M, Kurosaka R, Amano H et Ogawa Y - Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol.* 1994 ; 8 : 231-236.
- 40 | Ema M, Miyawaki E et Kawashima K - Reproductive effects of butyl benzyl phthalate in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod Toxicol.* 1998 ; 12 : 127-132.
- 41 | Saillenfait AM, Sabaté JP et Gallissot F - Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats : in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol.* 2003 ; 17 : 575-583.
- 42 | Ema M, Kurosaka R, Amano H et Ogawa Y - Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett.* 1995 ; 78 : 101-106.
- 43 | Ema M et Miyawaki E - Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2002 ; 16 : 71-76.
- 44 | Foster PM - Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006 ; 29 : 140-147.
- 45 | Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T et al. - The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust : a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112(14) : 1393-1397.
- 46 | Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A et al. - Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci Total Environ.* 2014 ; 485-486 : 153-163.
- 47 | Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC et al. - Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air.* 2012 ; 22 : 186-199.
- 48 | Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG et al. - The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect.* 2008 ; 116(1) : 98-103.

- 49 | Calesen M, Bekö G, Weschler CJ, Sigsgaard T et al. – Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. *Indoor Air*. 2014 ; 24 : 136-147.
- 50 | Calesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S et al. – Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health*. 2014bis ; 217 : 645-652.
- 51 | Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM et al. – Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect*. 2012 ; 120(10) : 1475-1480.
- 52 | Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S et al. – Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect*. 2007 ; 115(6) : 876-882.
- 53 | Aschengrau A, Coogan PF, Quinn MM, Cashins LJ – Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer : an exploratory analysis. *Am J Ind Med*. 1998 ; 34(1) : 6-14.
- 54 | Jönsson BAG, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A et al. – Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology*. 2005 ; 16(4) : 487-493.
- 55 | Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L et al. – Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod*. 2005 ; 20(3) : 604-610.
- 56 | Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW et al. – Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*. 2003 ; 14(3) : 269-277.
- 57 | Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ et al. – Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006 ; 17(6) : 682-691.
- 58 | Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF et al. – Urinary bisphenol A, phthalates and couple fecundity, the LIFE study. *Fertil Steril*. 2014 ; 101(5) : 1359-1366.
- 59 | Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL et al. – Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005 ; 113(8) : 1056-1061.
- 60 | Swan SH – Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008 ; 108(2) : 177-184.
- 61 | Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S et al. – Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl*. 2012 ; 35 : 236-244.
- 62 | Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ et al. – Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int*. 2009 ; 35 : 14-20.
- 63 | Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA et al. – Human breast milk contamination with phthalates and alterations of andogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*. 2006 ; 114(2) : 270-276.
- 64 | Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H et al. – Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Tot Environ*. 2009 ; 408 : 37-42.
- 65 | Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA et al. – Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata : findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect*. 2010 ; 118(6) : 825-832.
- 66 | Whyatt RM, Liu Xinhua, Rauh VA, Calafat AM et al. – Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect*. 2012 ; 120(2) : 290-295.
- 67 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 68 | Phthalate de butyle et de benzyle. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 69 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 (<http://www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php>).

Auteurs

D. Jargot, B. La Rocca, F. Marc, S. Miraval, N. Nikolova-Pavageau, F. Pillière, S. Robert, A. Simonnard