

Les outils d'aide à l'évaluation et à la prévention du risque reprotoxique en milieu de travail

Atelier pré-congrès

Congrès national de médecine et santé au travail

Marseille - 5 juin 2018

Stéphane Malard

 Notre métier,
 rendre le vôtre plus sûr

www.inrs.fr

Introduction

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Le médecin du travail face aux risques pour la reproduction

➤ Situations fréquentes

➤ **Sollicitations de natures diverses, plus ou moins anticipées**, de la part de salariées (projet de grossesse, aptitude, rétrospective, infertilité), de l'employeur (aptitude, document unique), du médecin traitant généraliste ou spécialiste (information, arrêt de travail) ou de la sage-femme...

➤ **Le contexte impose souvent une évaluation des risques et des décisions rapides et argumentées**

➤ **Nécessité d'une approche pragmatique**

➤ **Besoins d'outils pratiques adaptés au contexte**

2018 ©

Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

2018 ©

Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Les outils disponibles

- **Classification/étiquetage** : se référer à l'inventaire des classifications harmonisées (correspondant à l'annexe VI du règlement CLP) disponible sur le site de l'ECHA (<http://echa.europa.eu/fr/>), aux fiches de données de sécurité et aux étiquettes des produits
- **Recommandations de la Société française de médecine du travail**, accessible sous la référence **TM3** sur le site de l'INRS (<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%203>)

Fiches DEMETER (www.inrs.fr/demeter)

Classification et étiquetage des substances et des mélanges toxiques pour la reproduction selon les critères du règlement CLP

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Classification des substances toxiques pour la reproduction

Catégories de danger pour les substances toxiques pour la reproduction

Catégories	Critères
CATÉGORIE 1:	Substances avérées ou présumées toxiques pour la reproduction humaine Une substance est classée dans la catégorie 1 quand il est avéré qu'elle a des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement des êtres humains ou s'il existe des données provenant d'études animales, éventuellement étayées par d'autres informations, donnant fortement à penser que la substance est capable d'interférer avec la reproduction humaine. Il est possible de faire une distinction supplémentaire, selon que les données ayant servi à la classification de la substance proviennent surtout d'études humaines (catégorie 1A) ou d'études animales (catégorie 1B). Catégorie 1A
Catégorie 1A:	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée La classification d'une substance dans la catégorie 1A s'appuie largement sur des études humaines. Catégorie 1B
Catégorie 1B:	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine La classification d'une substance dans la catégorie 1B s'appuie largement sur des données provenant d'études animales. Ces données doivent démontrer clairement un effet néfaste sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si d'autres effets toxiques sont observés, que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas considéré comme une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques. Toutefois, s'il existe des informations relatives au mécanisme des effets et mettant en doute la pertinence de l'effet pour l'être humain, une classification dans la catégorie 2 peut être plus appropriée.
CATÉGORIE 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine Une substance est classée dans la catégorie 2 quand des études humaines ou animales ont donné des résultats — éventuellement étayés par d'autres informations — qui ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification de la substance dans la catégorie 1, mais qui font apparaître un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement. Une étude peut comporter certaines failles rendant les résultats moins probants, auquel cas une classification dans la catégorie 2 pourrait être préférable. Ces effets doivent avoir été observés en l'absence d'autres effets toxiques ou, si d'autres effets toxiques sont observés, il est considéré que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Classification des substances pour les effets sur ou *via* l'allaitement

Catégorie de danger pour les effets sur ou *via* l'allaitement

EFFETS SUR OU VIA L'ALLAITEMENT

Les effets sur ou *via* l'allaitement sont regroupés dans une catégorie distincte. Il est reconnu que, pour de nombreuses substances, les informations relatives aux effets néfastes potentiels sur la descendance *via* l'allaitement sont lacunaires. Cependant, les substances dont l'incidence sur l'allaitement a été démontrée ou qui peuvent être présentes (y compris leurs métabolites) dans le lait maternel en quantités suffisantes pour menacer la santé du nourrisson, sont classées et étiquetées en vue d'indiquer le danger qu'elles représentent pour les enfants nourris au sein. Cette classification peut s'appuyer sur:

- (a) des résultats d'études menées sur des êtres humains, montrant qu'il existe un danger pour les bébés durant la période de l'allaitement; et/ou
- (b) des résultats d'études menées sur une ou deux générations d'animaux, démontrant sans équivoque l'existence d'effets néfastes sur les descendants, transmis par le lait, ou d'effets néfastes sur la qualité du lait; et/ou
- (c) des études sur l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion, indiquant que la substance est probablement présente à des teneurs potentiellement toxiques dans le lait maternel.

Classification des mélanges toxiques pour la reproduction

Limites de concentration génériques des composants d'un mélange classés comme toxiques pour la reproduction ou en raison de leurs effets sur ou via l'allaitement, qui déterminent la classification du mélange

Composant classé comme	Limites de concentration génériques qui déterminent la classification du mélange			
	Toxique pour la reproduction (catégorie 1A)	Toxique pour la reproduction (catégorie 1B)	Toxique pour la reproduction (catégorie 2)	Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)
Toxique pour la reproduction (catégorie 1A)	≥ 0,3 % [Note 1]			
Toxique pour la reproduction (catégorie 1B)		≥ 0,3 % [Note 1]		
Toxique pour la reproduction (catégorie 2)			≥ 3,0 % [Note 1]	
Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)				≥ 0,3 % [Note 1]

Note



Les limites de concentration présentées au tableau ci-dessus s'appliquent aux solides et aux liquides (unités poids/poids) et aux gaz (unités volume/volume).

Note 1

Si un toxique pour la reproduction de la catégorie 1 ou de la catégorie 2 ou si une substance classée comme ayant des effets sur ou via l'allaitement sont présents dans le mélange à une concentration supérieure à 0,1 %, une fiche de données de sécurité est délivrée sur demande pour le mélange.

Etiquetage des substances toxiques pour la reproduction

Éléments d'étiquetage attribués aux toxiques pour la reproduction

Classification	Catégorie 1A ou catégorie 1B	catégorie 2	Ayant des effets sur ou via l'allaitement (catégorie supplémentaire)
Pictogrammes SGH			Pas de pictogramme
Mention d'avertissement	Danger	Attention	Pas de mention d'avertissement
Mention de danger	H360: Peut nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H361: Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus (indiquer l'effet s'il est connu) (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H362: Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
Conseil de prudence Prévention	P201 P202 P281	P201 P202 P281	P201 P260 P263 P264 P270
Conseil de prudence Intervention	P308 = P313	P308 = P313	P308 = P313
Conseil de prudence Stockage	P405	P405	
Conseil de prudence Élimination	P501	P501	

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Codes additionnels des mentions de danger

Dans le cas des mentions de danger relatives aux effets sur la reproduction, des lettres sont ajoutées aux codes à 3 chiffres. Les lettres D et/ou F apparaissent en majuscule ou en minuscule selon le niveau de preuve d'un effet sur le développement et/ou la fertilité. Les majuscules correspondent aux catégories 1A ou 1B et les minuscules à la catégorie 2.

Code	intitulé
H360F	Peut nuire à la fertilité.
H360D	Peut nuire au fœtus.
H361f	Susceptible de nuire à la fertilité.
H361d	Susceptible de nuire au fœtus.
H360FD	Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus.
H361fd	Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus.
H360Fd	Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus.
H360Df	Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité.

Où chercher les classifications des substances ?

The screenshot shows the ECHA (European Chemicals Agency) website homepage. At the top left is the ECHA logo. To the right are links for 'A propos de l'Agence' and 'Contact', and a search bar with the text 'Recherche sur le site web de l'ECHA'. Below the header is a navigation menu with categories: 'RÈGLEMENTATION' (containing REACH, CLP, BPR, PIC), 'CONSULTATIONS PUBLIQUES', 'INFORMATION SUR LES PRODUITS CHIMIQUES', and 'DOCUMENTS ET INFORMATIONS D'APPUI'. The main content area features a search box titled 'Rechercher des substances chimiques' with a search button and a 'RECHERCHE AVANCÉE' link. Below this is an 'Actualités' section with a news article titled 'New version of REACH-IT in November – downtime before' dated 09/10/2017. To the right of the news article are two promotional banners for 'REACH 2018' and 'REACH 2018 Stakeholders' Day'. At the bottom right, there are icons for 'REACH-IT' and 'IUCLID 6'. A URL <https://echa.europa.eu/fr/home> is displayed at the bottom center of the screenshot.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Vous ne connaissez pas REACH? >

Vous êtes un consommateur? >

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Mode de recherche sur le site de l'ECHA

Regulations and regulatory activities

This substance has been found in the following regulatory activities:

CLP

- > [C&L Inventory](#)
- > [Harmonised classification and labelling - previous consultation](#)
- > [Opinions of the Committee for Risk Assessment on proposals for harmonised classification and labelling](#)
- > [Registry of submitted Harmonised Classification and Labelling intentions](#)

REACH

- > [Dossier Evaluation decisions](#)
- > [Pre-Registration process](#)
- > [Registration dossier](#)

ESR

- > [EC Inventory](#)


PIC

- > [Chemicals subject to PIC](#)
- > [Export Notifications](#)

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Classification harmonisée

Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)						
General Information						
Index Number	EC / List no.	CAS number	International Chemical Identification			
050-030-00-3	201-039-8	77183-7	dibutyltin dilaurate dibutyl[[bis(dodecanoyloxy)]stannane]			
ATP Inserted / Updated: ATP10 CLP Classification (Table 3)						
Classification		Labelling			Specific Concentration limits, M-Factors, Acute Toxicity Estimates (ATE)	Notes
Hazard Class and Category Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Supplementary Hazard Statement Code(s)	Pictograms, Signal Word Code(s)		
Muta. 2	H341	H341		GHS08 Dgr		
STOT RE 1	H372 (immune system)	H372 (immune system)				
Repr. 1B	H360FD	H360FD				
Signal Words				Pictograms		
Danger				 Health hazard		

Classification réglementaire

Classification volontaire des industriels

Notified classification and labelling											
General Information											
EC / List no.	Name	CAS Number									
201-039-8	Dibutyltin dilaurate	77-58-7									
Notified classification and labelling according to CLP criteria											
Classification			Labelling				Classification affected by Impurities / Additives		Additional Notified Information	Number of Notifiers	Joint Entries
Hazard Class and Category Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Hazard Statement Code(s)	Supplementary Hazard Statement Code(s)	Pictograms, Signal Word Code(s)	Specific Concentration limits, M-Factors	Notes					
Acute Tox. 4	H302	H302									
Skin Corr. 1C	H314	H314									
Skin Sens. 1	H317	H317									
Muta. 2	H341	H341									
Repr. 1B	H360 (Characteristic ...)	H360		GHS09 GHS08 GHS05 GHS07 Dgr	M=1		✓	State/Form IUPAC Names	10	✓ View details	
STOT SE 1	H370 (thymus)	H370									
STOT RE 1	H372 (thymus)	H372									
Aquatic Acute 1	H400										
		H410									
Skin Corr. 1C	H314	H314									
Skin Sens. 1	H317	H317									
Muta. 2	H341	H341									
Repr. 1B	H360 (Characteristic ...)	H360		GHS09 GHS08 GHS05 GHS07 Dgr	M=1		✓	State/Form IUPAC Names	10	✓ View details	
STOT SE 1	H370 (thymus)	H370									
STOT RE 1	H372 (thymus)	H372									

Classification non réglementaire

En pratique

Article D. 4152-10 du Code du travail

« Il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes et les femmes allaitant à des postes de travail les exposant aux agents chimiques suivants :
1° Agents chimiques **qui satisfont aux critères de classification** pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement définis à l'annexe I du règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008... »



- **Attention à la date de mise à jour** des informations trouvées par rapport à la date de la dernière ATP du règlement CLP

<http://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/acceder-textes-reglement-clp.html>

- Dans l'idéal, **tenir compte des derniers avis du Comité d'évaluation des risques (RAC)** de l'ECHA :



<https://echa.europa.eu/fr/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling>

- **Tenir compte des classifications volontaires des industriels** qui figurent sur les FDS et les étiquettes des produits.


A ne pas oublier...

- Les produits chimiques toxiques pour la reproduction ne se limitent pas aux produits classés dans l'une des catégories de toxicité pour la reproduction.
- Les produits mutagènes pour les cellules germinales et les produits cancérigènes sont également importants à repérer.

Éléments d'étiquetage pour les agents mutagènes sur les cellules germinales

Classification	Catégorie 1A ou catégorie 1B	catégorie 2
Pictogramme SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H340: Peut induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H341: Susceptible d'induire des anomalies génétiques (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)

Éléments d'étiquetage pour la cancérigénicité

Classification	Catégorie 1A ou catégorie 1B	catégorie 2
Pictogramme SGH		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	H350: Peut provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)	H351: Susceptible de provoquer le cancer (indiquer la voie d'exposition s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger)

Fichier INRS des classifications CMR

inrs Santé et sécurité au travail

Rechercher sur le site... OK

INRS **Actualités** Démarches de prévention | Risques | Métiers et secteurs d'activité | Services aux entreprises | Publications et outils

Accueil > Actualités > CMR : un tableau qui les recense

CMR : un tableau qui les recense

Comment savoir si une substance chimique est classée de manière harmonisée cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR) ? L'INRS propose un tableau qui recense l'ensemble de ces substances.

Entré en vigueur en janvier 2009, le règlement CLP définit comment doivent être classés, étiquetés et emballés les substances et les mélanges chimiques. Depuis, ce règlement et ces annexes ont régulièrement fait l'objet de modifications, c'est pourquoi l'INRS propose ce **tableau au format Excel**, mis à jour régulièrement, qui recense les substances classées de manière harmonisée CMR et leur catégorie (1A : CMR avéré, 1B : CMR présumé et 2 : CMR suspecté).

Ce fichier présente :

- la liste principale des substances
- la liste des substances complexes dérivées du pétrole et du charbon.

Il permet d'accéder directement à une information complète, exhaustive et à jour de ces substances sous un format facilement utilisable et exploitable (fichier Excel).

EN SAVOIR PLUS

Agents chimiques CMR

Classification et étiquetage des produits chimiques

LIEN LE TABLEAU

Pour chaque substance, vous trouverez :

- son numéro CAS (Chemical abstracts service) et son numéro d'index ID : identification au sein de l'annexe VI du règlement CLP
- le numéro de sa dernière modification (appelé ATP)
- le numéro du tableau de maladie professionnelle du régime général s'il fait clairement mention d'un effet cancérigène
- la classification en cancérigène, mutagène et/ou toxique pour la reproduction.

Les informations figurant dans ce tableau n'ont pas de valeur juridique, le **règlement CLP** étant la seule référence légale.

DOSSIER

Outils et sources d'information pour prévenir le risque CMR

Outils et sources d'information pour repérer et prévenir le risque CMR : étiquette des produits, fiche de données de sécurité, classification réglementaire, fiches Demeter, fiches FAR FAS...

Fichier Accueil Insertion Mise en page Formules Données Révision Affichage Compléments

Calibri 14

Attention!

Les informations figurant dans ce tableau n'ont pas de valeur juridique, le règlement CLP étant la seule référence légale.

Les substances (autres que les substances complexes dérivées du pétrole et du charbon) sont classées par ordre alphabétique. Pour les substances ayant plusieurs dénominations, des renvois sont donnés pour les synonymes.

Définitions

N°CAS : numéro unique du Chemical Abstracts Service permettant d'identifier une substance

N°ID : numéro d'index, identification au sein de l'annexe VI du règlement CLP

ATP : le numéro de la dernière adaptation (n°ATP) ou elle apparaissent. Si le numéro d'ATP n'est pas mentionné c'est que la substance apparaît dans la version originale du CLP.

TMP : Dans le cas des substances rattachées à un tableau de maladies professionnelles (TMP) qui fait clairement mention d'un effet cancérigène, le numéro du tableau a été indiqué. Seuls les tableaux faisant référence à des affections résultant des propriétés intrinsèques des substances et non pas des procédés ont été indiqués.

Mise à jour : novembre 2016

Nom de la substance	N° CAS	N° ID	ATP	TMP	Classification selon le CLP modifié		
					CANC	MUTA	REPRO (H)
abamectine (combinaison d'avermectine B1a et avermectine B1b) (ISO)	71751-41-2	606-143-00-0	3ème				R2 (H361d)
acétaldéhyde	75-07-0	605-003-00-6			C2		
acétamide	60-35-5	616-022-00-4			C2		
acétate de chrysoïdine	6234-33-6	611-152-00-8	1ère			M2	
acétate de dodémorphe	31717-87-0	607-712-00-6	7ème				R2 (H361d)
acétate d'éther monoéthyle d'éthylène glycol							
acétate de 2-éthoxyéthyle							
acétate d'éther monométhyle d'éthylène glycol --> acétate de 2-méthoxyéthyle							
acétate d'éthylglycol --> acétate de 2-éthoxyéthyle							
acétate de 2-éthoxyéthyle	111-15-9	607-037-00-7	1ère				R1B (H360FD)
acétate de 2-méthoxyéthyle	110-49-6	607-036-00-1					R1B (H360FD)
acétate de 2-méthoxypropyle	70657-70-4	607-251-00-0					R1B (H360D)
acétate de méthyl- <i>onn</i> -azoxyméthyle	592-62-1	611-004-00-2			C1B		R1B (H360D)
acétate de méthyl- <i>onn</i> -azoxyméthyle --> acétate de méthyl- <i>onn</i> -azoxyméthyle							
acétate de méthylglycol --> acétate de 2-méthoxyéthyle							
acétate de 4-(phénylazo)benzène-1,3-diamine -> acétate de chrysoïdine							

<http://www.inrs.fr/actualites/tableau-cmr.html>

Recommandations de la Société française de médecine du travail

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Recommandations de la Société française de médecine du travail

dmf
Pratiques et déontologie

Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement foetal. Surveillance médicale

Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004

Sur les lieux de travail, les actions de prévention lors de l'utilisation de substances toxiques pour la reproduction visent à prévenir tout effet nocif induit sur le fœtus ou l'enfant à naître lors d'une exposition de la mère pendant la grossesse. Ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail de la Société française de médecine du travail (SFMdT) et approuvées par le Conseil scientifique de la Société, ont pour objectif de répondre aux interrogations les plus fréquentes des médecins du travail confrontés à la surveillance médicale de salariées enceintes. Elles tendent ainsi à harmoniser les pratiques médicales en prévention des risques professionnels pour le développement foetal.

Sur les lieux de travail, les actions de prévention lors de l'utilisation de substances toxiques pour la reproduction visent à prévenir tout effet nocif induit sur le fœtus ou l'enfant à naître lors d'une exposition de la mère pendant la grossesse. Ces recommandations, élaborées par un groupe de travail de la Société française de médecine du travail (SFMdT) et approuvées par le Conseil scientifique de la Société, ont pour objectif de répondre aux plus fréquentes interrogations des médecins du travail confrontés à la surveillance médicale de salariées enceintes. Elles tendent ainsi à harmoniser les pratiques médicales en prévention des risques professionnels pour le développement foetal.

Les articles R. 231-56 à R. 231-59-2 du Code du travail s'appliquent aux substances et préparations pour lesquelles « l'étiquetage prévu par l'article L. 231-6 comporte une mention indiquant explicitement son caractère cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction ainsi que toute substance, toute préparation ou tout procédé défini comme tel par arrêté des ministères chargés du Travail et de l'Agriculture » (article R. 231-56).

Dans le présent document sont considérées les substances visées par le décret dit « CMR » (décret du 3^e février 2001 modifié établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, codifié aux articles R. 231-56 à R. 231-59-2 du Code du travail) mais également d'autres substances préoccupantes pour la reproduction mais non visées par ce décret.

→ S'agissant de risques pour la femme enceinte ne sont concernés dans le présent document que les seules substances ou préparations qui provoquent des anomalies du développement foetal.

CHAMP D'APPLICATION

Les articles R. 231-56 à R. 231-59-2 du Code du travail s'appliquent aux substances et préparations pour lesquelles « l'étiquetage prévu par l'article L. 231-6 comporte une mention indiquant explicitement son caractère cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction ainsi que toute substance, toute préparation ou tout procédé défini comme tel par arrêté des ministères chargés du Travail et de l'Agriculture » (article R. 231-56).

PRODUITS VISÉS PAR LE DÉCRET CMR : SUBSTANCES ET PRÉPARATIONS ÉTIQUETÉES EN CATÉGORIES 1 ET 2 (R16)

Il s'agit des substances et préparations classées toxiques pour le développement, catégories 1 et 2, en application de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (substances) ou de l'arrêté du 9 novembre 2004, abrogeant celui du 21 février 1990 (préparations). Ce classement en catégories 1 ou 2 suppose que les effets soient avérés.

INRS
Document
pour le Médecin
du Travail
© INRS 2005

Pour les produits non classés dans les catégories 1A et 1B de toxicité pour la reproduction.

Utilisation des valeurs toxicologiques de référence (VTR) « développement » et à défaut, application d'un facteur d'incertitude de 10 sur la VLEP ou l'IBE disponible

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)



Les effets toxiques pour la reproduction et le développement surviennent à partir d'un certain niveau de dose : on parle d'effets à seuil



VTR à seuil

Comment trouver les valeurs toxicologiques de référence ?

The screenshot shows the Furetox website interface. At the top, there are logos for InVS (Institut de Veille Sanitaire), ARS (Agence Régionale de Santé Nord-Pas-de-Calais), and the French Republic. The main header includes the Furetox logo and the tagline 'Faciliter l'Usage des Ressources TOXicologiques'. Below the header is a navigation menu with items like 'Moteur de recherche', 'Contexte/Objectifs', 'Méthode', 'En savoir plus', 'Cancérogénicité', 'Outils', and 'Documents utiles'. The main content area features a search box with the text 'Substances chimiques' and a 'Lancer la recherche' button. To the right of the search box, there is a brief description of the search engine's functionality. On the left side, there is a sidebar with sections like 'On en parle', 'QUOI DE NEUF?', 'Des observations?', and 'Infos'.

www.furetox.fr

Le site Furetox est interrompu.

Ses fonctionnalités (dont la recherche rapide de VTR) vont être intégrées dans le portail des substances chimiques de l'INERIS dans les prochains mois.

Merci de votre confiance.

L'équipe projet

Valeurs toxicologiques de référence de l'ANSES


Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
 Connaître, évaluer, protéger

Accueil > Liste des Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) construites par l'Anses

Liste des Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) construites par l'Anses

L'Agence a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) "Valeurs sanitaires de référence" la construction et la validation des VTR. Dans ce contexte, des VTR ont déjà été construites pour les substances suivantes :

► Voir notre avis sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Substances	Année	Type de VTR	VTR
1,2 dichloroéthane (CAS 107-06-2)	2009	VTR cancérogène Inhalation	$3,4 \cdot 10^{-3} \text{ (mg} \cdot \text{m}^{-3}\text{)}^{-1}$
4-vinylcyclohexène (CAS 100-40-3)	2015	VTR chronique Voie orale	$0,32 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$
4-vinylcyclohexène (CAS 100-40-3)	2015	VTR chronique Inhalation	$2,7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$
4-vinylcyclohexène (CAS 100-40-3)	2015	VTR cancérogène Voie orale	$1,3 \cdot 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$
4-vinylcyclohexène (CAS 100-40-3)	2015	VTR cancérogène Inhalation	$3,8 \cdot 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}\text{)}^{-1}$



<https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr-construites-par-l-anses>

ITER : International Toxicity Estimates for Risk



TOXNET Home > ITER



ITER A TOXNET DATABASE

International Toxicity Estimates for Risk (ITER)

SEARCH ITER BROWSE ITER ADVANCED SEARCH

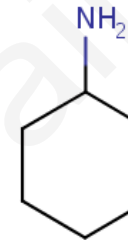
Search Term: cyclohexamine Search

Search Term: singular/plural Records with: all of the words Include Synonyms and CAS Numbers in Search

<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/iter.htm>

CYCLOHEXYLAMINE

CASRN: 108-91-8



Noncancer Oral Risk Values Table:

ITER Noncancer Oral Risk Table for: CYCLOHEXYLAMINE										
Risk Value Parameter/ Organization	ATSDR ¹	Health Canada ²	IARC ³	IPCS ⁴	IPRV ⁵	ITER PR ⁶	NSF Int ⁷	RIVM ⁸	TCEQ ⁹	U.S.EPA ¹
Risk Value Name	--	--	--	--	--	--	--	--	--	RfD
Risk Value*	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2E-1
Year	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1988
Basis (Experimental)*	--	--	--	--	--	--	--	--	--	NOAEL 18
Basis (Adjusted)*	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Uncertainty Factor	--	--	--	--	--	--	--	--	--	100
Critical Organ or Effect	--	--	--	--	--	--	--	--	--	testes
Species	--	--	--	--	--	--	--	--	--	rat
Biomonitoring Blood	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Gaunt et al., 1976
Biomonitoring Urine	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
View Specifics:	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*In mg/kg body weight per day, unless otherwise specified.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même

Fiches DEMETER

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2



Qu'est-ce que DEMETER ?



DEMETER fournit des informations sur les **dangers vis-à-vis de la reproduction** de plus de **160 substances** et permet au médecin **d'évaluer le risque** en fonction de la période d'exposition (avant la conception, pendant la grossesse ou l'allaitement) et propose des **conduites à tenir**.

Groupe de travail DEMETER

- **Coordination** : Stéphane Malard (INRS)
- **Secrétariat** : Cyndie Jacquin-Brisbart (INRS)
- **Stratégie bibliographique** : Annie Bijaoui (INRS)
- **Veille bibliographique** : Dominique Oberson-Geneste (toxicologue consultante)
- **Rédaction** : Dominique Oberson-Geneste / Philippe Gripon (médecin du travail)
- **Comité de lecture** :
 - Clair Beausoleil (ANSES)
 - Michèle Bisson (INERIS)
 - Virginie Dieu (Pôle Santé Travail - Lille)
 - Jérôme Langrand (CAP Paris)
 - Jeanne Stadler (Toxicologue consultante)
 - Florence Pillière, Dieynaba N'Diaye (INRS)
 - Irène Sari-Minodier (Université Aix-Marseille)
 - Stéphanie Lubrez (Action Santé Travail - Lille)

Accès aux fiches DEMETER via la page d'accueil du site de l'INRS



The screenshot shows the INRS website homepage. At the top left is the INRS logo and the text "Santé et sécurité au travail". To the right is a search bar with the text "Rechercher sur le site..." and an "OK" button. Below the search bar is a navigation menu with items: "INRS", "Actualités", "Démarches de prévention", "Risques", "Métiers et secteurs d'activité", "Services aux entreprises", and "Publications et outils". A blue arrow points to the "Publications et outils" item, which is circled in blue. Below the navigation menu is a large banner for "SEIRICH" titled "Une nouvelle version de l'outil Seirich". The banner includes a chemical structure diagram and the text "Évaluer le risque chimique" and "www.seirich.fr". At the bottom of the banner is a pagination control with numbers 1, 2, 3, 4, 5 and navigation arrows. Below the banner is the text "ET AUSSI...".

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?



Accueil > Publications et outils

Publications et outils

▸ Affiches et autocollants

▸ Brochures et dépliants

▸ Outils (feuilles de calcul, logiciels...)

▸ Vidéos (films et animations)

▸ Bases de données

Tableaux des maladies professionnelles

Biotox

Fiches toxicologiques

Métropol - Métrologie des polluants

Solvants

Eficatt

Déméter

Toutes les bases de données

▸ Revues et bulletins

Hygiène et sécurité au travail - HST

Références en santé au travail - RST

Travail & Sécurité - TS

Lettre d'information électronique

Réalité prévention

OSH at a Glance

Bulletin d'information juridique

▸ Toutes les publications et outils

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Modes de recherche - référentiels

inrs Santé et sécurité au travail

Rechercher sur le site... OK

INRS | Qualités | Démarches de prévention | Risques | Métiers et secteurs d'activité | Services aux entreprises | **Publications et outils**

Accueil > Publications et outils > Bases de données > Demeter

Demeter

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

Le guide DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction) est constitué de fiches rédigées par un groupe d'experts toxicologues, à l'initiative du département Etudes et Assistance Médicales de l'INRS.

Ce guide, destiné en particulier aux médecins du travail, a pour but de fournir une aide à l'évaluation du risque pour la reproduction lors d'exposition d'hommes ou de femmes en milieu professionnel à des produits chimiques. Les fiches Demeter contiennent des informations sur les dangers vis-à-vis de la reproduction de près de 170 substances et permettent au médecin d'évaluer le risque dû à l'exposition en fonction de sa période de survenue (avant la conception, pendant la grossesse ou l'allaitement) et fournissent des propositions de conduites à tenir.

[Recherche par nom de substance](#) [Recherche par n° CAS](#)

Contact

INRS
Département Etudes et Assistance Médicales
65 boulevard Richard Lenoir
75011 Paris

[Formulaire de contact Demeter](#)

Mis à jour le 10/07/2017

NOUVELLES FICHES (DÉCEMBRE 2017)

Formamide
Cyclohexylamine

EN SAVOIR PLUS SUR DEMETER

[Guide de lecture](#)
[Glossaire](#)
[Aide à l'évaluation des risques](#)

VOIR AUSSI

Agents chimiques
CMR

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Deux modes de recherche

Demeter : recherche par substance

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

SUBSTANCES	N° CAS
Acétate d'amyle	628-63-7
Acétate d'éther monobutylique de l'éthylène-glycol	112-07-2
Acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol	111-15-9
Acétate d'éther monoéthylique de diéthylène-glycol	112-15-2
Acétate d'éthyle	141-78-6
Acétate d'éthylglycol	111-15-9
Acétate d'isoamyle	123-92-2
Acétate d'isobutyle	110-19-0
Acétate d'isopentyle	123-92-2

Demeter : recherche par n° CAS

N° CAS	SUBSTANCES
50-00-0	Aldéhyde formique
57-55-6	Propylène glycol
60-29-7	Oxyde de diéthyle
64-17-5	Ethanol
67-56-1	Méthanol
67-63-0	2-Propanol
67-64-1	Acétone
67-68-5	Diméthylsulfoxyde (DMSO)
68-12-2	N,N'-Diméthylformamide

Synonymes

n° CAS
croissants

Différentes rubriques des fiches : tableau de synthèse

inrs
Institut National de Recherche et de Sécurité
Décembre 2017

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

Cyclohexylamine

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Lésions testiculaires, atteinte sévère de la spermatogénèse et légère baisse de la fertilité chez le rat
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet sur la fertilité
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale chez la souris (toxicité maternelle inconnue)
Période équivalente aux 2 ^{es} et 3 ^{es} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse du poids fœtal en présence d'une toxicité maternelle (rat) Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

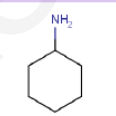
Classification Cancérogène	UE : non classé IARC : non évalué
Classification Mutagène	UE : non classé
Classification Reproduction	UE : Repr. 2, H361F, susceptible de nuire à la fertilité
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 10 ppm (40 mg/m ³) (valeur indicative non réglementaire en France - circulaire de 1987) Valeur en Allemagne (MAK) : 2 ppm (8,2 mg/m ³)

Formule
C₆H₁₃N

Numéro CAS
108-91-8

Famille chimique
Amines alicycliques

Formule éclatée



Synonymes
Aminocyclohexane, Cyclohexanamine

Names / Synonyms
Cyclohexylamine

FT INRS
N° 230
www.inrs.fr/fichetox

Biotex
Pas de fiche

Glossaire

Fiche DEMETER - n° DEM 196 1

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Lésions testiculaires, atteinte sévère de la spermatogénèse et légère baisse de la fertilité chez le rat
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet sur la fertilité
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale chez la souris (toxicité maternelle inconnue)
Période équivalente aux 2 ^{es} et 3 ^{es} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse du poids fœtal en présence d'une toxicité maternelle (rat)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)

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

Rubrique « données réglementaires »

Décembre 2017

FICHE DEMETER
(Document pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la procréation)

Cyclohexylamine

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PRÉSENCE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Lésion testiculaire, atteinte sévère de la spermatogénèse et légère baisse de la fertilité chez le rat
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet sur la fertilité
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité - embryolétale chez la souris (toxicité maternelle inconnue)
Période équivalente aux 2 ^{es} et 3 ^{es} trimestres chez la femme	Fortotoxicité : pas de donnée disponible	Fortotoxicité : baisse du poids foetal en présence d'une toxicité maternelle (rat)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)
		Baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

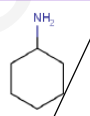
Classification Cancérogène	UE : non classé IARC : non évalué
Classification Mutagène	UE : non classé
Classification Reproduction	UE : Repr. 2, H361f, susceptible de nuire à la fertilité
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 10 ppm (40 mg/m ³) (valeur indicative non réglementaire en France – circulaire de 1987). Valeur en Allemagne (MAK) : 2 ppm (8,2 mg/m ³)

Formule
C₆H₁₃N

Numéro CAS
108-91-8

Famille chimique
Amines alicycliques

Formule écartée



Synonymes
Aminocyclohexane,
Cyclohexylamine

Noms / Synonymes
Cyclohexylamine

FF INRS
N° 230
www.inrs.fr/fichetox

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

Fiche DEMETER - n° DEM 196 1

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non classé IARC : non évalué
Classification Mutagène	UE : non classé
Classification Reproduction	UE : Repr. 2, H361f, susceptible de nuire à la fertilité
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 10 ppm (40 mg/m ³) (valeur indicative non réglementaire en France – circulaire de 1987). Valeur en Allemagne (MAK) : 2 ppm (8,2 mg/m ³)

Données réglementaires : **classifications CMR** selon le CLP, **classification du CIRC, VLEP 8h**

Liens vers la **fiche toxicologique** de l'INRS et vers la base de données **BIOTOX** pour la surveillance biologique

Rubrique « caractéristiques »

CARACTÉRISTIQUES	
<p>Propriétés physicochimiques Cyclohexylamine. FT 230. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2011 (www.inrs.fr/fichetox).</p>	<p>Forme : liquide incolore à jaunâtre</p> <p>Solubilité : miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques</p> <p>Volatilité : volatil (tension de vapeur : 1,5 kPa à 20 °C)</p> <p>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 99,17 • pKa : • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 1,49$ (calculé) <p>Avg : -</p> <p>Facteur de conversion : 1 ppm = 4,18 mg/m³</p>
<p>Toxicocinétique Cyclohexylamine. FT 230. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2011 (www.inrs.fr/fichetox).</p> <p>Cyclohexylamine. In: HSDB. NLM, 2014 (toxnet.nlm.nih.gov/).</p>	<p>Voies d'expositions : essentiellement respiratoire (sous forme de vapeurs ou de brouillards) et contact cutané</p> <p>Métabolisme : L'absorption par voie orale est quasi-totale, aussi bien chez l'animal (rat, chien, cobaye, lapin) que chez l'humain. Les autres voies d'exposition n'ont pas été étudiées.</p> <p>Après absorption, elle se distribue dans tout l'organisme et se concentre chez le rat dans les poumons, la rate, le foie, les surrénales, le cœur, le tractus gastro-intestinal et les reins.</p> <p>Chez le rat, seuls 8 % de la dose sont liés aux protéines plasmatiques contre 33 % chez l'homme. Chez la souris, les concentrations plasmatiques et testiculaires de cyclohexylamine suivent une relation linéaire, y compris à de fortes doses de 900 mg/kg/j administrées par voie alimentaire.</p> <p>La demi-vie sanguine est d'environ 1 à 2 heures chez le rat et 3 heures chez le chien. Chez l'homme, le pic est atteint en 1h30 à 2 heures et la demi-vie sanguine est de 3 à 5 heures.</p> <p>Une faible partie de la dose administrée est métabolisée : 10 % chez le rat et le cobaye, 30 % chez le lapin et seulement 1 à 2 % chez l'homme. Les voies principales comprennent une hydroxylation du noyau (rat, cobaye et lapin) et une désamination (chien, cobaye, lapin, homme).</p> <p>L'excrétion se fait très majoritairement par voie urinaire sous forme inchangée (80 à 90 %) chez la plupart des espèces. La clairance rénale est inversement proportionnelle à la dose, suggérant une saturation du processus. Chez l'homme, la clairance rénale est plus élevée que celle de la créatinine, indiquant une élimination par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. L'élimination dans les fèces et l'air expiré est négligeable.</p> <p>La cyclohexylamine diffuse librement à travers la membrane placentaire et est retrouvée chez le fœtus (singe). Sa présence dans le lait maternel n'est pas documentée.</p>
<p>Indices biologiques d'exposition</p>	<p>Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox, accessible par le lien positionné en 1ère page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.</p>

Informations principales sur les **caractéristiques physico-chimiques** de la substance, son **métabolisme**, sa capacité à passer la **barrière placentaire**, sa présence dans le **lait maternel** ainsi que sur l'existence d'un **biomarqueur d'exposition** ...

Rubrique « dangers pour la reproduction »

DANGERS POUR LA REPRODUCTION	
Principales données humaines	
Synthèse des données humaines	
Les études humaines ne permettent pas de conclure quant aux effets potentiels de la cyclohexylamine sur la fertilité chez l'homme. Aucune étude sur la fertilité chez la femme ou sur le développement n'a été identifiée.	
Résumé des données humaines	
Revised opinion on cyclamic acid and its sodium and calcium salts (expressed on 9 March 2000). Scientific Committee on Food SCF/CS/EDUL/192 final. European Commission, 2000 (http://ec.europa.eu/food/scv/scf/scf_en)	
Étude épidémiologique : fertilité des travailleurs employés dans la fabrication du cyclamate :	
Sur les 18 travailleurs de l'étude employés dans la fabrication du cyclamate, 11 d'entre eux ont été directement exposés à la cyclohexylamine pendant environ 20 ans et 1 a également été directement exposé pendant 2 ans. Les antécédents en termes de reproduction, ainsi qu'un échantillon de sperme et d'urine ont été fournis par les travailleurs. Dans la mesure où les salariés ont été exposés à d'autres situations susceptibles d'agir sur la fertilité, telles que des températures élevées sur le lieu de travail, la consommation élevée d'alcool ou le tabagisme, les résultats rapportés dans cette étude de cas n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse statistique. Dans l'ensemble du groupe, seul un homme avait un spermogramme normal, ainsi qu'une mobilité spermatique conforme à la norme établie par les critères de l'OMS. Les 5 salariés le plus fortement exposés à la cyclohexylamine ont présenté des analyses du sperme (numération et mobilité) et une capacité reproductrice similaires à celles des salariés non exposés directement à la cyclohexylamine. De même, les résultats de 10 travailleurs avec de fortes concentrations urinaires de cyclohexylamine (0,12 - 1,45 mg/kg) étaient similaires à ceux avec une faible concentration urinaire de cyclohexylamine. L'apparente absence d'effet de l'exposition à la cyclohexylamine sur ces paramètres chez les 4 travailleurs exposés reste difficile à interpréter et ne peut être extrapolée à la population générale.	
Principales données animales	
Synthèse des données animales (fertilité)	
Les testicules sont la cible préférentielle de la cyclohexylamine administrée à doses répétées par voie orale chez le rat, impactant faiblement la fertilité. Néanmoins, elle est sans effet sur la fertilité des femelles (rat, souris).	
Synthèse des données animales (Développement)	
La cyclohexylamine est embryolétale (souris). Elle est fœtotoxique uniquement à des doses toxiques pour les mères chez le rat. Elle n'est pas tératogène (rat, souris). La baisse de croissance et de la survie des petits au cours de l'allaitement chez la souris et le rat demandent à être confirmées.	
Références bibliographiques	Protocole
Khazanchi, Stoltz DR, Guillet SW, Lyon DA et al. Reproduction study in rats orally treated with cyclohexylamine sulfate. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1971; 18 (2) : 263-68.	Étude : étude de reproduction sur 1 génération Doses : 0, 22, 44, 89 et 178 mg/kg (CHS) Voie d'exposition : orale (gavage) Modalité de traitement : - Animal : rat (Wistar albino) Traitement pendant la période de gestation : en continu 17 jours (0, 22, 44 et 89 mg/kg) ou 21 jours (44, 89 et 178 mg/kg) avant les accouplements, puis pendant la gestation et la lactation Sexe : femelle/mâle EPL : non Substance : sulfate de cyclohexylamine (CHS) Méthode OCDE : non Cotation Klimisch : 2
Description des principaux effets observés	
Le traitement administré aux différentes doses n'a pas eu d'incidence sur la croissance pondérale des animaux sur une période de 119 jours (2 portées au cours de la première expérimentation réalisée aux doses de 0, 22, 44 et 89 mg/kg) ou 69 jours (1 portée au cours de la seconde expérimentation réalisée aux doses de 44, 89 et 178 mg/kg)). La fertilité des femelles n'a pas été altérée par le traitement. Concernant les mâles, les résultats indiquent une légère baisse du taux de conception chez les mâles exposés (au premier des trois accouplements successifs) par comparaison aux mâles des groupes témoins (les résultats incluant, dans la seconde expérimentation, des accouplements entre mâles traités et des femelles témoins). Le traitement n'a en revanche pas eu d'effet sur la viabilité embryonnaire ou le nombre de résorptions, y compris à la plus forte dose testée de 178 mg/kg/j. À la naissance, la taille des portées, le nombre de petits vivants par portée, ainsi que la viabilité 24 heures après la naissance n'ont présenté aucune différence significative entre les groupes d'animaux traités ou témoins. De même, le traitement n'a pas entraîné d'effet sur le poids des petits 2, 7, 14 et 21 jours après la naissance (comparaison entre les portées et à l'intérieur des portées).	
Fiche DEMETER - n° DEM 196 3	

Détail des données humaines et animales

Description des protocoles des études expérimentales chez l'animal : type d'étude, espèce testée, ligne directrice OCDE, doses, modalités d'administration

Cotation Klimisch pour évaluer la qualité des données

Références bibliographiques

Synthèse des résultats

Paragraphe « **Autres données pertinentes** » : génotoxicité, effet perturbateur endocrinien

Rubrique « commentaires »

COMMENTAIRES

- Chez l'humain, les effets de la cyclohexylamine sur la reproduction ou le développement ne sont pas suffisamment documentés pour établir des liens de causalité. L'étude de cas présentée précédemment ne permet pas en particulier de statuer sur les effets de l'exposition à la cyclohexylamine sur la fertilité chez l'homme ([rapport du SCF](#)).
- En dehors des études décrites précédemment, la littérature dispose d'autres travaux plus anciens dont les données n'ont le plus souvent été brièvement rapportées. Au vu des études réalisées chez le rat, les effets semblent se limiter à une atteinte de l'appareil reproducteur des mâles, impactant faiblement leur fertilité. À noter que la production particulièrement élevée de spermatozoïdes et l'existence d'une importante réserve épидидymaire chez le rat font qu'il est considéré comme une espèce peu sensible aux effets sur la fertilité. Par conséquent, l'absence, même faible, de la fertilité témoigne d'une atteinte sévère de la spermatogénèse qu'il convient de considérer comme un effet pertinent à prendre en compte.
- Les données, également issues de publications anciennes (Kennedy GL, Sanders PG, Weinberg MS, Arnolf WD et al. – Reproduction studies in rats and rabbits with cyclohexylamine sulfate. Abstracts of Papers for the Eighth Annual Meeting of the Society of Toxicology, 1969) résument les résultats de deux études où les rats et les lapines ont été exposés au sulfate de cyclohexylamine pendant la période critique de l'organogénèse, ainsi qu'une 3^{ème} étude où des rates ont été exposées du 15^{ème} jour de gestation jusqu'au sevrage des petits (1,5 et 15 mg/kg/j). Il est seulement précisé une baisse de la survie des petits entre les 4^{ème} et 21^{ème} jours d'allaitement, dans 1 étude. Il n'est pas précisément fait mention des résultats sur le développement, une absence d'effet pouvant être sous-entendue. Les effets observés sur la progéniture à partir des études de reproduction sur plusieurs générations (survie néonatale et croissance) chez la souris sont difficiles à interpréter en absence de donnée sur la toxicité maternelle. Dans une étude de screening réalisée chez le singe Rhésus (1 femelle/dose), les résultats présentés uniquement sous forme de tableau ne semblent pas indiquer d'effet du traitement (4 jours à des doses de 25, 50 ou 75 mg/kg à des périodes variables de la gestation) sur le poids des fœtus (pas d'analyse statistique étant donné les faibles effectifs de l'étude) (Wilson JG - Use of primates in teratological investigations. *Med Primatol*. 1972 ; 3 : 286-95). Seule une anomalie des viscères (rate accessoire) et quelques rares cas d'anomalies du squelette (absence ou côte surnuméraire) ont été rapportés indépendamment des doses d'exposition. Le protocole ne permet pas d'établir de valeur sans effet (NOAEL), même si le traitement ne semble pas avoir eu d'effet sur le développement des fœtus (aucune malformation n'a en particulier été rapportée).

Commentaires utiles à l'interprétation des données et dont il a été tenu compte pour élaborer la conduite à tenir pour le médecin du travail : regard critique sur la qualité des données sur l'évolution d'une classification réglementaire...

Rubrique « conduite à tenir pour le médecin du travail »

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité
La cyclohexylamine a été testée par voie orale dans plusieurs études de reproduction sur 1 ou plusieurs générations chez le rat et la souris ainsi que dans plusieurs études de toxicité à doses répétées de qualité chez le rat. Des lésions testiculaires ainsi qu'une atteinte sévère de la spermatogénèse ont été observées chez le rat, affectant faiblement la fertilité des mâles. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été observé chez le rat et la souris. En Europe, la cyclohexylamine est classée dans la catégorie 2 de toxicité pour la reproduction, H361F : susceptible de nuire à la fertilité. Ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte notables d'atteinte de la fertilité masculine. Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où une pénétration est possible, le niveau d'exposition sera évalué selon les règles de l'art. Chez l'homme, les résultats devraient être inférieurs à la VLEP de 0,2 mg/kg/j publiée par l'US EPA, basée sur les effets testiculaires observés chez le rat (NOAEL 18 mg/kg). Après ajustement temporel (destiné à tenir compte de la différence entre la durée d'exposition en milieu professionnel et la durée d'exposition dans l'étude expérimentale), la valeur devient 0,84 mg/kg/j ((0,2×24×7)-(8×5)=0,84). Ne considérant qu'une personne inhale 10 m³ d'air par jour au travail, la valeur à ne pas dépasser par inhalation serait de 5,88 mg/m³ ((0,84×70)-10=5,88) pour un homme de 70 kg. Cependant, le précédent calcul conduit à une valeur supérieure au dixième de la valeur limite d'exposition professionnelle allemande (valeur MAK : 8,2 mg/m³) (recommandations de la Société française de médecine du travail, 2004). Dans ce cas, il est donc préférable, par précaution, de tenir compte de la valeur la plus protectrice et ne pas dépasser 0,82 mg/m³. Les contacts cutanés seront également à éviter.

Chez l'homme, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

En cas de difficulté à procéder chez la femme, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner la cyclohexylamine.

Exposition durant la grossesse
La cyclohexylamine a été testée par voie orale chez le rat et la souris dans plusieurs études de reproduction sur 1 ou plusieurs générations, ainsi que dans plusieurs études de développement prénatal. Une embryotoxicité a été mise en évidence chez la souris (toxicité maternelle inconnue), ainsi qu'une foetotoxicité chez le rat en présence d'une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et la souris. Ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte douteux d'atteinte du développement embryonnaire et fœtal. Du fait de la présence de signaux d'alerte, bien que douteux, il est recommandé de tenter de substituer le produit. Si la substitution est impossible, il est nécessaire de prendre toutes les mesures de prévention afin de limiter la formation de vapeurs ou de brouillards et d'éviter les contacts cutanés. En l'absence de VTR basée sur les effets sur le développement, il est conseillé de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP ou VLB). En tenant compte de la valeur MAK allemande, la valeur à ne pas dépasser par inhalation est ainsi de 0,82 mg/m³.

En l'absence de mesure précise d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit, et ce durant toute la grossesse. Si malgré tout, une exposition au-delà des valeurs tolérées se produisait durant la grossesse, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement
Nous n'avons connaissance d'aucune étude conduite chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Chez le rat et la souris, une augmentation de la mortalité post-natale et une diminution de la croissance pondérale a été observée, qui demandent à être confirmées. Dans le doute, on évitera d'exposer à la cyclohexylamine une femme allaitant. Si une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

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

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-5 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.

Conduite à tenir en fonction des différents contextes (fertilité, grossesse et allaitement)

Proposition de **mesures de gestion de risque** (substitution, niveau d'exposition à ne pas dépasser quand c'est pertinent ...)

Toxicité de classe prise en compte pour les solvants

Problématique des **multi-expositions** envisagée

Rappels réglementaires sur les règles générales de prévention du risque chimique et sur les CMR

Conclusion

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Conclusion

- **La classification et l'étiquetage des produits chimiques, les recommandations de la SFMT ainsi que les fiches DEMETER constituent les principaux outils d'aide à l'évaluation des risques pour la reproduction des produits chimiques, et permettent de gérer la plupart des situations.**
- **Si ces 3 outils sont insuffisants pour évaluer les risques, un avis d'experts peut-être nécessaire (CCPP, CAP, CRAT, INRS, etc.).**

Notre métier, rendre le vôtre plus sûr

Merci de votre attention



www.inrs.fr





2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?