

Avril 2011

A propos des fiches Demeter

Mode de rédaction des fiches

N° DEM 000

Les fiches Demeter constituent une synthèse des informations disponibles concernant les dangers pour la reproduction liés à une substance. Elles sont établies à partir des données publiées dans des ouvrages scientifiques, des périodiques ou des bases de données spécialisées et destinées à un public médical.

Statut des fiches

Ces fiches ont une valeur informative. L'utilisation de tout ou partie des données contenues dans ces fiches est de la seule responsabilité des utilisateurs.

L'exactitude scientifique des données contenues dans les fiches Demeter, et reprises de publications, relève de la seule responsabilité des auteurs de ces publications.

Rédaction

Ces fiches sont rédigées par Dominique Oberson (Toxibio consultant), Dominique Lafon (INRS - Département Etudes et Assistance Médicales) et Aurélie Poivey-Bellagamba (Consultante).

La recherche et la veille bibliographique sont assurées par Annie Bijaoui (INRS - Département Etudes et Assistance Médicales).

Elles ont été validées jusqu'en septembre 2008 par un groupe d'experts formé de Florence Pilière, Michel Falcy (INRS - Département Etudes et Assistance Médicales), Anne-Marie Saillenfait (INRS - Département Polluants et Santé), Claire Beausoleil (Bureau d'Evaluation des Risques des Produits et agents Chimiques - BERPC). Depuis septembre 2008, elles sont validées par un nouveau groupe d'experts : Robert Garnier (CAP Paris), Michèle Bisson (INERIS), Claire Beausoleil (ANSES), Bernard Fontaine (Pôle Santé Travail, Lille), Elisabeth Eléfant (CRAT), Monique Commenges-Ducos (CHU Bordeaux), Jeanne Stadler (Consultante en toxicologie), Olivier Foulon (Institut de recherche Pierre Fabre), Michel Falcy (INRS).

Le secrétariat et la maquette sont assurés par Déborah Payan (INRS - Département EAM), la correction par Christine Heitz (INRS - Département EAM).

Sélection des produits

La sélection des produits est réalisée par le groupe de rédaction et d'experts précédemment cités. Les critères retenus peuvent être divers : 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).

Recherche bibliographique

La stratégie de recherche bibliographique utilisée pour rédiger une fiche Demeter répond à deux obligations : suivre une méthodologie définie à l'avance et assurer une traçabilité.

Cette méthode comporte deux niveaux de recherche. Elle est évolutive et peut être modifiée en fonction de l'amélioration des connaissances. Une veille annuelle est réalisée à partir des bases de données bibliographiques et des dossiers d'expertise.

Niveau I

Le premier niveau de recherche consiste à se procurer tous les dossiers de substances ayant fait l'objet d'évaluation des risques de reprotoxicité dans le cadre d'organismes internationaux reconnus et dont les données sont accessibles. Si un tel dossier existe, on considère *a priori* que l'ensemble des données disponibles lors de la réalisation de cette synthèse ont été utilisées. La recherche bibliographique complémentaire est alors limitée dans le temps, pour prendre en compte les informations postérieures à cette synthèse.

Trois sources d'évaluation des risques de reprotoxicité dans le cadre d'organismes internationaux reconnus sont retenues :

- Les dossiers d'expertise sur les substances dites « existantes » au niveau européen. La communauté européenne a décidé d'évaluer les risques pour un certain nombre de substances principalement sur des critères de tonnages annuels de mise sur le marché. Les pays se sont répartis les tâches, chacun prenant en charge l'évaluation de quelques substances. Le dossier rédigé par le pays responsable est ensuite discuté par l'ensemble des pays membres. Ces dossiers sont donc consensuels, reprennent généralement l'ensemble des données publiées ou non sur une substance et font l'objet d'expertises de très haut niveau technique.
- Les anciens dossiers d'étiquetage des substances au niveau européen. Les substances chimiques faisaient l'objet d'une classification et d'un étiquetage au niveau européen dans le cadre du groupe sur la classification, emballage et étiquetage des substances et préparations dangereuses en application des directives 67/548/CEE et 88/379/CEE.
- Les dossiers expertisés dans le cadre du National Toxicology Program (NTP) par le Center for the evaluation of risks to human Reproduction (CERHR).

En sus de ces informations, une recherche est systématiquement effectuée dans Toxnet, Medline, INRS-Biblio (à partir de 5 ans avant la date de publication de l'expertise précédemment retenue), Reprotox, Iuclid, ainsi que dans trois ouvrages spécialisés (Shepard et Thomas, Frazier et Hage, et Lewis) et un site Internet (substances toxiques pour la reproduction du Cisme). La fiche toxicologique de l'INRS est également recherchée ainsi que les études sur la reproduction réalisées par le NTP.

Niveau II

Ce niveau de recherche est déclenché en cas d'absence d'évaluation de la substance par les trois instances retenues précédemment.

Les mêmes recherches seront effectuées que lors du niveau I avec en plus une interrogation des sites internet des organismes suivants : Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), Commission de la santé et de la sécurité au travail (CSST), INCHEM, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Environmental Protection Agency (EPA/OPPT), Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), Arbetslivsinstitutet ainsi que dans deux ouvrages (Patty's et Lauwerys) et un CdRom (Sax's).

Les références exactes des sites Internet, des bases de données et des livres sont reproduites en annexe. Les résultats de la démarche de recherche bibliographique sont annexés à la fiche Demeter permettant ainsi d'assurer la traçabilité.

Plan type

Chaque fiche suit 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.

IDENTIFICATION

4 types de données sont fournis :

- Le nom chimique : le nom chimique principal retenu est en priorité le nom chimique établi d'après les règles de l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée) ou le nom commun en usage dans l'industrie ;
- Les synonymes : seuls les principaux synonymes sont mentionnés ;
- Le numéro CAS : ce numéro est attribué par les Chemical Abstracts Services à chaque entité chimique. Le numéro CAS est composé de trois séquences du type XXX-XX-X ou XXXXXX-XX-X ;
- La formule

De plus, un lien est systématiquement réalisé avec la fiche toxicologique INRS ou la fiche Biotox lorsque ces documents existent. Ce lien ne peut fonctionner qu'avec un accès Internet et le logiciel Acrobat Reader.

SYNTHÈSE DES DONNÉES PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

Ce 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^{ème} et 3^{ème} 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.

Ce tableau permet d'avoir une vue synthétique des données sur la substance.

Un code couleur permet de déterminer si, pour chaque période d'exposition, il n'existe aucune donnée ou pas assez de données, le produit n'entraîne pas d'effet, des effets sont signalés ou le produit présente des effets particulièrement importants.

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Les données sur la toxicologie générale du produit ne sont pas reproduites dans la fiche Demeter. Un lien est réalisé avec la fiche toxicologique INRS lorsqu'elle existe. Seules sont signalées les classifications officielles vis-à-vis de la mutagénicité, de la cancérogénicité et de la reproduction de l'Union européenne (UE) et vis-à-vis de la cancérogénicité du Centre international de recherche contre le cancer (CIRC ou IARC en anglais) et de l'Agence de l'environnement américaine (EPA). Entre parenthèses est signalée la date de la classification connue au moment de la réalisation de la bibliographie ainsi que la date de l'adaptation aux progrès techniques (ATP) de la directive 67/548/EEC ; la date de la bibliographie étant précisée par ailleurs sur la fiche.

Les différentes classifications sont les suivantes

Classification Mutagène

- **Classification de l'Union européenne (Directive 67/548/CEE)**
 - Catégorie 1 : Substance que l'on sait être mutagène pour l'homme.
 - Catégorie 2 : Substance devant être assimilée à une substance mutagène pour l'homme.
 - Catégorie 3 : Substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles.
- **Classification de l'Union européenne (CLP, 31 décembre 2008)**
 - Catégorie 1A: Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires est avérée ou qui sont à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains
 - Catégorie 1B : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée
 - Catégorie 2 : Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains

Classification Cancérogène

- **Classification de l'Union européenne (Directive 67/548/CEE)**
 - Catégorie 1 : Substance que l'on sait être cancérogène pour l'homme.
 - Catégorie 2 : Substance devant être assimilée à une substance cancérogène pour l'homme.
 - Catégorie 3 : Substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles, mais pour laquelle les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante.
- **Classification de l'Union européenne (CLP, 31 décembre 2008)**
 - Catégorie 1A : Agent dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré
 - Catégorie 1B : Agent dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé
 - Catégorie 2 : Agent suspecté d'être cancérogène pour l'être humain.
- **Classification IARC (ou CIRC en français)**
 - Groupe 1 : L'agent est cancérogène pour l'homme.
 - Groupe 2A : L'agent est probablement cancérogène pour l'homme.
 - Groupe 2B : L'agent pourrait être cancérogène pour l'homme.
 - Groupe 3 : L'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme.
 - Groupe 4 : L'agent est probablement non cancérogène pour l'homme.
- **Classification EPA**
 - Groupe 1A : L'agent est connu pour être cancérogène pour l'homme.

- Groupe 1B : L'agent est présumé cancérigène pour l'homme.
- Groupe 2 : L'agent est supposé cancérigène pour l'homme.

Classification Reproduction

➤ *Classification de l'Union européenne (Directive 67/548/CEE)*

- Catégorie 1 :
 - Substance connue pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine (R60).
 - Substance connue pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (R61).
- Catégorie 2 :
 - Substance devant être assimilée à une substance altérant la fertilité dans l'espèce humaine (R60).
 - Substance devant être assimilée à une substance causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (R61).
- Catégorie 3 :
 - Substance préoccupante pour la fertilité dans l'espèce humaine (R62).
 - Substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement (R63).

• *Classification de l'Union européenne (CLP, 31 décembre 2008)*

- Catégorie 1A : substance dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée
- Catégorie 1B : substance présumée toxique pour la reproduction humaine
- Catégorie 2 : substance suspectée d'être toxique pour la reproduction humaine

• *Codes et phrases de risques (Directive 67/548/CEE)*

- R60 : peut altérer la fertilité.
- R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R62 : risque possible d'altération de la fertilité.
- R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

• *Codes et phrases de risques (CLP, 31 décembre 2008)*

- H 360 : 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)
- H 361 : 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)

Valeurs limites d'exposition professionnelle : la valeur limite d'exposition d'un composé chimique représente la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongé n'est raisonnablement prévisible.

Concernant les effets vis-à-vis de la reproduction, ils sont généralement pris en compte lors de la fixation des valeurs limites mais uniquement lorsque des données expérimentales existent, ce qui est très rarement le cas. En pratique, ces valeurs ne prennent généralement pas en compte la reproduction.

Dans le cas des fiches Demeter, ces valeurs sont signalées car elles permettent d'avoir une idée des niveaux d'exposition maximum que l'on peut éventuellement observer en milieu professionnel.

La Valeur atmosphérique limite d'exposition professionnelle (VLEP) est destinée à protéger les travailleurs des effets à long terme, mesurée ou estimée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures (VLEP 8h) et à court terme (VLCT 15 min).

Cette fiche reprend uniquement les VLEP fixées par le ministère du travail français et/ou l'Union européenne. Lorsqu'elles sont absentes ou qu'elles diffèrent, les valeurs fixées par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist) aux Etats-Unis et/ou la Commission MAK en Allemagne peuvent être signalées. Cette dernière publie également des valeurs spécifiques pour la grossesse. Elle définit 4 groupes suivant la potentialité tératogène des substances :

- Groupe A : le risque est établi avec certitude. L'exposition pendant la grossesse comporte un risque pour l'enfant à naître même si les valeurs MAK (Maximale arbeitsplatz konzentration) ou BAT (Biologischer arbeitsstoff toleranz-wert) sont respectées.
- Groupe B : selon les données disponibles, le risque doit être considéré comme probable même si les valeurs MAK ou BAT sont respectées.
- Groupe C : il n'y a pas lieu de craindre un risque pour l'embryon ou le fœtus si les valeurs MAK ou BAT sont respectées.
- Groupe D : les données disponibles n'autorisent pas une conclusion sûre.

Ces 4 groupes A, B, C, D ne sont pas retranscrits dans la fiche Demeter.

CARACTÉRISQUES

Propriétés physiques

Les données fournies sont volontairement très partielles et veulent donner uniquement au lecteur des clés rapides et compréhensibles pour pouvoir évaluer si le produit se présente sous une forme pouvant entraîner une exposition des personnes (solubilité, forme liquide, poudre ou autre, volatilité), si le produit peut être perçu par l'odeur, par quelle voie d'exposition il peut pénétrer dans l'organisme. Les données sont essentiellement fournies sous une forme qualitative (par exemple très peu soluble, modérément volatil). Le lecteur qui aurait besoin de données chiffrées peut consulter, entre autre, la fiche toxicologique INRS quand elle existe (www.inrs.fr/fichetox). Les fiches toxicologiques de l'INRS constituent une synthèse de l'information disponible concernant une substance ou un groupe de substances. Elles sont disponibles en intégral sur le site Internet de l'INRS.

Facteur de conversion : la ppm, partie par million en volume, est l'unité couramment utilisée pour exprimer les concentrations de gaz ou de vapeurs dans l'air (1 ppm = 1 µmol/l ou 1 cm³/m³). La correspondance entre les valeurs exprimées en ppm et celles exprimées en mg/m³ est donnée par la formule suivante : [ppm] = [mg/m³] x V / masse molaire, V = 24,45 à 25 °C et sous pression normale (101,3 kPa).

Toxicocinétique et métabolisme

Cette partie résume les voies d'exposition possibles ainsi que le métabolisme. Elle permet d'évaluer la voie d'absorption possible. La description du métabolisme aide dans certains cas à déterminer si le produit peut atteindre le fœtus en franchissant la barrière placentaire et sous quelle forme, de

même si le produit peut se retrouver dans le lait maternel. Ce chapitre peut également indiquer l'existence de métabolites dosables ou de marqueurs biologiques d'exposition. Pour plus de renseignements sur ce sujet, il est proposé un renvoi vers la base de données Biotox quand la substance y est référencée (www.inrs.fr/biotox). Biotox est une base de données qui a pour objectif de répondre aux principales questions que se pose le médecin face à la mise en place d'une surveillance biologique.

Elle consiste en un recueil d'informations sur une centaine de substances auxquelles le salarié est susceptible d'être exposé et pour lesquelles une biométrie existe. Elle recense également une soixantaine de laboratoires susceptibles de réaliser ces dosages.

Indices biologiques d'exposition

L'abréviation IBE, utilisée en France, signifie indicateur, ou indice biologique d'exposition ; elle recouvre à la fois le paramètre biologique à doser et la valeur qui lui est attribuée. Le mesurage peut être fait dans l'urine, le sang, ou, parfois, dans d'autres milieux biologiques prélevés chez les travailleurs exposés. Selon l'indicateur retenu, le milieu biologique choisi et le moment du prélèvement, il reflète soit le niveau moyen d'une exposition, soit l'importance d'une exposition chronique cumulative. Le mesurage et le suivi de ces indicateurs, ou surveillance biologique, fournit une évaluation de l'imprégnation de l'organisme. Les résultats sont comparés aux valeurs de référence établies dans les conditions d'exposition suivantes : chez les travailleurs en bonne santé, exposés, par inhalation seulement, à des concentrations atmosphériques égales à la VME. Certains indicateurs biologiques sélectionnés prennent alors des valeurs qui peuvent servir de référence pour le suivi de l'hygiène et de la sécurité du travail. Ces valeurs correspondent à des conditions théoriques d'exposition par inhalation de 8 heures par jour et 40 heures par semaine.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

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 toxicologiques sur les cellules germinales : les données sur la génotoxicité se rapportant aux cellules germinales sont signalées. Ces mutations endommagent l'ADN du spermatozoïde ou de l'ovule et sont transmises aux générations futures. Elles peuvent être létales pour l'embryon ou le fœtus et sont mises en évidence sur les cellules germinales par des tests réalisés *in vivo* (létales dominantes, mutation d'un locus spécifique, translocation héréditaire, anomalies chromosomiques, échanges de chromatides sœurs, synthèse non programmée de l'ADN, ou liaison covalente à l'ADN).
- 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. Le lecteur qui désirera des renseignements complémentaires ou les références des études citées pourra se reporter au dossier publié sur le site web de l'ECB (European Chemical Bureau). Si des données sont parues postérieurement à cette synthèse, elles sont citées.

- 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. Il sera précisé :
 - le type d'animal utilisé ;
 - son sexe ;
 - la substance testée ;
 - le type d'étude ;
 - la voie d'exposition ;
 - les doses ;
 - les modalités de traitement ;
 - la période de gestation traitée ;
 - si l'étude est BPL ;
 - si l'étude est réalisée selon une méthode OCDE ;
 - les résultats ;
 - les doses sans effet ;
 - La cotation Klimisch.

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

Cette partie, volontairement détaillée, est destinée aux lecteurs voulant approfondir l'évaluation des risques. Ils pourront également se reporter à l'annexe « tests expérimentaux » qui explique et décrit un certain nombre de tests expérimentaux souvent cités dans les articles.

COMMENTAIRES

Un certain nombre de commentaires sur les données précédentes sont présentés généralement lorsqu'ils ont une incidence sur la conduite à tenir pour le médecin du travail.

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. Dans le cadre des produits chimiques, il s'interroge sur l'impact potentiel de ces produits sur la reproduction.

Pour cela le médecin du travail va se poser deux questions :

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

Mode de raisonnement pour rédiger la conduite à tenir pour le médecin du travail

La conduite à tenir est rédigée en priorité à partir des données d'études réalisées chez l'homme. Ce chapitre est consacré aux données des études expérimentales sur animal qui sont les plus fréquentes dans le cadre de la rédaction des fiches Demeter.

La conduite à tenir proposée au médecin du travail est basée sur la stratégie retenue par l'Union européenne.

Notamment l'idée suivante est reprise : « 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 deux générations (EU annexe V B 35 ou OCDE 416) ;
- deux études de toxicité sur le développement prénatal (tératogénicité) effectués sur 2 espèces différentes (EU annexe V B 31 ou OCDE 414) ».

Il est généralement demandé que ces études soient faites sur rongeur et non rongeur (lapin).

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 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). La ligne directrice OCDE 414 sur le lapin est nécessaire. La 414 sur le rat peut éventuellement ne pas être réalisée si on dispose d'une 2 générations rat.

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.

L'objectif des fiches Demeter sera donc 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.

On considèrera donc que le produit a été testé conformément aux stratégies proposées actuellement et ne présente pas de signal d'alerte si au moins deux ou trois études de qualité ont été réalisées : une étude sur deux générations et une étude de toxicité sur le développement prénatal (tératogénicité) dans une autre espèce. L'objectif étant de tester deux espèces : une rongeur et une non rongeur vis-à-vis du développement.

Qualité des études expérimentales chez l'animal :

La définition d'une étude de qualité est souvent difficile. Idéalement il s'agit d'études réalisées selon les méthodes OCDE et par un laboratoire fonctionnant selon les Bonnes pratiques de laboratoire (BPL). En pratique, il existe d'autres protocoles standardisés reconnus et des études réalisées sous Bonnes pratiques de laboratoire peuvent être de mauvaise qualité scientifique et inversement de bonnes études peuvent ne pas être sous BPL. Afin d'être homogène avec ce qui se fait actuellement dans un certain nombre de groupes d'expertise, les fiches Demeter utilisent la classification de Klimisch ; sa description est jointe en annexe. Les études cotées 1 et 2 sont considérées comme valables et seront appelées de bonne qualité. Les études 3 sont considérées comme non suffisantes et considérées comme n'étant pas de bonne qualité.

Les études 4 ne sont pas évaluables et donc normalement ne devraient pas être utilisées. Il existe cependant des exceptions : les études 4 d sont des études publiées en une autre langue que l'anglais. S'il est possible de les traduire et que leur qualité permette de les classer en Klimisch 1 ou 2, elles seront retenues.

A noter, les études parues sous forme de résumés sont classées en 2 g bien que sous forme de résumé.

Hiérarchie des signaux :

Effets sur le développement foetal

Les effets sur le développement fœtal qui doivent être pris en compte sont : les malformations, les décès, mais aussi les hypotrophies, retards de développement neurologique et de croissance, les avortements et les accouchements prématurés.

L'**hypotrophie** ou perte de poids (supérieure à 20 % et non expliqué par une toxicité maternelle), à quelque moment de la parturition chez l'animal, est un effet fréquemment observé. Son impact sur le développement à long terme du nouveau-né est mal connu. Il est cependant considéré actuellement que cet effet est à prendre en compte comme un signal d'alerte sur le développement de l'enfant (au même titre qu'une malformation) même si aucune extrapolation à l'être humain n'est actuellement possible. L'hypotrophie n'est à prendre en compte que si elle n'est pas strictement associée à des effets toxiques chez la mère.

Le **retard de développement neurologique** est un effet démontré pour certains produits chimiques. Il existe un test OCDE pour évaluer ce risque. Cependant très peu de produit sont actuellement testés. Lorsque des produits auront été testés et présenteront des risques, ils seront signalés et une conduite à tenir préconisée. Lorsque le produit est un toxique connu sur le système nerveux central, le risque sera signalé et la conduite à tenir précisée.

Les retards de croissance sont à prendre en compte s'ils ne sont pas clairement dus à une toxicité maternelle.

Pour les effets sur le développement, la hiérarchisation suivante est établie de signaux forts (A : signaux forts : données chez l'homme ou données fortes chez l'animal (plusieurs espèces, plusieurs études, plausibilité biologique, effets similaires dans plusieurs études) à une absence de signaux d'alerte (G : pas de signaux d'alerte : pas d'effet dans 2 études, dans 2 espèces, de bonne qualité).

Ces différents niveaux d'alerte sont décrits ci-après et retrouvés dans le logigramme qui explique le raisonnement retenu pour évaluer les malformations ou les décès.

Nous avons défini 9 grades de signes d'alerte :

- A :
 - o A1 : signaux forts « études épidémiologiques positives chez l'homme »
 - o 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) sur le développement de bonne qualité que dans une espèce » ou pas d'étude sur 2 génération
- 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, chez 2 espèces, de bonne qualité ni dans une étude de 2 générations de bonne qualité
- W : substances génotoxiques

Les produits classés toxiques pour le développement Cat 1 ou 2 sont normalement dans les grades A ou B.

En fonction de ces signaux, la conduite à tenir est proposée avec les principes suivants :

- L'objectif principal est de protéger l'enfant à naître.
- En cas de signaux, des mesures doivent être prises pour le protéger ; ces mesures doivent être proportionnelles à l'intensité (probabilité de survenue, gravité des effets, relation dose-effet...) des signaux.
- En absence de signal, il n'y aura pas d'action particulière à mener pendant la grossesse. Cependant les conditions d'expositions devront répondre aux principes généraux de la gestion actuelle du risque chimique : remplacer les produits dangereux par des produits non dangereux ou moins dangereux, diminuer au maximum les expositions en privilégiant les mesures de prévention collective, respecter les Valeurs limites d'exposition professionnelles ; c'est à dire ne pas dépasser un tiers de ces valeurs comme le préconisent les bonnes pratiques en hygiène industrielle. En effet, si les niveaux d'exposition se situent à un niveau inférieur à ce seuil, il est peu probable pour des raisons statistiques que les concentrations atteignent la valeur limite. Si les résultats montrent des expositions entre 30 et 100 % de la valeur limite, il est très probable que la valeur limite soit dépassée ou atteinte à certains moments.
- Les effets reprotoxiques sont actuellement des effets considérés à seuil. En dessous de ce seuil, il n'y a pas de risque, même pour un produit tératogène. Il est parfois difficile de définir ce seuil avec précision. De ce fait, les pouvoirs publics (ministère chargé du travail) ont décidé d'interdire toute exposition d'une femme enceinte à des produits réglementairement considérés comme toxiques pour le développement fœtal (catégorie 1 et 2 de l'Union européenne). Se pose la question de la conduite-à-tenir vis-à-vis des produits non encore classés mais pour lesquels les signaux d'alerte sont forts ou notables (grade A et B). Réglementairement l'exposition n'est pas interdite et il n'y a pas de précautions particulières à prendre du fait de la grossesse. Il s'agit cependant de substances dangereuses. Il est donc demandé réglementairement de les substituer ou de diminuer l'exposition à ces substances. Scientifiquement il serait nécessaire de calculer la valeur seuil à ne pas dépasser. L'Afsset vient de publier une méthode pour fixer de tels seuils (*Valeurs toxicologiques de référence – VTR- pour les substances reprotoxiques – méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement – Avril 2007*). En 2008, cet organisme a créé un groupe de travail ayant pour vocation de fixer ces VTR. Il s'agit cependant d'une démarche lourde, non réalisable par des médecins du travail ou par l'INRS dans le cadre de la rédaction des fiches Demeter. Elle repose sur le choix des effets critiques reprotoxiques, puis l'établissement de la dose critique (NOAEL / LOAEL / MAXSD / Benchmark Dose) et le choix de facteurs de sécurité allant généralement de 100 à 1 000.
- Pragmatiquement et sous réserve que le groupe VTR de l'Afsset n'ait pas fixé de valeur, il est possible de calculer une dose à partir d'un NOAEL et d'appliquer un facteur de sécurité de 100 (différence inter-espèce 10 et intra-espèce 10) et de 1000 si les données sont de qualité insuffisante ou si le calcul est fait à partir d'une LOAEL. Cette proposition ne repose pas sur des données scientifiques stabilisées mais sur un avis d'experts. Elle a vocation à être transitoire en attendant la fixation de VTR selon les règles édictées par l'AFSSET.

- En pratique, le comité de lecture des fiches Demeter propose pour les substances pour lesquelles les signaux d'alerte sont forts ou notables (grades A et B) d'évaluer si une pénétration dans l'organisme est possible (dans l'idéal jusqu'au conceptus). Si c'est le cas, une mesure précise de l'exposition est indispensable avant toute exposition d'une femme enceinte. Cette mesure devra être réalisée selon les règles de l'art. Métrologie d'atmosphère ou biométrie pourront être utilisées. Si des mesures sont réalisées, le résultat devra être inférieur à la VTR développement déterminée. En absence de VTR, NOAEL ou à défaut, LOAEL pourront être utilisées ; en cas de valeurs multiples, la plus basse sera retenue ; un facteur de 100 sera appliqué pour les NOAEL issues d'études de qualité, de 1000 pour les études de qualité insuffisante ou en cas d'utilisation d'une LOAEL. Quand la mesure de l'exposition à un produit de grade A ou B est impossible, il faut conseiller une absence d'exposition à ces produits durant la grossesse.
- En cas d'exposition malgré tout durant la grossesse, il est 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 (fiche Demeter). Les effets observés chez l'animal ou l'homme lui seront précisés si nécessaire. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.
- Pour les substances classées en C, D, E ou F, les rédacteurs des fiches Demeter proposent 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 et/ou VLB).
- Concernant l'effet génotoxique, il est considéré sans seuil. L'exposition à une substance présentant ce risque doit donc être interdite durant la grossesse. Dans le cadre des fiches Demeter, on retiendra comme substance génotoxique :
 - o Les substances classées mutagènes cat 1 ou 2 ou 3, les substances cancérogènes 1, 2 ou 3 par un mécanisme génotoxique
 - o Les substances présentant des résultats positifs à au moins un test de génotoxicité in vivo ou à moins deux tests de génotoxicité in vitro, dont un au moins, sur des cellules de mammifères

A l'exclusion de celles qui n'ont pas d'absorption systémique notable dans des conditions d'exposition raisonnablement prévisibles

Remarques

Dans le cas où les effets observés ne le sont que lors d'utilisation de doses élevées de substance, toxiques pour les mères :

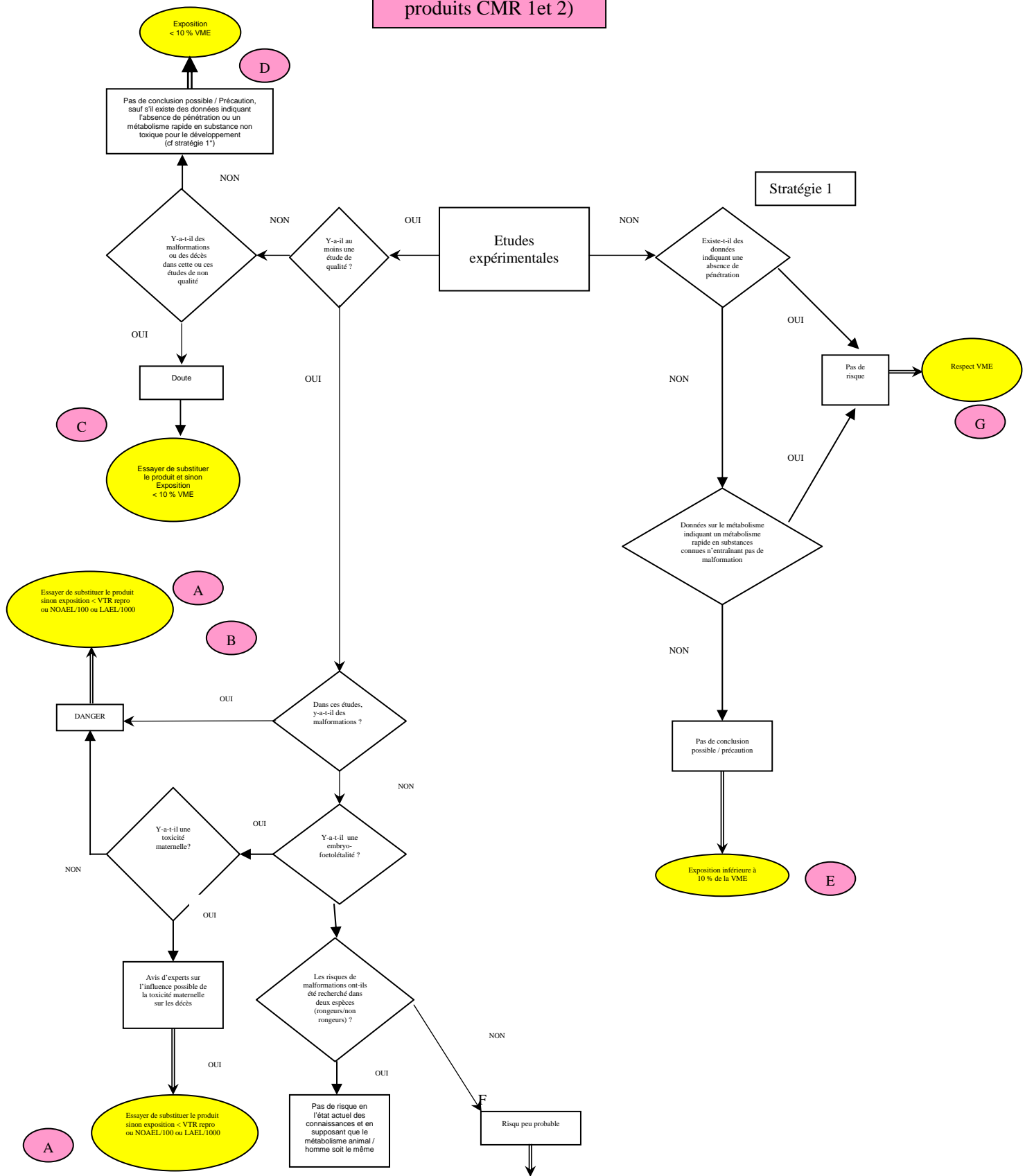
- ils sont néanmoins pris en compte lorsqu'il s'agit d'effets tératogènes (malformations) ou de décès
- ils ne le sont pas lorsqu'il s'agit de retard de développement ou d'hypotrophie

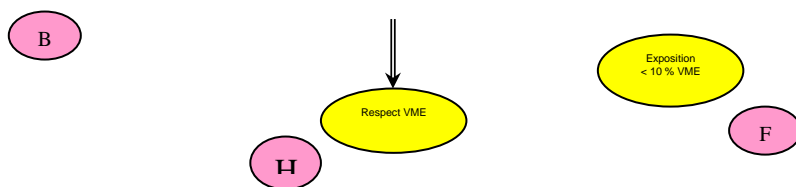
L'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou

des risques de petits poids à la naissance. Des ralentissements du développement du système nerveux sont également soupçonnés. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effets. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. 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^{er} trimestre 2005 : 9-20).

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Malformations ou décès induits lors d'une exposition au 1^{er} trimestre (en dehors des produits CMR 1et 2)





Pour les effets sur la fertilité

La fertilité peut être atteinte soit via l'homme, soit via la femme. L'altération de la fertilité peut être due à une exposition durant le développement des organes génitaux durant la vie intra-utérine ou juste avant la fécondation par une atteinte des spermatozoïdes ou de l'ovulation au sens large.

Les informations peuvent provenir d'études épidémiologiques. Dans une majorité des cas, elles vont provenir d'études expérimentales. L'Union européenne demande d'utiliser les données provenant des tests réalisés selon l'OCDE.

Il en existe plusieurs qui fournissent des informations sur les risques sur la fertilité

La plus complète est celle de toxicité pour la reproduction sur 2 générations (OCDE 416). On considèrera que le produit a été testé selon les conditions adéquates si cette étude existe.

Des tests appelés toxicité pour la reproduction sur 1 génération (OCDE 415) sont parfois réalisés. Elle ne permet pas d'évaluer les effets post-sevrage, la maturation et les capacités de reproduction de la descendance.

Des études plus courtes, (étude de toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 421) et étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422), peuvent permettre de dépister certains effets. Elles ne sont cependant pas assez sensibles et ne permettent pas, en absence d'effet, d'affirmer l'absence de signal d'alerte.

Enfin, des études de toxicité chronique sur 90 jours (OCDE 407, 408, 409, 411, 413 et 453) peuvent permettre de dépister des atteintes de l'appareil reproducteur, notamment mâle. Ces signaux d'alerte peuvent être pris en compte.

Nous avons défini 8 grades de signes d'alerte :

- A : signaux forts « données chez l'homme » ou « données chez l'animal dans des études adéquates de bonne qualité, dans plusieurs espèces, avec des effets similaires » ou « produit classé Cat 1 ou 2 par l'Union européenne »

- B : signaux notables « un résultat positif dans au moins une étude adéquate de qualité »
- C : signaux douteux : données positives mais dans des études qui ne sont pas adéquate ou pas de qualité
- D : pas de signaux d’alerte mais « études insuffisantes : pas d’études adéquates 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 sur la fertilité
- F : pas d’études expérimentales mais données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n’entraînant pas d’effet sur la fertilité.
- G : pas de signaux d’alerte : pas d’effets dans 1 étude sur 2 générations de bonne qualité.
- W : substances génotoxiques avec effets sur les cellules germinales

A chacun de ces grades, est proposé une conduite-à-tenir particulière avec notamment pour les catégories A et B, en cas d’impossibilité de substitution, une exposition qui doit être inférieure à la VTR fertilité ou à la DSENO (NOAEL) /100 ou la DMENO (LOAEL) /1000.

Pour les produits génotoxiques, dont les effets sont considérés sans seuil, une conduite-à-tenir particulière est proposée.

Dans le cadre des fiches Demeter on retiendra comme substance génotoxique potentiellement toxique pour la fertilité:

- o Les substances classées mutagènes cat 1 ou 2
- o Les substances présentant des résultats positifs à au moins un test de génotoxicité sur des cellules germinales in vivo ou à moins deux tests de génotoxicité sur des cellules germinales in vitro, dont un au moins, sur des cellules de mammifères.

A l’exclusion de celles qui n’ont pas d’absorption systémique notable dans des conditions d’exposition raisonnablement prévisibles

En cas de produit génotoxique potentiellement toxique pour la fertilité, la substitution sera recherchée en priorité. Dans tous les cas, il sera conseillé de ne pas commencer de grossesse avant 3 mois de non exposition chez l’homme ou la femme.

Annexe 1 : Evaluation des études de toxicité selon Klimisch

Dans l'approche de Klimisch et al., lorsque l'étude ne répond pas aux protocoles standardisés de l'OCDE, sa fiabilité est déterminée selon les critères suivants :

- Type d'animaux testés (espèces, souches, sexe, âge) ;
- Composition, pureté et origine de la substance ;
- But des investigations (observations histopathologiques, cliniques, etc.) ;
- Précision de la description des lésions observées ;
- Présence d'un groupe contrôle ou contrôle historique ;
- Description des conditions du test ;
- Description des voies et doses administrées ;
- Identification d'une relation dose-réponse si possible ;
- Description et pertinence des méthodes statistiques utilisées ;
- Informations sur la période d'investigation pendant la vie de l'animal ;
- Informations sur les conditions de vie des animaux (notamment alimentation).

Klimisch et al. (1997) ont établi une cotation des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées, B.P.L. (Bonnes Pratiques de Laboratoire)), le détail de description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation est comprise entre 1 et 4. Le détail de ces cotations est rappelé ci-après et le tableau 1 présente les critères permettant cette cotation :

- Cotation 1 : Valide sans restriction
- Cotation 2 : Valide avec restrictions
- Cotation 3 : Non valide
- Cotation 4 : Non évaluable

Les études les plus pertinentes décrivent avec précision la nature de l'effet toxique, le nombre et le pourcentage d'animaux concernés par les effets observés ainsi que les conditions de l'exposition (durée - concentration).

Tableau 1 : Critères pour la cotation de Klimisch

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction

<ul style="list-style-type: none"> - 1a - 1b - 1c - 1d 	<ul style="list-style-type: none"> - Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.) - Comparable to guideline study - Protocole en accord avec une méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.) - Protocole en accord avec les méthodes standards scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé
<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2a - 2b - 2c - 2d - 2e - 2f - 2g 	<p>Valide avec restriction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude standardisée sans documentation détaillée - Etude standardisée avec restrictions acceptables - Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables - Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables - Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation - Méthode de calcul acceptée - Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3a - 3b - 3c 	<p>Non valide</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Document insuffisant pour l'évaluation</u> - Déficiences méthodologiques significatives - Protocole inconcevable
<p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4a - 4b - 4c 	<p>Non évaluable</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Résumé</u> - Littérature secondaire - Référence originale non disponible

- 4d - 4e	- Référence originale dans un autre langage que le langage international (anglais) - Documentation insuffisante pour l'évaluation
--------------	--

LISTE DES ACRONYMES

- ACGIH** : American Conference of Governmental Industrial Hygienist.
- ATP** : Adaptation aux progrès techniques.
- ATSDR** : Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- BAL** : Biological action level (valeur de référence finlandaise).
- BAT** : Biologischer arbeitsstoff toleranz-wer (valeur de référence allemande).
- BEI** : Biological Exposure Indice (valeur de référence américaine).
- BERPC** : Bureau d'Evaluation des Risques des Produits et agents Chimiques.
- BPL** : Bonnes pratiques de laboratoires.
- CAS** : Chemical Abstracts Services.
- CERHR** : Center for the evaluation of risks to human Reproduction.
- CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer.
- CMR** : Cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction.
- CRAT** : Centre de renseignements sur les agents tératogènes.
- CSST** : Commission de la santé et de la sécurité au travail.
- DFG** : Deutsche Forschungsgemeinschaft.
- DMENO** : Dose minimale induisant un effet nocif observé (LOAEL en anglais : Lowest observed adverse effect level).
- DSENO** : Dose sans effet nocif observé (NOAEL en anglais : No observed adverse effect level).
- ECB** : European chemical bureau.
- ECVAM** : European Center of the validation of alternative methods.
- EPA** : Environmental Protection Agency.
- FDA** : Food and Drug Administration.
- HSDB** : Hazardous Substances Data Bank.
- IARC** : International Agency for Research on Cancer.
- IBE** : Indice biologique d'exposition.
- INERIS** : Institut national de l'environnement industriel et des risques.
- IRSST** : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.
- MAK** : Maximale arbeitsplatz konzentration.
- NIOSH** : National Institute for Occupational Safety and Health.
- NTP** : National Toxicology Program.
- OCDE** : Organisation de coopération et de développement économiques.
- OSHA** : Agence européenne pour la santé et la sécurité au travail.
- SCOEL** : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
- UE** : Union européenne.
- UICPA** : Union internationale de chimie pure et appliquée.
- VME** : Valeur moyenne d'exposition.

Adresses et références utilisées pour les recherches documentaires

Sources d'information spécifiques à la reproduction

- **Dossiers CERHR (NTP)**
<http://cerhr.niehs.nih.gov/searchsite/index.html>
- **Dossiers NTP Organ Systems Toxicity Abstracts**
<http://ntp.niehs.nih.gov/>
- **DART**
<http://toxnet.nlm.nih.gov>
- **Reprotox**
<http://www.reprotox.org/> Base payante.
- **CISME**
<http://www.editions-docis.com/sto/> Base payante.
- **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.

Lewis RJ Sr - Reproductively active chemicals. A reference guide. New York : Van Nostrand Reinhold ; 1991 : 841 p.

Sources d'informations diverses

- **Dossiers RAR ECB**
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis>
- **IUCLID**
<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis>
- **Dossiers d'étiquetage des substances au niveau européen**
Dossiers accessibles sur le site de l'ECHA
- **Fiches toxicologiques INRS**
<http://www.inrs.fr/fichetox>
- **Toxnet**
HSDB (Hazardous Substances Data Bank),

- IRIS (Integrated Risk Information System),
GENE-TOX,
CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information Center),
<http://toxnet.nlm.nih.gov>
- **Medline**
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - **INRS-Biblio** (base de données de l'INRS)
<http://www.inrs.fr/inrs-biblio>
 - **IARC**
<http://www.iarc.fr>
 - **FURETOX**
<http://www.furetox.fr/>
 - **INERIS : fiches toxicologiques**
<http://www.ineris.fr/substances/fr/>
 - **CSST**
<http://www.reptox.csst.qc.ca/>
 - **IRSST**
<http://www.irsst.qc.ca/fr/trouvez-une-publication.html>
 - **ATSDR**
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>
 - **EPA / OPPT**
<http://www.epa.gov/opptintr/chemfact/>
 - **OEHHA**
<http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>
 - **Arbete och Hälsa**
<http://gupea.ub.gu.se/dspace/handle/2077/3194?locale=en>
 - **INCHEM**
<http://www.inchem.org>
ICSC (version anglaise des fiches IPCS), EHC (environmental health criteria), CICADs, HSGs (health and safety guides), PIMs (Poison Information Monographs), SIDS (Screening Information Data Set).
 - **NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards** et **RTECS** (par pocket guide)
<http://www.cdc.gov/niosh/npg/>
RTECS (registry of toxic effects of chemical substances)
 - **NIOSH Health Guidelines**
<http://www.cdc.gov/niosh/docs/81-123/>

Ouvrages de toxicologie

Binghame E, Corhssen B, Powell CH (Eds) - Patty's toxicology. 5th edition. 9 volumes. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : 852 p., 824 p., 862 p., 1550 p., 1157 p., 1312 p., 1008 p., 1371 p., 362 p.

Lewis RJ Sr - Sax's dangerous properties of industrial materials. 11th edition. New York : Wiley-Interscience ; 2004 : CD-ROM.

Lauwerys RR - Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5^e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2007 : 1252 p.