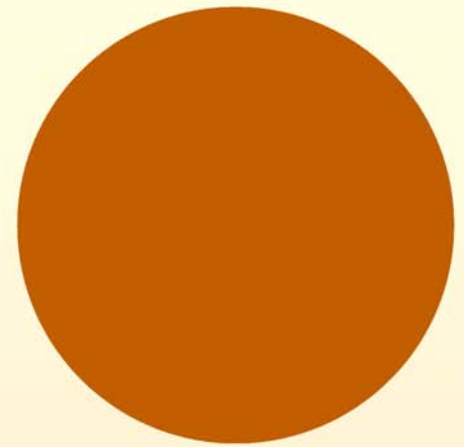


# Demeter, nouvelle source d'information sur la reprotoxicité des produits chimiques

D.Lafon <sup>1</sup>, D.Oberson-Geneste<sup>2</sup>,  
A.Bijaoui <sup>1</sup>, D.Payan <sup>1</sup>

1. INRS

2. Toxibio



## Un constat

- Données sur la toxicité sur le développement des produits chimiques difficiles à trouver pour les non spécialistes
- Souvent très dispersées
- Difficiles d'accès
- D'interprétation délicate (notamment pour extrapoler des données de l'animal à l'homme)
- Absentes pour de nombreux produits

Plus de 95 % des substances chimiques nouvellement mises sur le marché en France ne contiennent aucune donnée sur les effets du produit vis-à-vis de la reproduction.

# Or

- Les demandes d'information sont assez fréquentes (entre 50 et 100 demandes par an à l'INRS)
- Généralement urgentes (grossesse débutée)
- Contexte émotionnel fort



Création de Demeter

## **DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction)**

- Synthèse des informations disponibles concernant les dangers pour la reproduction liés à une substance
- Fiches établies à partir des données publiées dans des ouvrages scientifiques, des périodiques ou des bases de données spécialisées
- Destinées à un public médical
- Rédaction par D.Oberson/D.Lafon, validation par un groupe d'experts INRS (F. Pillière, M. Falcy, A-M Saillenfait, C. Beausoleil)
- Bibliographie sélectionnée selon une méthodologie publiée (A. Bijaoui)

# Sélection des produits

- Réalisée par le groupe de rédaction et d'experts.
- Critères :
  - demandes d'assistance reçues à l'INRS sur ces produits
  - produits fréquemment utilisés
  - et/ou présentant des interrogations vis-à-vis de leurs effets sur la reproduction (par exemple, les solvants, les produits classés CMR toxiques pour la reproduction en catégorie 2 ou 3).

## Un principe

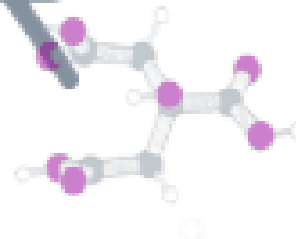
- Lorsque qu'un organisme international reconnu a effectué une évaluation des risques de reprotoxicité, elle est reprise sans discussion
  - Les dossiers d'expertise sur les substances dites «existantes» au niveau européen
  - Les dossiers d'étiquetage des substances au niveau européen
  - Les dossiers expertisés dans le cadre du National Toxicology Program (NTP) par le Center for the evaluation of risks to human Reproduction (CERHR)
  - Les dossiers de l'ATSDR

# Un plan type

- **Identification**
- **Synthèse des données toxicologiques par périodes d'exposition**
- **Classification CMR/valeurs limites**
- **Caractéristiques (propriétés physiques et toxicocinétiques)**
- **Dangers pour la reproduction**
- **Commentaires**
- **Conduite à tenir pour le médecin du travail**



# DEMETER



## Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction

PRESENTATION

GUIDE DE LECTURE

GLOSSAIRE

AIDE A L'EVALUATION

LISTE PAR N° CAS

LISTE ALPHABETIQUE

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 046

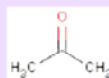
### Acétone

Formule  
C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O

Numéro CAS  
67-64-1

Famille chimique  
Cétone aliphatique

Formule éclatée



Synonymes  
Diméthylcétone ;  
2-propanone

Names / Synonyms  
Acetone ;  
Propanone ;  
Propan-2-one

FT INRS  
N° 3 ([www.inrs.fr](http://www.inrs.fr))

Biotox  
[www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)

### SYNTHÈSE DES DONNÉES PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	Données humaines	Données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Atteinte testiculaire uniquement à très forte dose (baisse de la motilité et augmentation des anomalies)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids foetal et résorptions tardives uniquement à forte dose (faible toxicité maternelle)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse du poids néonatal à très forte dose
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende  Aucune donnée ou données insuffisantes  Pas d'effet  Effet signalé  Effet notable

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP décembre 1998).
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé (1999).
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP décembre 1998).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 500 ppm (1 210 mg m <sup>-3</sup> ) (valeur française).

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 019

### Lactate d'éthyle

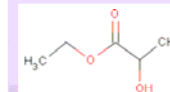
Formule  
C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

Numéro CAS

97-64-3  
687-47-8 : L.Lactate d'éthyle  
7699-00-5 : D.Lactate d'éthyle

Famille chimique  
Esters de lactate

Formule éclatée



Synonymes  
2-Hydroxypropionate d'éthyle ;  
DL-Lactate d'éthyle

Names / Synonyms  
Ethyl lactate ;  
Ethyl DL-lactate

FT INRS  
N° 240  
([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox))

Biotox  
Pas de fiche

### SYNTHÈSE DES DONNÉES PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	Données humaines	Données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet (données insuffisantes à confirmer sur une autre espèce et par une autre voie d'exposition)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet (données insuffisantes à confirmer sur une autre espèce et par une autre voie d'exposition)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende  Aucune donnée ou données insuffisantes  Pas d'effet  Effet signalé  Effet notable

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (examen partiel des effets sur la reproduction par l'UE octobre 1996 ; les données existantes n'ont pas conduit à une classification).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 5 ppm (valeur suédoise).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physiques</b>	<p><b>Forme</b> : liquide incolore, dégageant une forte odeur suave, stable dans les conditions normales de température et de pression.</p> <p><b>Solubilité</b> : totalement miscible avec l'eau et de nombreux solvants organiques.</p> <p><b>Volatilité</b> : très volatil (tension de vapeur : 24,7 kPa à 20 °C).</p> <p><b>Autre</b> : odeur détectable par l'homme à partir de 13 ppm.</p> <p><b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 2,38 mg/m<sup>3</sup></p>
<b>Toxicocinétique et métabolisme</b>	<p><b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée, digestive.</p> <p><b>Métabolisme</b> : absorption rapide par voie pulmonaire (environ 40 à 55 % du produit inhalé) et faible absorption par voie cutanée.</p> <p>Environ 75 % de l'acétone absorbée est métabolisée. L'acétone est transformée en 1-2 propanediol et induit le système des mono-oxygénases. L'acétone absorbée est éliminée sous forme inchangée par voie pulmonaire (20 %) et urinaire (moins de 5 %). Les métabolites sont éliminés principalement par voie urinaire (75 %) sous forme d'acide acéto-acétique et <math>\beta</math>-hydroxybutyrique. La demi-vie d'élimination de l'acétone urinaire est en moyenne de 3,5 heures.</p> <p>Chez la femme, l'acétone traverse la barrière fœto-placentaire et s'accumule dans le fœtus (Dowty BJ, Laseter JL, Storer J - The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents <i>Pediatr Res.</i> 1976 ; 10 (7) : 696-701). L'acétone a été identifiée, mais non quantifiée dans le lait maternel (Acetone. HSDB ; 2003).</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	<p><b>Valeur de référence pour la population générale</b> : Acétone urinaire <math>\leq</math> 2,3 mg/l ; Acétone sanguine <math>\leq</math> 2,3 mg/l ; Acide formique <math>&lt;</math> 23 mg/g de créatinine.</p> <p><b>VGf (France)</b> : Acétone urinaire = 100 mg/l en fin de poste.</p> <p><b>BEI (ACGIH)</b> : Acétone urinaire = 50 mg/l en fin de poste.</p> <p><b>BAT (Allemagne)</b> : Acétone urinaire = 80 mg/l en fin de poste.</p>

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	<p><b>Données postérieures au dossier de classification par l'UE</b></p> <p>Les données recueillies en milieu professionnel restent d'interprétation difficile en raison notamment de l'exposition concomitante à plusieurs substances. Aucune corrélation n'a été observée chez des femmes travaillant en Suède dans des laboratoires de recherche biomédicale entre le risque d'avortement spontané et l'exposition à l'acétone (Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G – Pregnancy outcome of personnel in Swedish biomedical research laboratory. <i>J Occup Environ Med.</i> 2000 ; 42 (4) : 438-46). Par contre, les résultats d'une autre étude suédoise réalisée dans le même milieu professionnel sur 560 femmes indiquent une diminution de la fécondité liée au travail avec certains agents spécifiques utilisés dans les laboratoires (acétone, virus) (Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G – Solvent use and time to pregnancy among femal personnel in biomedical laboratories in Sweden. <i>Occup Environ Med.</i> 2001 ; 58 (4) : 225-31).</p>
-------------------------------------	--

<b>Principales données toxicologiques sur les cellules germinales</b>	Pas d'étude disponible <i>in vivo</i> .
---	---

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Dietz DD, Leminger JR, Rauckman EJ, Thompson MB et al. – Toxicity studies of acetone administered in the drinking water of rodents. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1991 ; 17 (2) : 347-60.</p>	<p><b>Etude</b> : toxicité à doses répétées (90 jours)</p> <p><b>Doses</b> : 2 500, 5 000, 10 000, 20 000 et 50 000 ppm (soit entre 200 et 3 400 mg/kg/j)</p> <p><b>Voie d'exposition</b> : orale (eau de boisson)</p> <p><b>Modalité de traitement</b> : -</p> <p><b>Animal</b> : rat</p> <p><b>Traitement pendant la période de gestation</b> : -</p> <p><b>Sexe</b> : mâle, femelle</p> <p><b>BPL</b> : nd</p> <p><b>Substance</b> : acétone</p> <p><b>Méthode OCDE</b> : nd</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>A la plus forte dose de 50 000 ppm, les auteurs décrivent une diminution du gain de poids (19 % chez les mâles et 7 % chez les femelles), ainsi que des modifications caractéristiques d'un hypogonadisme chez les mâles (dépression de la motilité des spermatozoïdes, baisse du poids de l'épididyme et augmentation de l'incidence d'anomalies spermatiques). Des altérations du poids relatif du foie et des reins, de même que des modifications de la formule sanguine des animaux exposés à 20 000 et 50 000 ppm ont été observées. Des désordres sanguins persistaient chez les mâles exposés à 5 000 ppm. Les testicules, les reins et le système hématopoïétique ont été définis comme étant les organes cibles de la toxicité de l'acétone chez les mâles.</p> <p>Aucun effet toxique n'a été identifié chez les femelles (examen cytologique vaginal).</p> <p>La DSENO pour la toxicité générale est de 2 500 ppm.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>NIOSH, 1987. Cité dans : Commission of the European Communities – Acetone. Classification and labelling of dangerous substances ; 1997.</p>	<p><b>Etude</b> : développement prénatal</p> <p><b>Doses</b> : 3 500 mg/kg/j</p> <p><b>Voie d'exposition</b> : orale (gavage)</p> <p><b>Modalité de traitement</b> : -</p> <p><b>Animal</b> : souris</p> <p><b>Traitement pendant la période de gestation</b> : j6-j16</p> <p><b>Sexe</b> : femelle</p> <p><b>BPL</b> : nd</p> <p><b>Substance</b> : acétone</p> <p><b>Méthode OCDE</b> : nd</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Le traitement à forte dose a entraîné une nette diminution du nombre des femelles ayant des portées viables (44,4 % versus et 94,4 % chez les témoins).</p> <p>Par ailleurs, une baisse du nombre de petits vivants et une diminution du poids des petits à la naissance ont également été observées.</p>

## COMMENTAIRES

- *Avis relatif à la classification de l'acétone dans la réglementation de l'Union européenne :*  
L'examen final du dossier n'a donné lieu à aucune classification dans le groupe des substances toxiques pour la reproduction. Il n'existe pas, à notre connaissance, de donnée concernant les effets clairement établis de l'acétone sur la reproduction ou le développement chez l'homme. Les données rapportent des cas isolés ou des cas de co-exposition qui ne permettent pas de déterminer une relation causale entre l'exposition à l'acétone et les effets sur le développement ou la reproduction.

- Il n'existe aucune étude sur la reproduction (1 ou 2 générations) chez l'animal. Les effets mineurs sur le développement sont observés uniquement à de très fortes doses. L'acétone n'est pas une substance tératogène.

## CONDUITE A TENIR POUR LE MEDECIN DU TRAVAIL

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 231-54-2 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 231-54-6 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

### Fertilité

Nous n'avons retrouvé que des études limitées publiées concernant l'impact sur la fertilité de l'acétone. Nous ne pouvons donc pas prononcer sur ce risque. L'étude de toxicité chronique sur le rat montrant des atteintes des organes de reproduction masculins, bien qu'à très forte dose, doit nous inciter à la prudence. Dans le doute, on évitera d'exposer des femmes ou hommes présentant des difficultés à procréer. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail.

### Exposition durant la grossesse

- *1<sup>er</sup> trimestre :* concernant le risque pour l'enfant, des études ont été faites sur plusieurs espèces de rongeurs. Les seuls effets observés dans certaines études (malformations en cas de toxicité maternelle) ne permettent pas de soupçonner des effets malformatifs. On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Ce risque ne peut cependant pas être écarté en cas d'exposition entraînant des signes de toxicité chez la mère. Dans ce cas une consultation obstétricale devra être proposée et la conduite à tenir définie entre le spécialiste et le médecin du travail. Le niveau d'exposition pourra être évalué en utilisant les marqueurs biologiques d'exposition.

- *2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres :* les études disponibles ne montrent pas d'effet en l'absence d'une toxicité maternelle, sauf dans un cas. Les études sur le développement neuro-psychique chez l'animal n'ont pas été effectuées. Nous ne pouvons donc pas nous positionner sur ce risque. Les effets de ce type observés pour d'autres solvants, du type organique et pour des expositions importantes, doivent cependant inciter à la prudence. En cas d'exposition importante, il est utile de signaler à l'obstétricien et au pédiatre ce risque d'atteinte du développement.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible d'intoxiquer l'enfant. Si malgré tout une exposition s'était produite, il est conseillé d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Pour les solvants en général, les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements, des fausses couches ou des risques de petits poids à la naissance. Des ralentissements du développement du système nerveux sont également soupçonnés. Il est donc conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes aux solvants en général. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE (Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20).

Ce niveau devra être diminué si la femme peut être exposée à d'autres solvants et si une exposition par voie cutanée est possible.

## NIVEAU 1 PROJET DEMETER RECHERCHE REALISEE : ACETONE 67-64-1 (mars 05)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b>	
Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
Etiquetage	Q026 (mars 97)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
Web tables CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	1 étude 1988
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>INRS</b>	FT 3 (2003)
<b>IUCLID</b>	19/02/00
Toxnet	
HSDB	14/02/03
GENE-TOX	03/08/95
CCRIS	03/07/95
IRIS	31/07/03
Toxline	191 références
Bases de données bibliographiques	≈ 1992
INRS-Biblio	16 références
DART / ETIC	48 références
Medline	62 références
Reprotox	01/07/01
CISME (CD docis)	2003
<b>Bouquins spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998
<b>Classification cancerogène</b>	
IARC	Aucun
CE	
EPA	

Les recherches dans les bases de données bibliographiques et dans les dossiers d'expertise ont été réactualisées en juin 2006 (comptage dans les tableaux non réactualisé) et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.

# Autres sources d'information

## **Dossiers CERHR (NTP)**

<http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/index.html>

## **Dossiers NTP Organ Systems Toxicity Abstracts**

<http://ntp.niehs.nih.gov/>

## **DART Special**

<http://toxnet.nlm.nih.gov>

## **Reprotox**

<http://reprotox.org/> Base payante.

## **Dossiers RAR ECB**

<http://ecb.jrc.it>

## **IUCLID**

<http://ecb.jrc.it>

## **ATSDR**

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro>

## **Dossiers d'étiquetage des substances au niveau européen**

Dossiers accessibles sur le site de l'ECB.

## **Fiches toxicologiques INRS**

<http://www.inrs.fr/fichetox>

## **CISME**

DOISE B - Substances toxiques pour la reproduction. Site internet  
CISME

## **Ouvrages spécifiques reproduction**

- Shepard TH - Catalog of teratogenic agents. 10th edition.  
Baltimore : The Johns Hopkins University Press ; 2001 : 644 p.
- Frazier LM, Hage ML - Reproductive hazards of the workplace; New  
York : Van Nostrand Reinhold ; 1998 : 572 p.

## Conclusion

- Demeter, fiches expérimentales
- Suite du programme fonction de l'enquête reproduction et travail



<http://demeter.e-questionnaire.com>