

FICHE DEMETER

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

N° DEM 063

Formule

C₄H₃F₇O

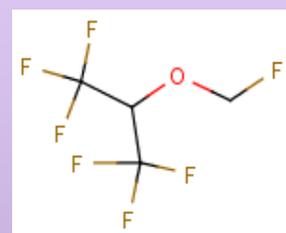
Numéro CAS

28523-86-6

Sévoflurane

Famille chimique

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	Oligospermie (forte dose uniquement chez le lapin)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas d'effet à dose unique anesthésique (à confirmer)	Embryotoxicité : données insuffisantes
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas d'effet à dose unique anesthésique (à confirmer)	Fœtotoxicité : données insuffisantes
	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

Sevorane

Names / Synonyms

Sevoflurane

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

(www.inrs.fr/biotox)

Glossaire

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 pour l'homme (exposition aux anesthésiques volatils) (1987). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible avec de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (20,9 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur éthérée, agent anesthésiant.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 8,33 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, digestive et percutanée.
	<p>Métabolisme : facilement absorbé par les différentes voies d'exposition.</p> <p>Sa faible solubilité sanguine conduit à une captation et une élimination quasi-immédiates sous forme inchangée dans l'air exhalé. Seuls 3 à 10 % sont métabolisés pour former notamment de l'hexafluorisopropanol, éliminé dans les urines sous forme glucuronoconjuguée et de fluorure inorganique.</p> <p>Il ne semble pas que le métabolisme du Sévoflurane induise la formation d'intermédiaires réactifs.</p> <p>Il est probable que le Sévoflurane puisse traverser le placenta. Le transfert placentaire et le passage dans le lait maternel d'un de ses métabolites, l'ion fluorure, ont été démontrés.</p>
Indices biologiques d'exposition	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 ^{ère} 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

Principales données humaines	Une étude récente a montré que les doses anesthésiques de Sévoflurane (1 %) sont sans effet sur les scores aux tests d'Apgar ou tests de l'examen neurologique réalisés sur des bébés nés par césarienne (Karamen S, Akercan F, Aldemir O, Terek MC et al. - The maternal and neonatal effects of the volatile anaesthetic agents desflurane and sevoflurane in caesarean section: a prospective, randomized clinical study. <i>J Int Med Res.</i> 2006 ; 34 (2) : 183-92).
-------------------------------------	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Ceyhan A, Cincik M, Bedir S, Ustun H et al. - Effects of exposure to new inhalational anesthetics on spermatogenesis and sperm morphology in rabbits. <i>Arch Androl.</i> 2005 ; 51 (4) : 305-15.	<p><i>Étude</i> : fertilité</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : Sévoflurane</p> <p><i>Doses</i> : 2,3 % (23 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4 h/j pendant 5 jours</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les auteurs ont observé une baisse de la concentration des spermatozoïdes dès le 12^{ème} jour après le début de l'exposition (1^{er} examen), significative à partir du 19^{ème} jour (2^{ème} examen). Une baisse de la motilité a également été mise en évidence au cours des trois derniers examens (26, 33 et 41^{ème} jours). Le groupe témoin a été constitué par des animaux exposés uniquement à l'oxygène.</p> <p>L'examen histologique des testicules des animaux sacrifiés 41 jours après le début de l'exposition a permis d'observer une hypospermatogenèse (8/16), une motilité réduite et l'augmentation du taux de spermatozoïdes anormaux comparable chez les animaux traités à l'Isoflurane (n = 8) ou au Sévoflurane (n = 8). Les auteurs ont pu observer chez quelques animaux des groupes traités (l'exposition à l'Isoflurane ou au Sévoflurane n'est pas précisée) une atrophie complète ou non des tubes séminifères (n = 2) et un arrêt de la maturation (n = 2).</p> <p>Les auteurs concluent chez le lapin à un effet du Sévoflurane sur la fertilité des mâles.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 2,3 %.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Natsume M, Miura S, Sugimoto S, Nakamura T et al. - Teratogenicity caused by halothane, enflurane, and sevoflurane, and changes depending on O ₂ concentration. <i>Teratology.</i> 1990 ; 42 (6) : 30A.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : Sévoflurane</p> <p><i>Doses</i> : non précisée</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 8 heures</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j11</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les auteurs rapportent au 18^{ème} jour la présence de fentes palatines dans le groupe d'animaux exposés <i>in utero</i> au Sévoflurane. Ils précisent que cette anomalie est cependant moins fréquemment observée que dans le groupe d'animaux exposé à l'Halothane. Aucun fœtus du groupe témoin n'était porteur d'une fente palatine.</p> <p>Les données incomplètes de cette étude (dose étudiée, fréquence des fentes palatines, toxicité maternelle) ne permettent pas de conclure quant aux effets du Sévoflurane sur le développement.</p>

Autres données pertinentes	Pas d'étude de mutagenèse disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	---

COMMENTAIRES

- Les effets du sévoflurane sur la reproduction et le développement ont été peu étudiés chez l'animal.
- Une étude réalisée sur des brebis en gestation a montré que le Sévoflurane est sans effet sur l'hémodynamique et le système cardiovasculaire des mères et des fœtus (Stein D, Masaoka T, Wlody D, Santos A et al. – The effects of sevoflurane and isoflurane in pregnant sheep : uterine blood flow and fetal well-bein. *Anesthesiology*. 1991 ; 75 (3A) : A851.).
- En France, le groupe pluridisciplinaire « Anesthésie et qualité de l'air » a rédigé un guide pour la prévention des expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques édité par la CRAMIF. Des experts français, après avoir rappelé les difficultés à établir un éventuel lien de causalité entre expositions professionnelles et troubles de la reproduction, concluent à un effet nocif probable des gaz anesthésiques incitant à maîtriser les niveaux d'exposition (Guide pour prévenir les expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques. DTE 101. Paris : CRAMIF ; 1996 : 62 p.).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'effet du sévoflurane sur la fertilité masculine a été testé dans une étude non conventionnelle chez le lapin. Une baisse de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes ont été observés. Cette donnée doit être confirmée.

En revanche, l'influence de l'exposition au sévoflurane sur la fertilité féminine n'a pas été étudiée.

Chez l'homme comme chez la femme, 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 effets de l'exposition au sévoflurane *in utero* ont été testés dans une seule étude, qui mentionne la présence de fentes palatines chez les animaux exposés. La qualité méthodologique de cette étude est néanmoins insuffisante et les effets rapportés peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux.

Du fait de l'existence de signaux d'alerte, bien que douteux, et du manque d'étude de qualité, 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 et/ou VLB), lorsque celle-ci sera publiée.

Exposition durant l'allaitement

Le sévoflurane passe dans le lait maternel. Du fait de ces propriétés anesthésiantes, on évitera d'exposer une femme allaitant. Si malgré tout une exposition s'était produite, il est conseillé d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique. On suspendra bien entendu l'allaitement.

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.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Sévoflurane (2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	Aucun
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
CSST	03/08/2001
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
INCHEM	
CICADS	Aucun
EHC	Aucun
HSG	Aucun
ICSC	03/2002
PIM	Aucun
SIDS	Aucun
NIOSH Pocket Guide	
Pocket Guide	Aucun
RTECS	Aucun
NIOSH Health Guidelines	Aucun
TOXNET	
HSDB	Aucun
CCRIS	Aucun
GENE-TOX	Aucun
IRIS	Aucun
Bases de données bibliographies	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	Aucun
Frazier et Hage	Aucun
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	Aucun
Lauwery's	Aucun
SAX'S	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.