

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 029

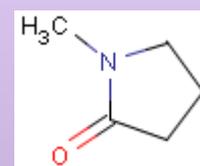
# N-Méthyl-2-pyrrolidone (NMP)

**Formule**  
C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO

**Numéro CAS**  
872-50-4

**Famille chimique**  
Dérivés organiques de l'azote

**Formule éclatée**



**Synonymes**  
N-Méthyl-2-pyrrolidinone ;  
N-Méthylpyrrolidane

**Names / Synonyms**  
N-methyl-2-pyrrolidone

**FT INRS**  
N° 213  
([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox))

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

[Glossaire](#)

## 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	Atteinte testiculaire lors d'expositions chroniques à des doses entraînant des signes de toxicité générale (à confirmer)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale et tératogène (malformations cardiovasculaires et squelettiques)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids et retard d'ossification
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de poids et hypotrophie des petits à la naissance
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale en période d'allaitement

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

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : dossier en cours : actuellement non classé (ATP avril 2004).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : dossier en cours ; non classé (ATP avril 2004). IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP janvier 2009) (Cat. 1B, phrase de risque H 360, CLP).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 20 ppm (valeur MAK allemande).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore hygroscopique ayant une faible odeur d'amine.
	<b>Solubilité</b> : miscible avec l'eau et la plupart des solvants organiques (alcools, cétones, oxyde de diéthyle, acétate d'éthyle, hydrocarbures aromatiques).
	<b>Volatilité</b> : peu volatil (0,39 hPa à 20 °C).
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 4,12 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, cutanée, digestive.
	<p><b>Métabolisme</b> : chez l'homme ou l'animal, la NMP est rapidement absorbée par voies cutanée (70 % de la dose sont absorbés), respiratoire et digestive.</p> <p>La NMP se distribue dans tous les organes. La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures.</p> <p>La NMP est métabolisée principalement en 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidone (5-HNMP), puis ultérieurement oxydée en N-méthyl-succinimide puis en 2-hydroxy-N-méthyl-succinimide. L'élimination se fait principalement dans les urines sous forme de métabolites. L'élimination de la NMP sous forme inchangée ne dépasse pas 2 % de la dose absorbée.</p> <p>La NMP franchit la barrière placentaire et peut atteindre le fœtus proche du terme en cas d'exposition de la mère par inhalation.</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>	Solomon rapporte dans une étude de cas un retard du développement foetal, suivi par une mort du fœtus à la 31 <sup>ème</sup> semaine de grossesse. La mère, employée dans l'industrie électronique, aurait manipulé de la NMP et de faibles quantités d'acétone et de méthanol au cours des 20 premières semaines de sa grossesse. Les niveaux d'exposition à la NMP (vraisemblablement par contact cutané ou par inhalation) ne sont pas connus avec précision. Bien que les auteurs revendiquent l'importance de cette étude, ils n'ont pas pu conclure sur l'existence d'un lien entre l'exposition à la NMP et ce cas unique de mort prématurée (Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK – Stillbirth after occupational exposure to n-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of literature. <i>J Occup Env Med.</i> 1996 ; 38 (7) : 705-13).
-------------------------------------	---

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Solomon HM, Burgess BA, Kennedy GL Jr, Staples RE - 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1995 ; 18 (4) : 271-93.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle</p> <p><i>Substance</i> : NMP (vapeurs)</p> <p><i>Doses</i> : 0, 10, 51 ou 116 ppm (soit 0, 41, 210 ou 478 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j ; 7 j/sem ; mâles &gt; 100 j, femelles &gt;106 j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue sur la génération P0 uniquement + lactation</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Aucun effet sur les indices de reproduction des mâles et des femelles n'a été mis en évidence (pourcentage d'accouplements, fertilité, durée de la gestation, nombre de petits vivants à la naissance et durant la lactation).</p> <p>Une perte d'audition a été observée chez les animaux de première génération exposés à 116 ppm. Le traitement n'a eu aucune autre incidence sur ces animaux arrivés à maturité (poids du corps, poids des testicules et des ovaires, examens histologiques des organes reproducteurs).</p> <p>Une baisse de poids des fœtus liée au traitement a été détectée uniquement dans le groupe où les animaux ont été exposés à 116 ppm (père et mère). Ce résultat a été confirmé, pour la même dose de 116 ppm, par une faible diminution du poids des petits issus de la génération F1 de la naissance jusqu'au sevrage. Après l'arrêt de l'exposition (21 jours post-partum), les poids de ces animaux étaient comparables à ceux du groupe témoin.</p> <p>Aucun effet sur la reproduction ou le développement n'a été observé dans les groupes exposés à 10 ou 51 ppm de NMP.</p> <p>La DSENO sur la fertilité est de 116 ppm et de 51 ppm pour le développement.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Hellwig J – N-Methylpyrrolidone (NMP). Two-Generation Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats Administration in the Diet. Ludwigshafen : Department of Toxicology of BASF ; 1999. In: 1-Methyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities (non publié).	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations (exposition en continue)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)</p> <p><i>Animal</i> : rat (Wistar)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle</p> <p><i>Substance</i> : NMP</p> <p><i>Doses</i> : 0, 50, 160 ou 500 mg/kg/j (la plus forte dose a été réduite à 350 mg/kg/j à partir du 126<sup>ème</sup> jour en raison de la forte toxicité sur la progéniture)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>À la plus forte dose de 500 mg/kg/j, une diminution du gain de poids et de la consommation de nourriture a été observée chez les femelles (génération parentale P1) de la fin de la gestation (j20) au début de la lactation (j1) (il n'est pas exclu que la baisse de poids des petits à la naissance aient contribué à observer une baisse de poids des mères en fin de gestation). Le traitement n'a aucun effet sur le poids des mâles, mais a entraîné une augmentation significative du poids des reins.</p>

	<p>Les auteurs ont constaté une augmentation significative du nombre de mort-nés dans le groupe le plus exposé, ainsi qu'une baisse significative du nombre et du poids des petits vivants à la naissance. La taille moyenne des portées était également significativement réduite 4 jours après la naissance dans ce groupe exposé à 500 mg/kg/j.</p> <p>La baisse significative de la taille moyenne des portées, du nombre de petits vivants et du poids des petits durant la lactation a également été observée sur les animaux de la génération F1 exposés à la dose de 500 mg/kg/j.</p> <p>Aucune toxicité maternelle, aucun effet sur la taille des portées, mortalité, poids du corps, consommation de nourriture, comportement sexuel ou indice de fertilité n'ont été constatés chez les animaux des générations P1 ou F1 exposés à 350 mg/kg/j de NMP. Cependant à cette même dose, les auteurs décrivent une baisse du nombre de petits vivants au cours de la lactation et une baisse de poids chez les animaux de génération F2.</p> <p>Aucune anomalie microscopique des organes reproducteurs des animaux des générations P1 et F1 n'a été observée, ni même au niveau de la qualité du sperme.</p> <p>Les marqueurs du développement post-natal (séparation du prépuce et ouverture vaginale) n'ont pas été modifiés par le traitement à la NMP chez les animaux de la génération F1.</p> <p>La dose sans effet nocif observable (DSENO) sur la capacité de reproduction et sur la fertilité est de 350 mg/kg/j chez les animaux adultes des générations P1 et F1.</p> <p>La dose sans effet nocif observable sur le développement pourrait être fixée à 160 mg/kg/j pour les petits des générations F1 et F2.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Thornton SR – Two-generation reproduction toxicity study with n-methylpyrrolidone (NMP) in Sprague-Dawley rats administration in the diet. East Millstone : Huntington Life Sciences ; 1999. In: 1-Methyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities (non publié).</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations (exposition en continue) <i>Doses</i> : 0, 50, 160, ou 500 mg/kg/j (la plus forte dose a été réduite à 350 mg/kg/j à partir du 126<sup>ème</sup> jour en raison de la forte toxicité sur la progéniture)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat (Sprague Dawley) <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : NMP <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les résultats obtenus au cours de cette étude sont comparables à ceux décrits précédemment (Helwig, 1999).</p> <p>La valeur de DSENO de 160 mg/kg/j a été retenue à la fois pour les animaux de la génération parentale et les petits de première et seconde générations.</p> <p>Aucun effet sur la fertilité, incluant les examens histopathologiques des organes reproducteurs mâles et femelles, n'a été observé.</p> <p>La DSENO sur la fertilité est de 350 mg/kg/j.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G - Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2003 ; 41 (4) : 583-88.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 0, 30, 60 ou 120 ppm</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j20</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : NMP (vapeurs) <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les concentrations de 60 et 120 ppm ont entraîné une diminution du gain de poids maternel entre les jours 6 et 13 de gestation. La consommation de nourriture maternelle était réduite à 120 ppm, entre le 13<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jours de gestation. Le gain de poids corrigé du poids des utérus n'était pas significativement différent, quelle que soit la concentration de NMP. La NMP n'a pas provoqué d'effet nocif sur la viabilité embryo/fœtale, ni d'effet tératogène, quelle que soit la concentration. Une diminution du poids fœtal a été observée à 120 ppm.</p> <p>Les doses sans effet nocif observable (DSENO) pour les organismes maternels et en développement sont donc respectivement de 30 et 60 ppm.</p>

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Lee KP, Chromey NC, Culik R, Barnes JR et al - Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1987 ; 9 (2) : 222-35.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (oro-nasale) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : NMP (aérosols purs à 100 %)	<i>Doses</i> : 100 et 360 mg/m <sup>3</sup> <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Un état léthargique et une respiration irrégulière ont été observés durant les trois premiers jours d'exposition au NMP, quelque soit la dose, chez les femelles gestantes.</p> <p>Le traitement n'a par ailleurs entraîné aucune modification du poids des mères ou des fœtus et n'a eu aucune incidence sur l'augmentation du nombre de résorptions, de variations ou malformations (externe, squelette ou organes).</p> <p>La DSENO sur le développement est de 360 mg/m<sup>3</sup>.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
BASF (1991) Range finding study for the maternal inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone in pregnant rabbits. Project Number: 21R0544/90049. In: 1-Methyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities (non publié). BASF (1993) Study of the prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone in rabbits after inhalation of vapour-aerosol mixtures. Project Number: 41R0544/90100. In: 1-Methyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities (non publié).	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (oro-nasale) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : NMP (aérosols)	<i>Doses</i> : 200, 500 ou 1 000 mg/m <sup>3</sup> <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Aucun signe de toxicité maternelle n'a été décrit (consommation de nourriture, poids du corps et de l'utérus).</p> <p>Le traitement au NMP n'a entraîné aucun effet sur les implantations, le nombre de résorptions et de fœtus vivants, ou le poids des fœtus.</p> <p>Aucune augmentation de l'incidence des malformations externes, viscérales ou squelettiques n'a été observée. L'augmentation de l'incidence d'apparition de côtes surnuméraires, significative uniquement dans le groupe d'animaux exposés à la plus forte dose, a été considérée par les auteurs comme étant fréquente chez le lapin et n'ayant aucun effet indésirable (quelle que soit la dose testée).</p> <p>La DSENO sur le développement est de 500 mg/m<sup>3</sup>.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Saillenfait AM, Gallissot F, Langonné I, Sabaté JP - Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (11) : 1705-12.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : NMP	<i>Doses</i> : 0, 125, 250, 500 ou 750 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les doses de 500 et 750 mg/kg/j ont provoqué une diminution significative du gain de poids et de la consommation de nourriture maternelle pendant le traitement, et une réduction de gain de poids absolu.</p> <p>La moyenne du nombre de résorptions par portée était augmentée à 500 mg/kg, et s'élevait à 91 % à</p>	

	<p>750 mg/kg. L'examen des fœtus a révélé des malformations liées au traitement, incluant des anus non perforés avec absence de queue, des anasarques, et des malformations des grands vaisseaux et des arcs vertébraux cervicaux. À 500 et 750 mg/kg, il y avait une augmentation significative de la moyenne des fœtus malformés par portée, et du pourcentage de portées avec des fœtus malformés. À 250 mg/kg, un fœtus présentait des malformations similaires à celles observées aux doses supérieures.</p> <p>Le poids fœtal (mâle, femelle et total) était réduit selon une relation effet-dose, significativement différente du groupe témoin à partir de 250 mg/kg. Une diminution significative de l'ossification des os du crâne et des sternèbres était également observée à 500 et 750 mg/kg.</p> <p>En résumé, les doses sans effet nocif observable (DSENO) pour la toxicité maternelle et la toxicité du développement sont respectivement de 250 et 125 mg/kg/j. Administrée par voie orale, la NMP affecte donc le développement prénatal à des doses inférieures à celles toxiques pour l'organisme maternel.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
<p>Exxon (1992) Developmental toxicity study i rats with N-methyl-2-pyrrolidone. Project number: 136534. EPA-OTS Microfiche OTS0539109. In: 1-Methyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities (non publié).</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : NMP</p>	<p><i>Doses</i> : 40, 125, et 400 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé.</p> <p>À la plus forte dose de 400 mg/kg/j, une baisse du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence du traitement sur le nombre de fœtus chétifs ont pu être observées.</p> <p>Le traitement n'a aucun effet tératogène.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et sur le développement est de 125 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
<p>Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). California Environmental Protection Agency (April 23, 1999). Safe drinking water and toxic enforcement act of 1986 (proposition 65). Chemicals meeting the criteria for listing as developmental and reproductive toxicants (DARTs) via the authoritative bodies mechanism: 4 chemicals indentified by US EAP. In: 1-Methyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities (non publié).</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : NMP</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 55, 175 ou 540 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les deux plus fortes doses ont entraîné une baisse de la consommation de nourriture et une diminution du gain de poids des femelles au cours de la gestation.</p> <p>Plusieurs effets sur le développement ont été observés à la dose de 540 mg/kg : une augmentation du nombre de résorptions, des malformations cardiovasculaires et des os du crâne.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle est de 55 mg/kg/j.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 175 mg/kg/j.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Becci PJ, Knickerbocker MJ, Reagan EL, Parent RA et al. - Teratogenicity study of N-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1982 ; 2 (2) : 73-76.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : cutanée (non occlusive) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : NMP	<i>Doses</i> : 75, 237 ou 750 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 8 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Une toxicité maternelle (baisse de gain pondéral pendant la gestation) a été observée uniquement à la plus forte dose de 750 mg/kg/j.</p> <p>Les auteurs décrivent également pour cette dose de 750 mg/kg/j une augmentation du nombre de résorptions, ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables et du poids des fœtus. Des retards d'ossification de différents os sont visibles (crâne, hyoïde, sternèbres, vertèbres), de même que l'augmentation de l'incidence du nombre de côtes surnuméraires. Les auteurs ont également observé des malformations costales et la fusion de la première vertèbre cervicale avec l'occipital sur 4 fœtus de quatre portées. Aucune variation ou malformation n'a été observée au niveau des différents organes.</p> <p>Aux deux autres doses de 75 et 237 mg/kg/j, aucun effet relatif au traitement par la NMP n'a été observé.</p> <p>La valeur de DSENO pour le développement est de 237 mg/kg/j.</p> <p>La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle est de 237 mg/kg/j ; il existe néanmoins une incertitude concernant l'influence de l'augmentation des résorptions et de la baisse de poids des fœtus sur la baisse du gain pondéral des mères à la plus forte dose.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
BASF AG, Sicherheitsdatenblatt, N-methylpyrrolidon, 22.06.1993. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 ( <a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/</a> ).	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : cutanée (semi-occlusive) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : NMP (solution aqueuse à 40 %)	<i>Doses</i> : 100, 300 ou 1 000 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Aucun signe de toxicité maternelle n'a été décrit (mortalité, consommation de nourriture, poids du corps et de l'utérus).</p> <p>Les auteurs ont observé l'augmentation de l'incidence du nombre de fœtus présentant des altérations du squelette (13<sup>ème</sup> côte surnuméraire) dans le groupe d'animaux exposés à la dose de 1 000 mg/kg/j. Aucun effet sur le poids des fœtus, ou sur l'incidence de malformations externe, squelettique ou viscérale n'a été observé.</p> <p>La DSENO sur le développement est de 300 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Hass U, Jakobsen BM, Lund SP - Developmental toxicity of inhaled N-methylpyrrolidone in the rat. <i>Pharmacol Toxicol.</i> 1995 ; 76 (6) : 406-09.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : NMP (aérosols purs à 99,5 %)	<i>Doses</i> : 165 ppm (680 mg/m <sup>3</sup> ) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j4-j20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Aucun signe de toxicité maternelle n'a été détecté (mortalité, signes cliniques, aucune baisse de la consommation de nourriture ou de modification du poids du corps ajusté par rapport au poids de l'utérus).</p> <p>Les pertes préimplantatoires ont été significativement plus importantes dans le groupe de femelles exposées au NMP par comparaison au groupe des animaux témoins. Cependant, aucune différence significative n'a pu être établie sur l'incidence du nombre de pertes pré-implantatoires par portée, ni sur le nombre d'implantations.</p>	

	<p>Aucun effet du traitement sur les nombres de corps jaunes, fœtus vivants et résorptions n'a été observé. Seule une faible diminution du poids des fœtus a été mentionnée par les auteurs, de même qu'une faible augmentation de l'incidence du traitement sur un retard d'ossification (principalement des vertèbres cervicales et des phalanges).</p> <p>Aucune malformation liée au traitement n'a été décrite.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
<p>Hass U, Lund SP, Elsner J - Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal development and behavior in rats. <i>Neurotoxicol Teratol.</i> 1994 ; 16 (3) : 241-49.</p>	<p><i>Étude</i> : développement comportemental</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : NMP (aérosol pur à 99,5 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 151 ppm (620 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j20</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>L'exposition des femelles au NMP n'a eu aucune incidence sur leur gain de poids pendant la phase de gestation, sur la durée de la gestation, le nombre de petits ou la mortalité néonatale.</p> <p>La baisse de poids des petits, de la naissance jusqu'au sevrage, n'était plus visible chez les animaux âgés de 5 semaines.</p> <p>Les auteurs décrivent un faible retard de certaines étapes du développement et de réflexes durant la phase précédant le sevrage (dépliement des oreilles, réflexe de redressement, éruption des incisives, ouverture des yeux).</p> <p>Après le sevrage, les auteurs n'ont pas observé d'effet du traitement sur les résultats des tests comportementaux concernant des tâches simples d'apprentissage, la fonction motrice (test rotarod) et le niveau d'activité. Par contre, certains tests de plus grande difficulté (test du labyrinthe, test d'alternance différée) ont présenté plus de difficultés aux animaux traités par comparaison aux témoins.</p>	

<b>Autres données pertinentes</b>	<p>Une étude de dominance létale chez la souris mâle à la dose de 391 mg/kg, une fois par semaine pendant 8 semaines a engendré une augmentation significative du nombre de pertes post-implantatoires (BASF (1976a) Bericht über die Prüfung von N-methylpyrrolidon auf mutagene Wirkung an der männlichen Maus nach einmaliger intraperitonealer Applikation. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft. Unpublished report, cited in DFG (1998). In: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-Methyl-2-Pyrrolidone. SCOEL/SUM/119. European Commission, 2007 (<a href="http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3867&amp;langId=en">http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3867&amp;langId=en</a>)).</p>
-----------------------------------	---

- *Avis relatif à la classification de la N-Méthyl-2-Pyrrolidone dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne) : 1-Méthyl-2-pyrrolidone. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels: Commission of the European Communities (non publié).*

**Fertilité** : des lésions histologiques ont pu être observées dans des études de toxicité subaiguë et subchronique à de très fortes doses (supérieures à 1 000 mg/kg). Au cours d'une étude de cancérogenèse (2 ans), des lésions au niveau de l'appareil génital et des effets sur les testicules ont été décrits chez le rat à la dose de 678 mg/kg.

Dans d'autres études récentes réalisées chez le rat, aucun effet sur les paramètres de fertilité, ni même de modification histologique des organes reproducteurs n'a été observé à la dose de 350 mg/kg. Une classification catégorie 3 a été proposée par le pays rapporteur.

**Développement** : la toxicité de la NMP sur le développement se traduit par des effets embryolétaux, tératogènes et fœtotoxiques chez le rat par voie orale (gavage) ou cutanée, et également chez le lapin par voie orale.

La toxicité fœtale, correspondant à une baisse du poids du fœtus, est visible chez le rat traité par gavage en absence de signe évident de toxicité maternelle. À cette même dose, un fœtus a de plus développé des malformations (vasculaires et squelettiques) caractéristiques de la NMP.

Les effets sur le développement sont spécifiques et sévères comparés à ceux de la toxicité maternelle. Il est considéré comme très peu probable que l'embryolétalité et les malformations fœtales puissent être secondaires à la toxicité générale de la NMP.

Néanmoins, la NMP administrée par inhalation ne semble pas entraîner d'effet toxique sur le développement (mars 2003).

En mars 2005, les experts européens du groupe classification ont décidé de proposer un classement catégorie 2 (R61) avec une concentration limite spécifique. Par contre, les atteintes sur la fertilité n'ont pas été retenues comme significatives (la classification a été entérinée en janvier 2009, 31<sup>ème</sup> ATP).

- La présence de NMP au niveau du fœtus a été démontrée chez des femelles gravides exposées corps entier par inhalation à 150 ppm de NMP au 19<sup>ème</sup> ou 20<sup>ème</sup> jour de gestation. Les taux comparables de NMP ont été dosés dans le sang des mères et des fœtus.
- Les atteintes testiculaires chez l'animale sont observées dans des études lors d'expositions à fortes doses en présence d'une toxicité générale.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Plusieurs études adéquates et de bonne qualité ont recherché les effets d'une exposition expérimentale à la NMP sur la fertilité masculine et féminine. La plupart ne retrouve aucun effet ; certaines décèlent une atteinte testiculaire lors d'expositions chroniques à des doses entraînant des signes de toxicité générale. En cas de difficulté à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit vis-à-vis de la fertilité féminine. Néanmoins, en cas d'atteinte chez l'homme les résultats des études expérimentales incitent à se poser la question de l'éventuel rôle de la N-méthyl-2-pyrrolidone en cas d'exposition notable.

Un test de dominance létale non accessible est cité positif chez la souris mâle. Pour cette raison et par précaution, il est conseillé de ne pas commencer de grossesse avant 3 mois de non exposition chez l'homme.

### Exposition durant la grossesse

Plusieurs études adéquates et de bonne qualité montrent des effets embryolétaux, tératogènes (malformations vasculaires et squelettiques) et fœtotoxiques (baisse de poids) chez le rat par voie orale ou cutanée, et également chez le lapin par voie orale. Ces effets doivent être considérés comme des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement embryonnaire et fœtal.

Depuis janvier 2009, la NMP a été classé dans la catégorie 2 des substances toxiques pour le développement (Cat. 1B CLP). L'exposition des femmes déclarées enceintes à cette substance est donc réglementairement interdite. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Les risques d'exposition accidentelle doivent être pris en compte. Les contacts cutanés seront également évités.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, 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

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé catégorie 2 (Cat. 1B CLP). Si malgré tout une exposition devait se produire, le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière. Une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) N-Méthylpyrrolidone (NMP) (2003, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>Etiquetage</b>	F034 (pas de date)
<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>TOXNET</b>	
HSDB	13/02/2002
GENE-TOX	Aucun
CCRIS	07/03/2003
IRIS	Aucun
Toxline	Aucun
<b>Bases de données bibliographiques</b>	>= 1997
INRS-Biblio	9 références
DART	3 références
Medline	Aucun
Reprotox	01/03/2003
CISME (CD docis)	mai 2003
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	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.