

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 030

### Formule

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>

### Numéro CAS

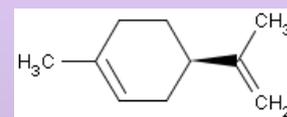
5989-27-5

## d-Limonène

### Famille chimique

Terpènes

### Formule éclatée



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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet (à confirmer)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard d'ossification uniquement à des doses toxiques pour les mères (à confirmer)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

#### Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

### Synonymes

Dipentène ;  
(1)-1-Méthyl-4-(1-méthylvinyl) cyclohexène

### Names / Synonyms

d-Limonene ;  
(R)-p-Mentha-1,8-diene

### FT INRS

N° 227

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité chez l'homme (1999). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 20 ppm (valeur MAK allemande).

### Biotox

Pas de fiche

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide huileux incolore.
	<b>Solubilité</b> : très peu soluble dans l'eau, se dissout dans l'éthanol, l'oxyde de diéthyle et dans la plupart des huiles.
	<b>Volatilité</b> : modérément volatil.
	<b>Autre</b> : odeur citronnée agréable.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 5,56 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée et digestive.
	<p><b>Métabolisme</b> : chez l'homme, l'absorption est importante par voie respiratoire (65 %) et totale par voie digestive (100 %). L'absorption par voie cutanée, plus modérée, n'a pas été quantifiée.</p> <p>Le d-limonène est rapidement métabolisé selon des schémas qui peuvent varier d'une espèce à l'autre. Chez l'homme, l'élimination se fait principalement par voie urinaire (50 à 80 % après 48 heures) sous forme de p-Menth-1-ène-8,9-diol, de glucuro-conjugués et probablement d'acide périllique. Sa demi-vie prolongée indique une affinité avec le tissu graisseux.</p> <p>Le limonène a été détecté, mais non quantifié, dans le lait maternel de femmes non exposées professionnellement.</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	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 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Tsuji M, Fujisaki Y, Okubo A, Arikawa Y, Noda K, Ide H, Ikeda T. Studies on d-limonene as gallstone solubilizer (V). Effetcts on development of rat fetuses and offsprings. Oyo Yakuri 10 (1975) 179-186. In: Beije B, Lunberg P (Eds) - Criteria documents from the Nordic Expert Group. 1993. Arbete och Hälsa 1993:35. Solna : Arbetsmiljöinstitutet ; 1993 : 249 p.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 591 et 3 869 mg/kg/j  <i>Voie d'exposition</i> : orale  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j9 à j15  <i>Sexe</i> : femelle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : d-Limonène  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>À la plus forte dose, une forte toxicité maternelle a été observée (baisse de croissance pondérale et un taux de mortalité de 40 %).            À cette même dose, des retards d'ossification, ainsi qu'une baisse du poids du thymus, de la rate et des ovaires ont été décrits sur la descendance.            La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle et le développement est de 591 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Kodama R, Okubo A, Sato K, Araki E, Noda K, Ide H, Ikeda T. Studies on d-limonene as a gallstone solubilizer (IX). Effects on development of rabbit fetuses and offsprings. Oyo Yakuri 13 (1977) 885-898. In: Beije B, Lunberg P (Eds) - Criteria documents from the Nordic Expert Group. 1993. Arbete och Hälsa 1993:35. Solna : Arbetsmiljöinstitutet ; 1993 : 249 p.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 591 et 2 363 mg/kg/j  <i>Voie d'exposition</i> : orale  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Animal</i> : souris  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7 à j12  <i>Sexe</i> : femelle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : d-Limonène  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Une baisse significative du gain pondéral est décrite chez les mères exposées à la plus forte dose.            À cette même dose, une augmentation significative de l'incidence des anomalies squelettiques et des retards d'ossification ont été observés sur la descendance.            La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle et le développement est de 591 mg/kg/j.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Kodama R, Okubo A, Sato K, Araki E, Noda K, Ide H, Ikeda T. Studies on d-limonene as a gallstone solubilizer (IX). Effects on development of rabbit fetuses and offsprings. Oyo Yakuri 13 (1977) 885-898. In: Beije B. (Ed); Lunberg P. (Ed). Criteria documents from the Nordic Expert Group. 1993. Arbete och Hälsa 1993:35. Solna : Arbetsmiljöinstitutet ; 1993 : 249 p.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Voie d'exposition</i> : orale  <i>Animal</i> : lapin  <i>Sexe</i> : femelle  <i>Substance</i> : d-Limonène</p>	<p><i>Doses</i> : 250, 500 et 1 000 mg/kg/j  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6 à j18  <i>BPL</i> : nd  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p>	
	<p>Les signes d'une toxicité maternelle, modérés à la dose moyenne de 500 mg/kg/j (baisse temporaire du gain pondéral), ont été très marqués à la plus forte dose (taux de mortalité de 40 % et forte baisse du gain de poids).  Aucune anomalie fœtale pouvant être associée à un effet-dose n'a été observée.  La valeur de DSENO est de 250 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et de 1 000 mg/kg/j pour la toxicité fœtale (à confirmer du fait du manque d'informations précises sur l'étude).</p>	
<p><b>Autres données pertinentes</b></p>	<p>Étude de « Spot test » négative sur souris en gestation (Fahrig R - Genetic mode of action of cocarcinogens and tumor promoters in yeast and mice. <i>Mol Gen Genet.</i> 1984 ; 194 (1-2) : 7-14).</p>	

## COMMENTAIRES

- Les données sur la reproduction (absence d'étude sur 1 ou 2 générations) sont insuffisantes pour évaluer les effets de d-Limonène sur la fertilité.
- Aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'a été observé chez l'animal en absence de toxicité maternelle. Cependant, dans la plupart de ces études les doses intermédiaires n'ont pas été testées et les données brutes ne sont pas disponibles (résumés anglais d'études japonaises).

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le d-limonène n'a pas été testé afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité, que ce soit féminine ou masculine.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

Les études testant les effets du d-limonène sur le développement prénatal ne sont pas conformes aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté.

Du fait de l'absence de données fiables permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons 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).

Ces précautions sont également justifiées par le fait que le d-limonène est un solvant. Pour les solvants en général, 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. Il est donc conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes aux solvants en général. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE\*. Ce seuil coïncide avec celui proposé ci-dessus.

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

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

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 autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 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.

\* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) D-Limonène (2003, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>Étiquetage</b>	Aucun
<b>ECB</b>	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>CSST</b>	15/11/2001 (maj développement)
<b>ATSDR</b>	Aucun
<b>EPA / OPPT</b>	Aucun
<b>Arbete och Hälsa</b>	1993 : 35
<b>TOXNET</b>	
HSDB	06/08/2002
CCRIS	24/02/1999
GENE-TOX	Aucun
IRIS	03/12/2002
<b>Bases de données bibliographiques</b>	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
<b>Ouvrages de toxicologie</b>	
Patty's toxicology	Aucun

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.