

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 091

# Bromométhane

### Formule

CH<sub>3</sub>Br

### Numéro CAS

74-83-9

### Famille chimique

Hydrocarbures aliphatiques  
halogénés

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

Attention : produit génotoxique

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas d'évaluation possible	Dégénérescence testiculaire
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas d'évaluation possible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas d'évaluation possible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale en présence d'une toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas d'évaluation possible	Effet sur le développement post-natal : baisse de poids néonatal en présence d'une toxicité maternelle
Allaitement ou exposition post-natale	Pas d'évaluation possible	Pas de donnée

### Formule éclatée



### Synonymes

Bromure de méthyle

### Names / Synonyms

Methyl bromide

### FT INRS

N° 67

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

#### Légende

Pas d'effet

Pas d'évaluation possible

Preuves limitées d'un effet

Preuves suffisantes d'un effet

### Biotox

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

### Glossaire

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : cat. 3, R68 (ATP décembre 1998).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé (ATP 1998). IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1987). EPA : groupe D (2000).
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (ATP décembre 1998).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 5 ppm (20 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Caractéristiques physico-chimiques</b>	<b>Forme</b> : gaz incolore, plus lourd que l'air, pratiquement sans odeur.
	<b>Solubilité</b> : très faiblement soluble dans l'eau, miscible à la plupart des solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : très volatil (tension de vapeur : 166 kPa à 20 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 94,95</li> <li>• Pka : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{OW}</math>) : <math>\log P_{OW}</math> : 1,19 (Methyl Bromide. Environmental Health Criteria EHC 166. Genève : WHO ; 1995 : 208 p.).</li> </ul>
	<b>Autre</b> : -
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 3,89 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : principalement respiratoire (forte volatilité), possible par voie cutanée (directe ou indirecte par le biais de vêtements souillés).
	<p><b>Métabolisme</b> : absorption importante et rapide par voie pulmonaire. L'absorption percutanée n'a jamais été mesurée, mais est fort probable (agent vésicant).</p> <p>Le bromure de méthyle est métabolisé rapidement, essentiellement au niveau du foie. La voie métabolique principale passe par la conjugaison avec le glutathion pour former le S-méthylglutathion qui se transforme en S-méthylcystéine, dont la dégradation ultérieure produit de l'acide méthylthioacétique, puis du méthaneithiol générant formaldéhyde et hydrogène sulfuré, puis après une ultime oxydation, formates et sulfates.</p> <p>Environ la moitié du bromure de méthyle absorbé est éliminée sous forme de CO<sub>2</sub> ou sous forme inchangée (4 %) dans l'air expiré. Le reste est éliminé rapidement dans les urines sous forme de bromures et de métabolites et probablement de S-méthylcystéine (environ 80 % en 2 à 3 jours). Seuls 1 à 2 % du bromure de méthyle absorbé apparaissent dans les selles. La demi-vie des bromures sanguins est de 12 heures.</p> <p>Sa présence dans le lait maternel n'est pas documentée.</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

### Principales données humaines

#### Synthèse des données humaines

Aucune étude réalisée en milieu professionnel ne permet d'évaluer les effets du bromométhane sur la reproduction ou le développement.

### Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole
<p>American Biogenics Corporation, 1986. Two-generation reproduction study in albino rats with methyl bromide- results of both generations (Study No. 4500-1525) (Unpublished final report). In: Methyl bromide. SIDS Initial Assessment Report for 13<sup>th</sup> SIAM (Bern, Switzerland, November 6-9, 2001). Paris : OECD ; 2002 : 219 p.</p> <p>American Biogenics Corporation (1986) Two-generation reproduction study in albino rats with methyl bromide. Results of both generations (Study No. 4500-1525) (Unpublished final report). In: Methyl Bromide. Environmental Health Criteria EHC 166. Genève : WHO ; 1995 : 208 p.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations (exposition en continue)      <i>Doses</i> : 12, 117 et 350 mg/m<sup>3</sup> (3, 30 et 90 ppm)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation      <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5j/sem, pendant 8 mois</p> <p><i>Animal</i> : rat      <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue + lactation</p> <p><i>sexe</i> : femelle, mâle      <i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Substance</i> : bromométhane      <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align: right;"><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Une baisse de poids a été observée chez les mâles de génération F0 exposés à la plus forte dose (90 ppm) dès les premières phases de pré-accouplements jusqu'aux sacrifices. En revanche, les auteurs n'ont pas observé d'effet du traitement sur le poids des animaux F1 (mâles et femelles adultes). Seule une légère baisse de gain pondéral des femelles gestantes de génération F1 a pu être observée au cours des périodes de gestation et de lactation, toujours à la plus forte dose. Aucun autre effet du traitement sur le poids des femelles en gestation n'a été noté.</p> <p>Une baisse marginale de l'indice de fertilité des femelles a été décrite aux deux plus fortes doses à partir de l'observation des portées F2b (2<sup>ème</sup> portée). Le traitement n'a pas eu d'incidence sur la viabilité des petits à la naissance. Seule une baisse non significative de la survie des petits F1b (2<sup>ème</sup> portée) à la fin de la période de lactation est mentionnée par les auteurs dans le groupe exposé à la plus forte dose de 90 ppm. Une baisse de poids de naissance des petits F1a, F2a et F2b (2<sup>ème</sup> portée) a été observée aux deux doses de 30 et 90 ppm. Seul le poids de naissance des petits F1b n'a pas été affecté par le traitement au bromométhane.</p> <p>Aucune anomalie n'a pu être attribuée aux effets du bromométhane.</p> <p>En effet, les examens macroscopiques des animaux parentaux des générations F0 et F1, ou des petits F1b et F2b (choix randomisé) n'ont révélé l'apparition d'aucune lésion liée au traitement. Les auteurs ont néanmoins observé une diminution statistiquement significative du poids du cerveau des mâles et une augmentation du poids relatif du foie dans les deux sexes chez les animaux F0 exposés à la plus forte concentration de 90 ppm de bromométhane. La baisse de poids du cerveau a également été observée chez les animaux F1 (mâles et femelles) toujours exposés à 90 ppm. L'examen des organes des petits de deuxième génération (F2b) a mis en évidence une baisse significative du poids absolu du cerveau, du cœur, des reins et du foie chez les femelles exposées à 90 ppm, et du foie uniquement chez les femelles exposées à 30 ppm. À ces deux concentrations, les auteurs font mention d'une augmentation du poids relatif du cerveau et du foie chez les femelles.</p> <p>Les examens microscopiques n'ont mis en évidence aucun effet du traitement sur les organes de la reproduction, ni aucune lésion sur les différents organes examinés.</p> <p>Les auteurs ont retenu la valeur de DSENO sur la reproduction de 90 ppm, tandis que la DSENO pour la toxicité parentale est de 3 ppm pour les mâles et 30 ppm pour les femelles. La DSENO sur les petits F1 et F2 est de 3 ppm.</p> <p>À noter que la baisse de viabilité des petits F1 (seconde portée uniquement) est considérée par les auteurs de l'étude comme n'étant pas liée au traitement. Cet avis est également partagé dans les synthèses publiées par l'IPCS et l'OECD.</p>

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Sikov, M.R., Cannon, W.C., Carr, D.B., Miller, R.A., Montgomery, L.F., Phelps, D.W. 1981. Teratologic assessment of buthylene oxide, stryene oxide and methyl bromide (Contract-No. 210-78-0025). Cincinnati, Ohio, US Department of Health and Human Services, 84 pp. In: Methyl bromide. SIDS Initial Assessment Report for 13 <sup>th</sup> SIAM (Bern, Switzerland, November 6-9, 2001). Paris : OECD ; 2002 : 219 p.	<i>Étude</i> : fertilité et exposition prénatale (étude non conventionnelle) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 78 et 272 mg/m <sup>3</sup> (20 et 70 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : 7 h/j, 5j/sem, pendant 3 semaines avant accouplement + gestation. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1 à j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Il est indiqué que les femelles ont survécu au traitement et se sont reproduites normalement. Par ailleurs, le traitement est décrit comme n'étant ni embryotoxique, ni tératogène. Une baisse de poids femelles gravides a néanmoins été observée.</p> <p>Une DSENO de 70 ppm a été déterminée à la fois pour les effets sur la reproduction et le développement fœtal. Pour la toxicité maternelle, la DSENO est de 20 ppm.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Morrissey RE, Schwetz BA, Lamb JC 4 <sup>th</sup> , Ross MD et al. - Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 11 (2) : 343-58.	<i>Étude</i> : toxicité subchronique par inhalation (13 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 30, 60 et 120 ppm <i>Modalité de traitement</i> : pas de donnée <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Cet article fait le point sur toutes les études de toxicité subchronique réalisées par le NTP.</p> <p>Les résultats d'une étude réalisée avec le bromométhane mentionnent une baisse de poids des animaux, ainsi qu'une baisse du poids relatif de l'épididyme et une augmentation du poids relatif des testicules. Un éventuel effet-dose n'a pas été précisé (pas de DSENO indiquée).</p> <p>Chez les femelles, le traitement n'a eu aucune incidence sur la durée des cycles œstraux.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Kato N, Morinobu S, Ishizu S - Subacute inhalation experiment for methyl bromide in rats. <i>Ind Health.</i> 1986 ; 24 (2) : 87-103.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (6 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 200, 300 et 400 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 4 h/j pendant 5 jours/sem. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>À la fin du traitement, les auteurs ont observé unilatéralement chez un des rats exposés à 200 ppm, et sur 6 des 10 rats exposés à 400 ppm, une atrophie de l'épithélium séminal, une spermatogenèse incomplète, ainsi que la présence de cellules géantes dans les tubes séminifères. Des spermatozytes nécrotiques se sont accumulés dans le liquide séminal, au niveau des tubes de l'épididyme des testicules atrophés. Les auteurs n'ont pas observé la présence de spermatozoïdes.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Eustis SL, Haber SB, Drew RT, Yang RS - Toxicology and pathology of methyl bromide in F344 rats and B6C3F1 mice following repeated inhalation exposure. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 11 (4) : 594-610.	<i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (6 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 622 mg/m <sup>3</sup> (160 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j pendant 5 jours/sem. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les animaux ont été observés après 3, 10 ou 30 jours d'exposition.</p> <p>Au cours de cet essai, seules les femelles ont été exposées 30 jours avant accouplement. Les mâles n'ont pu être exposés que 14 jours en raison d'un excès de mortalité supérieur à 50 % (conditions définies avant le début de l'étude).</p> <p>Le bromométhane a entraîné une baisse de poids significative chez les mâles et les femelles à partir du 14<sup>ème</sup> jour d'exposition (dernier jour d'exposition pour les mâles uniquement).</p> <p>Chez les mâles, une baisse significative du poids des testicules, ainsi qu'une dégénérescence et une atrophie des tubes séminifères ont été observés chez la plupart des animaux exposés. La dégénérescence des spermatozoïdes et des spermatides, s'est accompagnée par la formation de cellules géantes multinucléées intratubulaires. L'atrophie s'est traduite par une perte variable des composants de l'épithélium séminifère.</p> <p>L'appareil reproducteur des femelles n'a pas été examiné au cours de cette étude.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Morrissey RE, Schwetz BA, Lamb JC 4 <sup>th</sup> , Ross MD et al. - Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 11 (2) : 343-58.	<i>Étude</i> : toxicité subchronique par inhalation (13 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 10, 40 et 120 ppm <i>Modalité de traitement</i> : pas de donnée <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Cet article fait le point sur toutes les études de toxicité subchronique réalisées par le NTP.</p> <p>Les résultats d'une étude réalisée avec le bromométhane mentionnent une baisse de poids des animaux, ainsi que l'augmentation du poids relatif de l'épididyme et des testicules. Une baisse de la densité spermatique et une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux ont également été indiquées. Une baisse de la motilité des spermatozoïdes a également été décrite.</p> <p>Un éventuel effet-dose n'a pas été précisé (pas de DSENO indiquée).</p> <p>Chez les femelles, le traitement n'a eu aucune incidence sur la durée des cycles œstraux.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Eustis SL, Haber SB, Drew RT, Yang RS - Toxicology and pathology of methyl bromide in F344 rats and B6C3F1 mice following repeated inhalation exposure. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 11 (4) : 594-610.	<i>Étude</i> : à doses répétées (6 semaines) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 622 mg/m <sup>3</sup> (160 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j pendant 5 jours/sem. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les animaux ont été observés après 3, 10 ou 30 jours d'exposition.</p> <p>Les souris se sont révélées beaucoup plus sensibles aux effets du traitement que les rats (cf. étude chez le rat). En raison d'un fort taux de mortalité (&gt; à 50 %), les mâles n'ont pu être exposés que 10 jours et les femelles 8 jours.</p> <p>En revanche les lésions des testicules se sont révélées en moyenne moins sévères que chez les rats, mais plus fréquentes.</p> <p>L'appareil reproducteur des femelles n'a pas été examiné au cours de cette étude.</p>	

## Synthèse des données animales

Le bromométhane atteint la fertilité des mâles à fortes concentrations (souris plus sensible que le rat) et semble avoir peu d'effet chez les femelles. L'étude par inhalation réalisée sur deux générations n'a pas mis en évidence d'effet sur la reproduction.

Références bibliographiques	Protocole	
Kaneda ML, Hojo H, Teramoto S, Maita K - Oral teratogenicity studies of methyl bromide in rats and rabbits. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1998 ; 36 (5) : 421-27.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 0, 3, 10 et 30 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	<b>Description des principaux effets observés</b> <p>Les femelles exposées à 30 mg/kg/j ont montré des signes d'une toxicité maternelle (baisse de consommation de nourriture, baisse de gain pondéral). À l'autopsie, ces femelles présentaient plusieurs lésions notamment au niveau du foie.</p> <p>Cependant, le traitement, à toutes les doses testées, n'a eu aucun effet sur le développement des fœtus.</p> <p>Les auteurs ont conclu que le bromométhane n'était pas tératogène et/ou fœtotoxique, y compris en présence d'une toxicité maternelle.</p> <p>La DSENO sur la toxicité maternelle est de 10 mg/kg/j et celle sur le développement de 30 mg/kg/j.</p>	
Peters PWJ, Verhoef A, De Liefde A, Van Velsen FL, Van Soolingen J, De Geus D, Danse LHJ, & Van Logten MJ (1982) [Teratogenicity study of methyl bromide by oral administration.] Bilthoven, National Institute for Public Health and Environmental Protection (RIVM Report No. 618102 002) (in Dutch). In: Methyl Bromide. Environmental Health Criteria EHC 166. Genève : WHO ; 1995 : 208 p.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 0,5 ; 5 ; 25 et 50 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j5-j20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b> <p>Les signes d'une toxicité maternelle (effets non précisés) ont été observés dans les groupes exposés aux deux doses de 25 et 50 mg/kg/j. Une résorption totale de tous les embryons, secondaire selon les auteurs à l'état de santé des mères, a été décrite dans le groupe exposé à 50 mg/kg/j.</p> <p>Le traitement au bromométhane n'a pas eu d'effet sur le squelette ou les organes internes des animaux traités à la dose de 25 mg/kg/j.</p> <p>Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet tératogène, et les effets sur le développement ont été observés uniquement en présence d'une forte toxicité maternelle.</p> <p>La DSENO pour le développement est de 25 mg/kg/j.</p>	
Kaneda ML, Hojo H, Teramoto S, Maita K - Oral teratogenicity studies of methyl bromide in rats and rabbits. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1998 ; 36 (5) : 421-27.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 0, 1, 3 et 10 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	<b>Description des principaux effets observés</b> <p>Des effets comparables à ceux décrits chez le rat ont été observés chez les femelles exposées à 10 mg/kg/j (baisse de consommation de nourriture, baisse de gain pondéral). À l'autopsie, ces femelles présentaient également plusieurs lésions notamment au niveau du foie.</p> <p>Les auteurs n'ont cependant mis en évidence aucun effet toxique sur l'embryon ou le fœtus.</p> <p>Les auteurs ont conclu que le bromométhane n'était pas tératogène et/ou fœtotoxique, y compris en présence d'une toxicité maternelle.</p> <p>La DSENO sur la toxicité maternelle est de 3 mg/kg/j et celle sur le développement de 10 mg/kg/j.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Breslin, W.J., Zablontny, C.L., Bradley, G.J., Nitschke, K.D., Lomax, L.G., 1990a. Methyl bromide inhalation teratology probe study in New Zealand white rabbits. Midland, Michigan, The Dow Chemical Company (Unpublished final report). In: Methyl bromide. SIDS Initial Assessment Report for 13<sup>th</sup> SIAM (Bern, Switzerland, November 6-9, 2001). Paris : OECD ; 2002 : 219 p.</p> <p>Breslin, W.J., Zablontny, C.L., Bradley, G.F., Lomax, L.G., 1990b. Methyl bromide inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. Midland, Michigan, The Dow Chemical Company (Unpublished final report). In: Methyl bromide. SIDS Initial Assessment Report for 13<sup>th</sup> SIAM (Bern, Switzerland, November 6-9, 2001). Paris : OECD ; 2002 : 219 p.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : bromométhane</p>	<p><i>Doses</i> : 78, 156 et 311 mg/m<sup>3</sup> (20, 40 et 80 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7 à j19</p> <p><i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les femelles exposées à la plus forte concentration de 80 ppm ont rapidement présenté des signes de toxicité (baisse de poids, état léthargique, ataxie, position couchée latérale, etc.). Les symptômes neurologiques ont été confirmés à la fin de l'étude par la présence de lésions du cerveau.</p> <p>Dans ce groupe exposé à 80 ppm, les effets sur le développement se sont traduits par une baisse de poids des fœtus, une augmentation de l'incidence d'anomalies (fusion des sternèbres) et de malformations (18/23 fœtus), le plus souvent absence de vésicule biliaire ou du lobe pulmonaire caudal.</p> <p>Aucune toxicité maternelle, embryonnaire ou fœtale n'a été observée parmi les autres groupes exposés au bromométhane.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 40 ppm.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
<p>Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD et al. - Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. <i>Scand J Work Environ Health</i>. 1981 ; 7 (Suppl. 4) : 66-75.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : bromométhane</p>	<p><i>Doses</i> : 78 et 272 mg/m<sup>3</sup> (20 et 70 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 7h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-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>Les auteurs ont rapidement pu observer les effets du bromométhane sur les femelles gravides à la plus forte concentration de 70 ppm. Une perte de gain pondéral est rapidement apparue au cours de la première semaine, suivie de mouvements convulsifs et de difficultés dans le déplacement des animaux. Les premiers cas de mortalité maternelle ont été observés au 9<sup>ème</sup> jour de gestation et l'exposition a du être interrompue au 15<sup>ème</sup> jour en raison de la forte mortalité maternelle (24/25 lapines). Dans le but de préserver la comparaison entre les deux groupes, l'exposition à la plus faible concentration a également été stoppée au 15<sup>ème</sup> jour de gestation.</p> <p>À la concentration de 20 ppm, les auteurs n'ont observé aucune toxicité maternelle, ni effet fœtotoxique ou tératogène. Les effets à fortes doses n'ont pu être évalués en raison de la mortalité maternelle.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 20 ppm.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Breslin WJ, Zablony CL, Bradley GF, & Lomax LG (1990) Methyl bromide inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. Midland, Michigan, The Dow Chemical Company (Unpublished final report). In: Methyl Bromide. Environmental Health Criteria EHC 166. Genève : WHO ; 1995 : 208 p.	<i>Étude</i> : développement prénatal (étude préliminaire) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Animal</i> : lapine <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : bromométhane	<i>Doses</i> : 39, 117, 195, 272 et 545 mg/m <sup>3</sup> (10, 30, 70 et 140 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : 6h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : non précisée <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	Description des principaux effets observés	
<p>Les auteurs ont été obligés d'interrompre l'exposition à la plus forte dose, en raison de la forte toxicité maternelle. Les femelles ont été euthanasiées avant la fin de l'étude.</p> <p>Aucune toxicité embryonnaire n'a été décrite à aucune des concentrations testées dans l'étude.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 70 ppm.</p>		

### Synthèse des données animales

Les effets embryonnaires et fœtaux sont uniquement observés à des doses supérieures à 70 ppm entraînant une forte toxicité maternelle (rat et lapin). Le bromométhane est malformatif à des doses toxiques pour les mères.

### Autres données pertinentes

Le bromométhane est mutagène *in vitro* et *in vivo*. Le test de dominance létale est négatif chez le rat (McGregor DB (1981) Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds, Report No. 32 - Individual compound report: methyl bromide. Cincinnati, Ohio, National Institute of Occupational Safety and Health, 190 pp (PB83-130211). In: Methyl Bromide. Environmental Health Criteria EHC 166. Genève : WHO ; 1995 : 208 p.).

- Les effets sur la reproduction et le développement n'ont pas été étudiés chez l'homme.
- Chez l'animal, le bromométhane n'a pas d'incidence sur les performances de la reproduction de rats sur deux générations. Par ailleurs, des effets sur les organes sexuels mâles ont été observés, susceptibles d'induire des effets sur la fertilité. Les effets sur la descendance se limitent à une baisse de poids des petits. Le bromométhane n'a pas d'incidence sur la taille des portées, sur le rapport des sexes, sur la survie au cours de la période de lactation, ainsi que sur l'apparition d'anomalies macroscopiques.
- Le bromométhane n'a pas d'effet sur le développement chez l'animal aux doses non toxiques pour les mères (jusqu'à 70 ppm chez le rat et le lapin). Des malformations sur le fœtus ont été observées chez le lapin en présence d'une toxicité maternelle.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

L'effet du bromométhane sur la fertilité masculine a été testé selon des études adéquates de bonne qualité chez le rongeur. Des signaux d'alerte ont été détectés (baisse du poids de l'épididyme, troubles de la spermatogénèse).

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme chez l'homme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la DSENO sur la reproduction/100, en absence de VTR fertilité publiée, soit  $70 \text{ ppm}/100 = 0,7 \text{ ppm}$  ( $2,7 \text{ mg}/\text{m}^3$ ). Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Concernant l'impact sur la fertilité féminine, le bromométhane a été testé dans des études adéquates et de bonne qualité. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

### Exposition durant la grossesse

Le bromométhane a été étudié dans des études de qualité chez les rongeurs et chez le lapin. Les effets embryonnaires, à type d'anomalies et malformations mineures chez le lapin, petit poids de naissance chez le rat, sont généralement observés à des doses entraînant une forte toxicité maternelle.

Le bromométhane est génotoxique (classée en catégorie 3 par l'Union européenne). Or, l'effet génotoxique est un effet sans seuil. L'exposition au bromométhane doit donc être évitée durant la grossesse. Si malgré tout, une exposition se produisait durant la grossesse, 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

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.

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) Bromométhane (2008, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b>	Aucun
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
<b>IUCLID</b>	19/02/2000
<b>Etiquetage</b>	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>	
<b>ATSDR</b>	1992
<b>EPA / OPPT</b>	Aucun
<b>IRSST</b>	Aucun
<b>Arbete och Hälsa</b>	Aucun
<b>TOXNET</b>	
HSDB	24/06/2005
CCRIS	04/05/2006
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>INCHEM</b>	
ICSC	04/1994
EHC	1995
CICADS	Aucun
HSG	1994
PIM	1996
SIDS	2001
<b>NIOSH</b>	
HEALTH GUIDELINES	Aucun
POCKET GUIDE	09/2005
RTECS (par pocket guide)	02/2008
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	Aucun
Frazier et Hage	1998
<b>Ouvrages de toxicologie</b>	
Patty's toxicology	2001
Lauwerys	Aucun
SAX'S	2004

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.