

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 190

### Carbétamide

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

	Données humaines	Données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
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 : tératogène (malformations cardiovasculaires et malformations complexes associant élongation du tubercule génital, imperforation de l'anus, queue vestigiale/absente), retards d'ossification, variations des tissus mous, en présence d'une toxicité maternelle (rat) ; pertes post-implantatoires, variations squelettiques et retard d'ossification en présence d'une faible ou absence de toxicité maternelle selon les effets (lapin)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard de croissance, baisse de croissance pondérale, retard d'ossification (rat, lapin)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale en présence d'une faible toxicité maternelle (rat)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

#### Formule

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

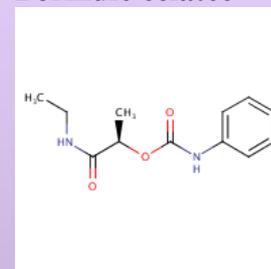
#### Numéro CAS

16118-49-3

#### Famille chimique

Amides

#### Formule éclatée



#### Synonymes

(R)-1-(éthylcarbamoyl)éthylcarbanilate

#### Names / Synonyms

Carbetamide

#### FT INRS

N°303

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

#### Biotox

Pas de fiche

#### Glossaire

#### Légende

Pas d'effet

Pas d'évaluation possible

Preuves limitées d'un effet

Preuves suffisantes d'un effet

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Cancérogène</b>	UE : en cours d'évaluation (voir rubrique Commentaires) IARC : non évaluée
<b>Classification Mutagène</b>	UE : en cours d'évaluation (voir rubrique Commentaires)
<b>Classification Reproduction</b>	UE : en cours d'évaluation (voir rubrique Commentaires)
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP 8h : -

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>  Carbétamide. Fiche toxicologique FT 303. INRS, 2014 ( <a href="http://www.inrs.fr/fichetox">www.inrs.fr/fichetox</a> ).	<b>Forme :</b> cristaux incolores
	<b>Solubilité :</b> matière active peu soluble dans l'eau (environ 3,67 g/L à 25°C), soluble dans la plupart des solvants organiques et insolubles dans les solvants aliphatiques.
	<b>Volatilité :</b> non volatil (tension de vapeur : $6,2 \cdot 10^{-7}$ Pa 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 : 236,27</li> <li>• pKa : 3,14 à 20°C</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 1,75</math> à 20°C – pH 7</li> </ul>
	<b>Autre :</b> -
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 9,66 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>  Carbétamide. Fiche toxicologique FT 303. INRS, 2014 ( <a href="http://www.inrs.fr/fichetox">www.inrs.fr/fichetox</a> ).	<b>Voies d'exposition :</b> cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de poussières.
	<b>Métabolisme :</b> aucune donnée n'est disponible chez l'Homme. Chez l'animal, le carbétamide est rapidement et largement absorbé par voie orale. Les autres voies d'absorption ne sont pas documentées. Après absorption par voie orale (unique ou répétée) chez le rat, il se distribue faiblement dans l'organisme, le foie présentant les concentrations les plus élevées (0,22 % et 0,63 % de la radioactivité totale 4 jours et 21 jours après l'administration, respectivement). Après une administration par voie orale chez le rat, il est largement métabolisé ; son élimination se fait majoritairement par voie urinaire (81 % dans les premières 24 heures) équitablement sous la forme inchangée ou de métabolites (principalement sous forme de N-(4-hydroxyphényl)-1-(1-éthylcarbamoyl)-éthyl-carbamate et le 3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione. L'élimination <i>via</i> les fèces ne dépasse pas 12 %. Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.
<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

Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude</i> : - <span style="float: right;"><i>Choix de l'effet analysé</i> : -</span> <i>Population</i> : - <span style="float: right;"><i>Puissance</i> : -</span> <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <span style="float: right;"><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -</span> <i>Mesure des expositions</i> : -
	<b>Résultats</b>
	-
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

### Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole																												
Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labeling at Community level of Carbetamide (ISO). CLH Report. ECHA, 2015 ( <a href="https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/9791/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=240-286-6&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true">https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/9791/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=240-286-6&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true</a> ).	<i>Étude</i> : - <span style="float: right;"><i>Doses</i> : -</span> <i>Voie d'exposition</i> : - <span style="float: right;"><i>Modalité de traitement</i> : -</span> <i>Animal</i> : - <span style="float: right;"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</span> <i>Sexe</i> : - <span style="float: right;"><i>BPL</i> : -</span> <i>Substance</i> : - <span style="float: right;"><i>Méthode OCDE</i> : -</span> <span style="float: right;"><i>Cotation Klimisch</i> : -</span>																												
	<b>Description des principaux effets observés</b>																												
	<b>Effets du carbétamide sur la fonction sexuelle et la fertilité :</b>  Une étude sur 2 générations BPL, mais non conforme aux lignes directrices de l'OCDE, a été réalisée chez le rat (Tesh et al., 1987). Des rats CD ont reçu des doses de 1 000, 3 000 ou 7 500 ppm de carbétamide dans l'alimentation, correspondant à des doses moyennes de : <table border="1" style="margin: 10px auto; width: 80%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">mâles</th> <th colspan="3">femelles</th> </tr> <tr> <th>Conc. (ppm)</th> <th>1 000</th> <th>3 000</th> <th>7 500</th> <th>1 000</th> <th>3 000</th> <th>7 500</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F0 (mg/kg/j)</td> <td>65</td> <td>194</td> <td>506</td> <td>74</td> <td>221</td> <td>570</td> </tr> <tr> <td>F1 (mg/kg/j)</td> <td>82</td> <td>253</td> <td>676</td> <td>91</td> <td>284</td> <td>749</td> </tr> </tbody> </table>		mâles			femelles			Conc. (ppm)	1 000	3 000	7 500	1 000	3 000	7 500	F0 (mg/kg/j)	65	194	506	74	221	570	F1 (mg/kg/j)	82	253	676	91	284	749
	mâles			femelles																									
Conc. (ppm)	1 000	3 000	7 500	1 000	3 000	7 500																							
F0 (mg/kg/j)	65	194	506	74	221	570																							
F1 (mg/kg/j)	82	253	676	91	284	749																							
	La mortalité observée n'a pas été associée au traitement. Une baisse du poids corporel (20 à 23 % F0 et 11 à 12 % F1) a été observée respectivement chez les mâles et les femelles à la dose de 7 500 ppm par comparaison aux témoins, corrélée à une faible baisse de consommation alimentaire (6 %). Une augmentation du poids relatif du foie a été observée chez les mâles F0 et F1 (17 à 22 %) traités à la plus forte dose, ainsi que chez les femelles (7 à 27 %) traitées à toutes les doses en comparaison avec les témoins. Les changements de poids ont été associés à une hypertrophie centrolobulaire hépatique uniquement chez les mâles et les femelles des groupes exposés à 3 000 et 7 500 ppm, mais aucune autre anomalie n'a été détectée. Le traitement n'a pas eu d'effet sur les cycles œstraux, l'intervalle pré-coïtal, le taux de conception, les indices de fertilité et de gestation et il n'y a eu aucun cas de dystocie. La durée de la gestation n'a pas été modifiée par le traitement dans tous les groupes F0, mais a été sensiblement augmentée dans les groupes F1 (3 000 et 7 500) pour la première portée et dans le groupe F1 (3 000 ppm) pour la seconde																												

	<p>portée, sans conséquence sur la taille des portées, la viabilité des fœtus ou le poids de naissance.</p> <p>Le sex-ratio, la taille des portées, le nombre de petits vivants à la naissance ou le poids de naissance des petits n'ont pas été altérés par le traitement aussi bien dans la génération F1 que F2. Le traitement n'a pas eu d'effet sur la taille des portées et la viabilité des petits jusqu'à 4 jours après la naissance. Jusqu'au sevrage, la croissance pondérale a été ralentie dans toutes les portées des groupes exposés à la plus forte dose (jusqu'à -16 %) par comparaison aux témoins. Les examens du squelette réalisés à l'autopsie de toutes les portées n'ont mis en évidence aucune anomalie liée au traitement.</p> <p>Une augmentation du poids relatif du foie a été observée chez les petits mâles et femelles de la seconde portée de la génération F2 traités aux doses de 3 000 et 7 500 ppm, qui pourrait être associée à une hypertrophie centrolobulaire des hépatocytes chez les mâles et les femelles du groupe exposé à 7 500 ppm.</p> <p>En conclusion, aucun NOAEL n'a pu être déterminé pour la toxicité parentale. Un LOAEL de 1 000 ppm a été retenu pour la toxicité parentale, en raison des effets mineurs observés à la plus faible dose et non associés à des lésions histologiques du foie.</p> <p>L'état membre rapporteur du dossier a conclu que le carbétamide n'avait pas d'effet sur les paramètres de la reproduction et que le carbétamide ne devait pas être classé vis-à-vis des effets sur la fonction sexuelle et la fertilité.</p>
--	--

### Synthèse des données animales (fertilité)

Le carbétamide est sans effet sur la fertilité des mâles et des femelles chez le rat à la dose maximale testée de 7 500 ppm (506 mg/kg/j pour les mâles et 570 mg/kg/j pour les femelles).

Références bibliographiques	Protocole
Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labeling at Community level of Carbetamide (ISO). CLH Report. ECHA, 2015 ( <a href="https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/9791/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=240-286-6&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true">https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/9791/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=240-286-6&amp;viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true</a> ).	<p><i>Étude</i> : -</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : -</p> <p><i>Substance</i> : -</p> <p><i>Doses</i> :</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : -</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : -</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : -</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p><b>Effets du carbétamide sur le développement :</b></p> <p>Dans l'étude sur 2 générations citée précédemment, le NOAEL pour la toxicité de la reproduction (développement) est de 3 000 ppm (194 mg/kg/j pour les mâles et 221 mg/kg/j pour les femelles), alors que le LOAEL de 7 500 ppm (506 mg/kg/j pour les mâles et 570 mg/kg/j pour les femelles) a été retenu en raison de la baisse de croissance pondérale de la progéniture observée sur toutes les portées des groupes exposés à la plus forte dose, et l'augmentation du poids du foie associée à une hypertrophie centrolobulaire des hépatocytes chez les petits de la seconde portée de la génération F2 exposés à la plus forte dose.</p> <p>Une étude de tératologie sur le carbétamide a été réalisée chez le rat sous BPL, mais non conforme aux lignes directrices de l'OCDE (Tesh et al., 1985). Des rats CD ont reçu des doses de 150, 450 ou 1 000 mg/kg/j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation. Aucune mortalité n'a été rapportée au cours de l'étude et les effets cliniques se sont occasionnellement limités à une salivation excessive des femelles traitées à la plus forte dose de 1 000 mg/kg/j. Une plus faible croissance pondérale a été observée dans ce groupe. L'autopsie n'a révélé aucun effet consécutif au traitement.</p> <p>Les portées n'ont présenté aucun effet relatif au traitement par rapport au taux de gestation (100% des femelles), au nombre d'implantations, au nombre de fœtus vivants et morts, aux pertes pré- et post-implantatoires et au poids moyen des placentas. Le poids moyen des fœtus a nettement diminué lorsque les femelles ont été traitées à 1 000 mg/kg/j (-18% par rapport aux témoins).</p> <p>Les fœtus du groupe traité à 1 000 mg/kg/j ont présenté une plus forte incidence de signes caractéristiques d'une immaturité (dilatation des ventricules cérébraux, espaces entre les parois du corps et les organes, hémorragies sous-cutanées et retards d'ossification des os du crâne, des sternèbres, des vertèbres, du métacarpe, du métatarse et des os pubiens), qui peuvent être interprétés comme étant des signes de toxicité. Il a également été rapporté une forte incidence de fœtus présentant des glandes thyroïdes sombres, quelques malformations cardiaques ou artérielles (aucune valeur historique disponible), des élongations du tubercule génital, des imperforations de l'anus et des queues vestigiales ou absentes. Les lésions du squelette comprenaient également la fusion des sternèbres, des côtes et des vertèbres présacrées surnuméraires et une asymétrie du bassin.</p> <p>Des observations à la dose intermédiaire ont été considérées comme étant représentatives d'un effet</p>

marginal néfaste sur le fœtus en réponse au carbétamide. A la dose intermédiaire, 1 des 88 fœtus (1,11 %) a montré une coloration foncée de la thyroïde. Dans le groupe exposé à la plus forte dose, 15 des 86 fœtus (17,4 %) présentaient cet effet. Selon les auteurs du dossier, les auteurs de l'étude ont fait valoir que cet effet était marginal dans la mesure où il était sans effet sur le développement final et la fonction de la thyroïde et que cet effet ne s'était pas reproduit dans l'étude sur 2 générations réalisée dans le même laboratoire et sur la même souche de rat.

En conclusion, selon les auteurs du rapport, le NOAEL pour la toxicité maternelle et le développement est de 450 mg/kg/j, alors que le LOAEL pour la toxicité maternelle et le développement est de 1 000 mg/kg/j basé sur la baisse de croissance pondérale des mères et des fœtus, et l'immaturation fœtale (retards d'ossification, variations des tissus mous, malformations complexes associant élongation du tubercule génital, imperforation de l'anus, queue vestigiale/absente et malformations cardiovasculaires). L'état membre rapporteur du dossier a conclu que le carbétamide est clairement tératogène chez le rat à la dose toxique pour les mères de 1 000 mg/kg/j.

Une étude de tératologie sur le carbétamide a été réalisée chez le lapin sous BPL, mais non conforme aux lignes directrices de l'OCDE (Tesh et al., 1986). Les lapines New Zealand Blanc (NZW) ont reçu 5, 40 ou 320 mg/kg/j de carbétamide du 6<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation. Aucune mortalité n'a été rapportée au cours de l'étude et les effets cliniques se sont limités à des pertes d'équilibre, de l'inactivité et une fréquence respiratoire accélérée chez les femelles traitées à la plus forte dose de 320 mg/kg/j. L'autopsie n'a révélé aucun effet consécutif au traitement en dehors d'une structure lobulaire accentuée du foie.

Deux des femelles du groupe exposé à la plus forte dose (320 mg/kg/j) ont avorté, sans que l'autopsie ne révèle de causes précises. Ce même groupe a permis d'observer une augmentation de l'incidence des pertes post-implantatoires (presque 4 fois supérieure à la valeur du groupe témoin). Les autres paramètres sur les portées n'ont pas été altérés par le traitement, à l'exception d'une diminution de la taille des portées dans le groupe exposé à la plus forte dose (-26 % par rapport au témoins), mais comprise dans l'intervalle des valeurs des témoins historiques.

Une augmentation de l'incidence des variations squelettiques a été observée sur les fœtus des femelles traitées à la plus forte dose : des signes d'immaturation (ossification incomplète des vertèbres et des os longs), ainsi que des côtes et vertèbres présacrées surnuméraires ont été enregistrés.

L'occurrence d'apparition d'une 13<sup>ème</sup> paire de côtes chez les fœtus dont les mères ont été traitées à 40 mg/kg/j était de 40,9 % et de 27,9 % dans le groupe d'animaux témoins, et 27,7 % à 5 mg/kg/j (mais compris dans l'intervalle des valeurs des témoins historiques). Elle a atteint 86,3 % à la plus forte dose. Ainsi, l'incidence d'apparition de la 13<sup>ème</sup> paire de côtes à 40 mg/kg/j se trouve être légèrement supérieure à la valeur d'occurrence spontanée (35,9%), mais se situe nettement au-dessus à 320 mg/kg/j. De plus, il existe clairement une relation dose-effet.

L'incidence de l'ossification incomplète des vertèbres cervicales à la plus forte dose se situe au-dessus de l'intervalle des témoins historiques, bien qu'une faible toxicité maternelle soit observée à ce niveau de dose. A la dose de 40 mg/kg/j, une ossification incomplète des vertèbres cervicales a été observée. Cet effet peut être considéré comme révélateur d'un effet néfaste sur le fœtus en réponse au carbétamide.

En conclusion, selon l'état membre rapporteur du dossier, le NOAEL pour la toxicité maternelle est de 40 mg/kg/j et le NOAEL pour la toxicité sur le développement est de 5 mg/kg/j dans la mesure où une toxicité embryonnaire a été observée à 40 et 320 mg/kg/j. L'état membre rapporteur du dossier a proposé un classement du carbétamide relatif à sa toxicité sur le développement dans la catégorie Repr.2 (H361d : susceptible de nuire au fœtus)).

#### Synthèse des données animales (développement)

Le carbétamide est embryolétal (lapin) et fœtotoxique (rat, lapin) ; il est tératogène en présence d'une faible ou en l'absence de toxicité maternelle selon les effets (rat, lapin) (NOAEL développement de 5 mg/kg/j).

#### Autres données pertinentes

Les résultats de tests *in vitro* ou *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène du carbétamide sur cellules germinales. Aucune classification n'a été requise par l'état membre rapporteur du dossier d'évaluation des risques, pour cette classe de danger (Committee for Risk Assessment RAC, 12 March 2015).

- Chez l'Homme, les effets du carbétamide sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Les effets du carbétamide sur la fertilité ont été examinés à partir d'une étude sur 2 générations réalisée par voie orale chez le rat. Malgré les effets toxiques observés sur les générations parentales, les capacités et fonctions de reproduction n'ont pas été affectées par le traitement. Aucune classification sur la fertilité n'a été requise par les auteurs du rapport d'évaluation des risques. Cette conclusion a été approuvée par l'ECHA, instance en charge de l'harmonisation de la classification des substances au niveau européen.
- Les effets du carbétamide sur le développement ont été évalués à partir des résultats de 2 études de tératogénèse, réalisées l'une chez le rat, et l'autre chez le lapin (Tesh et al., 1985, 1986). Chez le rat, des effets fœtotoxiques (diminution du poids des fœtus, retards d'ossification) et tératogènes (malformations cardiovasculaires, de la queue, etc.) ont été observés en présence d'une faible toxicité maternelle (diminution du gain de poids). Un NOAEL de 450 mg/kg/j a été déterminé à la fois pour la toxicité maternelle, embryonnaire et fœtale, ainsi que pour les effets tératogènes.  
Chez le lapin, des effets embryolétaux (pertes post-implantatoires) et fœtotoxiques (variations squelettiques) sont observés à la dose de 320 mg/kg/j en présence d'une toxicité maternelle ; une ossification incomplète des vertèbres cervicales est observée à la dose intermédiaire de 40 mg/kg/j (NOAEL de 5 mg/kg/j) en absence de toxicité maternelle (NOAEL parentale de 40 mg/kg/j).

La France a initialement proposé de classer le carbétamide dans la catégorie 2 des substances suspectées toxiques pour la reproduction humaine (H361d). Suite à des discussions au sein de l'ECHA, une nouvelle proposition de classement dans la catégorie 1B (H360D) a été entérinée (Committee for Risk Assessment RAC, Opinion : proposing harmonised classification and labelling at EU level of : Carbetamide (Iso), 12 March 2015). L'argumentation ayant conduit à cette classification repose sur les points suivants :

- Les études animales ont clairement mis en évidence des effets néfastes et sévères sur le développement, tels que des anomalies des viscères et du squelette, ou des effets cardiovasculaires. Les effets tératogènes ont été observés dans deux espèces animales.
- La toxicité maternelle n'est pas suffisamment importante pour envisager un lien avec les effets sur le développement, spécialement chez le rat où la baisse de croissance pondérale a été observée après l'administration de carbétamide et ne peut être que partiellement liée à la diminution du poids des fœtus.
- L'incidence des pertes post-implantatoires a été 4 fois supérieure à celle des témoins chez le lapin et ne peut se justifier uniquement sur la base d'une toxicité maternelle modérée.
- Il n'existe pas d'information sur le mécanisme qui puisse permettre de conclure que les effets observés chez l'animal ne sont pas pertinents pour l'Homme.
- Les critères de la réglementation CLP ne mentionnent pas de valeur limite d'exposition pour la classification et donc, le fait que l'effet critique apparaisse chez le rat à la dose de 1 000 mg/kg/j ne constitue pas un obstacle à sa classification.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le carbétamide a été testé selon une étude sur deux générations de qualité où aucun signal d'alerte n'a été détecté. En cas de difficulté à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner cette matière active.

### Exposition durant la grossesse

Le carbétamide a été testé dans deux études de bonne qualité, l'une chez le rat, l'autre chez le lapin ; des signaux d'alerte considérés comme significatifs par le RAC (Committee for Risk Assessment) ont été détectés dans les deux espèces.

Du fait de l'avis du RAC en faveur d'une classification du carbétamide dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes déclarées à des postes exposant à cette substance. Il est donc nécessaire de substituer cette matière active ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

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

Du fait de l'avis du RAC en faveur d'une classification du carbétamide dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Si une exposition devait se produire, la présence du carbétamide dans le lait ne pouvant être exclue ( $\log K_{ow} = 1,75$ ), une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition..

Ce produit devrait être prochainement classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées toxiques pour la reproduction humaine). Il devrait donc être concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation précise notamment 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 chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement (art. D. 4152-10 du Code du travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.