

DEMETER

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

www.inrs.fr/demeter

AUTEURS :

D. Lafon*, D. Oberson**, P. Gripon*** A. Bijaoui*, C. Jacquin-Brisbart*

* Département Études et assistance médicales, INRS

** Toxibio consultant

*** Consultant



Les médecins du travail sont fréquemment sollicités par les employeurs, les salariés ou les gynécologues sur les risques des substances chimiques vis-à-vis de la reproduction, notamment en cas de grossesse. Dans ce dernier cas, la réponse est urgente. Or, les données sur les risques toxicologiques des produits sont souvent partielles, disséminées, difficiles à interpréter. Afin d'aider le médecin dans cette recherche d'information, l'INRS a créé en 2006 les fiches DEMETER (Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction). À ce jour, plus de 150 fiches ont été publiées et sont disponibles à cette adresse : www.inrs.fr/demeter. Celles-ci constituent une synthèse des informations disponibles relatives aux dangers pour la reproduction liés à une substance. Elles sont établies à partir des données publiées dans des ouvrages scientifiques, des pério-

diques ou des bases de données spécialisées et destinées à un public médical.

La recherche peut se faire soit par le nom de la substance soit par le numéro CAS.

Rédaction

Ces fiches sont rédigées par une équipe de toxicologues et validées par un groupe d'experts constitué de Robert Garnier (Centre antipoison, hôpital Fernand Widal Paris), Michèle Bisson (Institut national de l'environnement industriel et des risques - INERIS), Claire Beausoleil (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - ANSES), Bernard Fontaine (Pôle santé travail, Lille), Élisabeth Eléfant (Centre de renseignement sur les agents tératogènes - CRAT), Jeanne Stadler (consultante en toxicologie), Michel Falcy (INRS).

Présentation

Ces fiches sont rédigées en 3 grandes parties :

- une synthèse des données par périodes d'exposition ;
- un chapitre sur les dangers pour la reproduction ;
- une conduite à tenir pour le médecin du travail.

Synthèse des données par périodes d'exposition

Cette synthèse, sous forme d'un tableau, reprend de manière très résumée les données humaines et animales, décrites dans les pages suivantes, en les organisant selon la période d'exposition : avant la grossesse (fertilité homme ou femme), 1^{er} trimestre de la grossesse, 2^e et 3^e trimestres, allaitement ou exposition post-natale. Il différencie les données issues d'études chez l'être humain de celles issues d'études chez l'animal.

Un code couleur permet de déterminer si, pour chaque période d'exposition, il n'existe aucune donnée ou pas assez de données (« *pas d'évaluation possible* »), le produit n'entraîne pas d'effet (« *pas d'effet* »), des effets sont signalés (« *preuves limitées d'un effet* ») ou le produit présente des effets particulièrement importants (« *preuves suffisantes d'un effet* »).

Dangers pour la reproduction

Ce chapitre est réservé aux lecteurs qui souhaitent approfondir l'évaluation des risques.

Trois catégories de données sont fournies

- **Principales données humaines** : seules les études humaines (épidémiologiques, rapports de cas) spécifiques à un produit sont rapportées. Les études épidémiologiques qui citent dans les expositions possibles un ensemble de produits sans que la responsabilité de la substance, objet de la fiche, puisse être clairement établie, ne sont pas retranscrites.

- **Principales données animales** : trois possibilités existent.

- Soit il existe une évaluation des risques européenne effectuée dans le cadre du règlement 793/93. Dans ce cas, une instance officielle a effectué récemment une évaluation complète des risques sur la substance, regroupant des experts de haut niveau, de différents pays. La fiche DEMETER se contente alors de reproduire la conclusion de cette évaluation sur les risques vis-à-vis de la reproduction.

- Soit il n'existe pas d'évaluation des risques européenne, mais le CERHR (*Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction*) dans le cadre du *National Toxicology Program* (NTP) a publié des dossiers. Leurs conclusions sont également traduites et

transcrites. Si l'ATSDR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*) a publié une synthèse, en absence des deux dossiers précédents, cette dernière peut être également utilisée.

- Si aucune synthèse précédente n'a été publiée, la fiche DEMETER rapportera un résumé des études publiées. Pour chacune, il s'agit d'un résumé brut, issu de la publication, qui ne consiste pas en une analyse critique.

Lorsque de très nombreuses études ont été réalisées, seule une sélection représentative est présentée.

Conduite à tenir pour le médecin du travail

Cette partie propose une conduite à tenir pour le médecin du travail en fonction de la période d'exposition et des données publiées sur le produit.

Dans le cadre de son activité professionnelle, le médecin du travail évalue les risques auxquels sont soumis les salariés qu'il est chargé de surveiller. Cette évaluation est complémentaire de celle qui est à la charge de l'employeur. Pour les expositions aux produits chimiques, il s'interroge sur l'impact potentiel de ces produits sur la reproduction. Il s'agit de répondre à deux questions :

- le produit est-il susceptible d'avoir un impact sur la fertilité du salarié ou de la salariée surveillé(e) ?
- le produit est-il susceptible d'entraîner un risque pour l'enfant qui sera conçu par ce salarié ou cette salariée ?

Cette partie est rédigée en priorité à partir des données d'études réalisées chez l'homme. Ces dernières sont cependant très rares et, la plupart du temps, la conduite à tenir est élaborée à partir des études sur l'animal. Ainsi, celle proposée au médecin du travail est basée sur la stratégie retenue par l'Union européenne [1] : « *Afin de pouvoir correctement évaluer les propriétés dangereuses d'une substance vis-à-vis de la reproduction, il est nécessaire de disposer au minimum de trois études :*

- *une étude de toxicité de la reproduction sur deux générations (EU annexe V B 35 [1] ou OCDE 416) [2] ;*
- *deux études de toxicité sur le développement prénatal (tératogénicité) effectuées sur 2 espèces différentes (EU annexe V B 31 [1] ou OCDE 414) [3] ».*

Dans le cadre des fiches DEMETER, il est important que l'ensemble du cycle de reproduction soit couvert, d'où l'intérêt de disposer d'une étude de toxicité de la reproduction sur 2 générations (directive OCDE 416 ou équivalente).

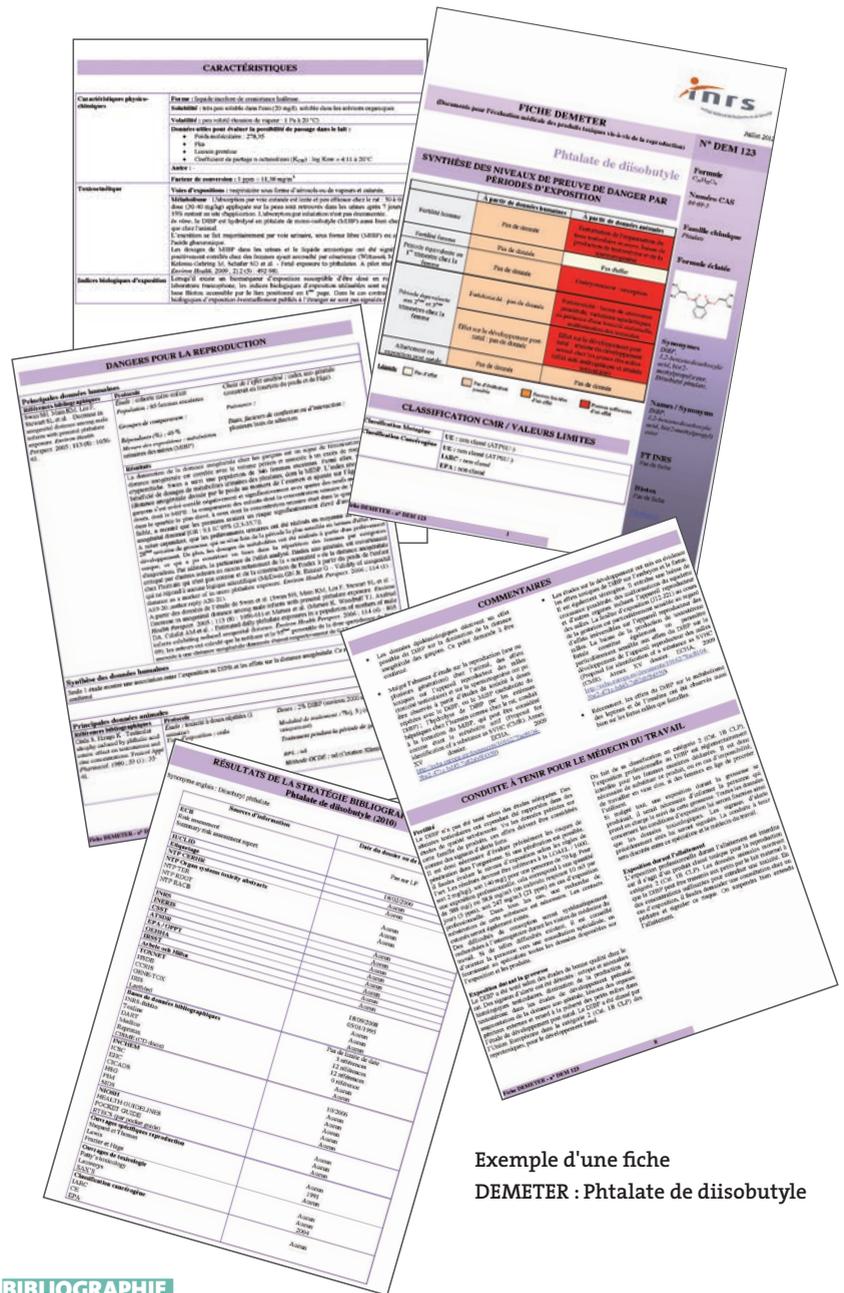
Vis-à-vis du risque malformatif, le comité de lecture des fiches DEMETER considère qu'un produit, pour être

bien testé, doit l'être sur deux espèces, rongeur et non rongeur (lapin). Ainsi, une étude de toxicité pour le développement prénatal sur le lapin doit être disponible (directive OCDE 414). En revanche, la même étude chez le rat peut ne pas être disponible s'il existe une étude de toxicité de la reproduction sur deux générations (directive OCDE 416) chez cette espèce. L'objectif de ces tests va donc être de trouver des effets ou signaux d'alerte. Bien que cette absence de signaux ou d'effets ne signifie pas une absence de risque chez l'homme, elle permet cependant d'envisager cette hypothèse avec une probabilité assez forte. L'absence de risque chez l'homme ne peut être établie à partir des seules données expérimentales chez l'animal.

Le but des fiches DEMETER est de rendre compte si, pour une substance, les tests de dépistages de signaux ont été correctement réalisés et si, en l'état actuel des connaissances, le produit a suffisamment été testé pour cela.

Neuf catégories ont été définies par le comité de rédaction des fiches DEMETER afin d'élaborer des conduites à tenir spécifiques :

- A :
 - A1 : signaux forts (études épidémiologiques positives chez l'homme) ;
 - A2 : signaux forts (données positives chez l'animal dans des études de bonne qualité, chez plusieurs espèces, avec des effets similaires) ;
- B : signaux notables (un résultat positif dans au moins une étude de qualité) ;
- C : signaux douteux (données positives mais dans des études qui ne sont pas de qualité) ;
- D : pas de signaux d'alerte mais études insuffisantes (pas d'études de qualité) ;
- E : pas d'études expérimentales et pas de données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet malformatif ou de décès ;
- F : pas de signaux d'alerte mais études légèrement insuffisantes (pas d'effet mais étude(s) de bonne qualité sur le développement uniquement dans une espèce ou pas d'étude sur 2 générations) ;
- G : pas d'études expérimentales mais données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet malformatif ou de décès ;
- H : pas de signaux d'alerte (pas d'effets dans 2 études de bonne qualité chez 2 espèces, ni dans une étude de bonne qualité sur 2 générations) ;
- W : substances génotoxiques.



Exemple d'une fiche DEMETER : Phtalate de diisobutyle

BIBLIOGRAPHIE

1 | ECB (EUROPEAN CHEMICALS BUREAU) - Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances. Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances. Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Part 1. EUR 20418 EN/1. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2003 : 311 p.

2 | Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 414 adoptée le 22 janvier 2001. Étude de la toxicité pour le développement prénatal. OCDE, 2001 (www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/lignes-directrices-de-l-ocde-pour-les-essais-de-produits-chimiques-section-4-effets-sur-la-sante_20745842).

3 | Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 416 adoptée le 22 janvier 2001. Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. OCDE, 2001 (www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/lignes-directrices-de-l-ocde-pour-les-essais-de-produits-chimiques-section-4-effets-sur-la-sante_20745842).