

FICHE DEMETER

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

N° DEM 047

Éthanol

Formule

C₂H₆O

Numéro CAS

64-17-5

Famille chimique

Alcools aliphatiques

Formule éclatée



Synonymes

Alcool éthylique

Names / Synonyms

Ethanol,
Ethyl alcohol

FT INRS

N° 48

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

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	Atrophie testiculaire, gynécomastie, altérations des hormones sexuelles	Atteinte la spermatogenèse, altération des hormones sexuelles
Fertilité femme	Baisse de la fertilité, dysménorrhée	Atteinte de la fonction ovarienne, altération des hormones sexuelles
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Anomalies du faciès et du squelette, malformation cardiaque, atteinte du système nerveux central	Embryotoxicité : embryolétale et tératogène (malformations cardiovasculaires et squelettiques, fentes palatines, anomalies du développement crano-facial et exencéphalies)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : retard de croissance	Fœtotoxicité : résorptions fœtales, retard de croissance intra-utérine
	Effet sur le développement post-natal : retard de croissance, baisse des facultés cognitives	Effet sur le développement post-natal : faible poids néonatal, retard de croissance, perte de certaines facultés psychomotrices, hyperactivité, etc.
Allaitement ou exposition post-natale	Retard du développement moteur, altération du cycle du sommeil	Baisse de croissance pondérale, trouble du comportement

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé (examiné septembre 1997 ; proposition initiale cat. 3 (R40) parmi les substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante). IARC : groupe I, l'agent est cancérogène pour l'homme (Boissons alcoolisées) (1998). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé [proposition initiale d'une classification cat. 1 : substance connue pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant)].
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 1 000 ppm (1 900 mg/m ³) (valeur française) (correspond à 1/3 de verre d'alcool).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore hygroscopique, d'odeur plutôt agréable.
	Solubilité : totalement miscible avec l'eau et la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (tension de vapeur : 5,8 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur détectable par l'homme à partir de 84 ppm.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 1,88 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : rapidement absorbé par voie digestive ou par inhalation, mais très peu par voie cutanée. L'éthanol est très rapidement métabolisé dans le foie en aldéhyde acétique sous l'action de l'alcool-déshydrogénase, puis en acide acétique, et enfin en CO ₂ et en eau. En dehors de ce processus de détoxification, une faible partie de l'éthanol absorbé (5 à 10 %) est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré dans les urines et la sueur. La vitesse de métabolisation peu varier largement d'un individu à l'autre. L'éthanol franchit la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel.
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

Ethanol. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 2006 (non publié).

Données du rapport des Pays-Bas relatif à la classification de l'éthanol par l'Union européenne, 2000 (actualisé en 2006)

Études sur la fertilité : Effets observés chez l'homme

Chopra et al. (1973) ont étudié 13 patients masculins, âgés de 35 à 59 ans et présentant les signes cliniques typiques d'une cirrhose hépatique chronique consécutive à l'abus répété d'alcool. Une gynécomastie a été observée chez 6 des patients, alors qu'une atrophie testiculaire était visible sur 10 des 12 patients. La palpation des testicules n'a pas pu être réalisée chez un patient présentant une ascite massive et un œdème du scrotum. Le taux sérique d'œstradiol-17β était plus élevé chez 8 des 13 patients, et le taux de LH proche de la normale chez 7 d'entre eux.

Galvão-Teles et al. (1973) ont étudié 25 hommes souffrant d'une affection hépatique chronique, 8 étant des alcooliques chroniques. Le taux plasmatique de l'hormone 17β-hydroxy-androgène était significativement plus faible chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique par comparaison au groupe témoin ; cette diminution est d'autant plus importante que les patients sont atteints d'une cirrhose. La LH sérique était plus élevée chez les patients atteints d'une pathologie hépatique. Une baisse de la libido, une gynécomastie et une atrophie des testicules ont été respectivement observées chez 5, 4 et 4 des 8 patients alcooliques. Ces signes cliniques sont plus fréquemment retrouvés chez les hommes atteints de cirrhose chronique ; selon les auteurs, cet effet pourrait être consécutif à la forte diminution du niveau de base des androgènes plasmatiques. Dans cette étude, l'appariement des témoins, effectué avec des hommes jeunes normaux, n'a pas tenu compte de l'âge.

Kent et al. (1973) ont étudié 22 hommes, de 39 à 67 ans, ayant des antécédents d'alcoolisme chronique et une insuffisance hépatique. Les taux sériques d'œstradiol, de FSH et de LH ont été dosés. Seuls les taux de testostérone étaient significativement différents de ceux obtenus chez les sujets témoins. Une atrophie mono ou bilatérale des testicules a été observée chez 8 patients. Une perte de la libido a été diagnostiquée chez 15 patients.

Van Thiel et al. (1978) ont étudié les effets de l'abus d'alcool sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en comparant 22 hommes alcooliques chroniques de 21 à 64 ans à 14 hommes sains non alcooliques de 18 à 35 ans. Gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance et baisse de la libido ont été retrouvées respectivement chez 11, 12, 16 et 17 hommes du groupe des alcooliques. Les taux de FSH, LH et TSH étaient augmentés dans le groupe des hommes alcooliques, alors que les concentrations de testostérone, de triiodothyronine et de thyroxine étaient diminuées par comparaison aux hommes du groupe témoin.

Pajarinen et al. (1994) ont étudié les effets de l'alcool sur la spermatogenèse dans une étude prospective portant sur les autopsies de 32 témoins âgés de 55 à 61 ans et de 44 grands buveurs âgés de 50 à 55 ans ; les utilisateurs de tranquillisants et de diurétiques ont été exclus de l'étude. Les crises cardiaques, infections respiratoires et autres maladies ont été les premières causes de la mort. L'arrêt de la spermatogenèse a respectivement été retrouvé chez 19 % des témoins et 52 % des buveurs. Parmi le groupe des hommes alcooliques, seuls 5 avaient le syndrome de Del Castillo-Trabucco de la Balze (*Atrophie testiculaire avec absence de cellules germinatives et azoospermie*). Les hommes alcooliques avaient en moyenne un poids des testicules légèrement inférieur à celui des hommes du groupe témoin.

La spermatogenèse et la morphologie des testicules ont été évaluées sur 195 hommes ; les hommes ont été répartis en fonction de leur consommation en alcool dans un groupe témoin (< à 10 g d'alcool par jour, n = 48) et 4 groupes de consommateurs (groupe I : 10 à 40 g d'alcool par jour, n = 42 ; groupe II : 40 à 80 g d'alcool par jour, n = 31 ; groupe III : 80 à 160 g d'alcool par jour, n = 35 et le groupe IV : > à 160 g d'alcool par jour, n = 39). Il existait une petite différence d'âge selon les groupes ; les hommes du groupe témoin étaient âgés de 55 à 60 ans, alors que ceux du groupe IV étaient plus jeunes (de 48 à 54 ans). Un arrêt partiel de la spermatogenèse a été observé chez 33 % des témoins, et 36, 42, 54 et 64 % respectivement dans les groupes d'hommes de I à IV. Le syndrome de Del Castillo-Trabucco de la Balze a été détecté chez 1 des hommes du groupe II, ainsi que 3 cas dans les groupes III et IV. Dans les deux groupes les plus consommateurs d'alcool, une baisse de poids des testicules a été observée (Pajarinen et al., 1996).

Villalta et al. (1997) ont étudié les effets de l'éthanol chez 38 alcooliques chroniques sans pathologie hépatique chronique (consommation journalière d'alcool estimée à environ 200 g), par comparaison à un groupe témoin apparié de 19 sujets. Une augmentation significative de LH et de FSH, de même que la baisse du taux libre d'androgène ont été observées dans le groupe de sujets alcooliques. Les examens ont révélé une baisse de la numération et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation des anomalies morphologiques chez les individus alcooliques par comparaison au groupe des témoins.

Effets observés chez la femme

Wilsnack a décrit dans une enquête portant sur 2 552 femmes, une augmentation de dysménorrhée, de règles abondantes et de douleurs prémenstruelles, en même temps que l'augmentation du nombre de boissons alcoolisées par jour (Wilsnack et al., 1984). Becker et al. (1989) ont comparé les cycles menstruels, les désordres gynécologiques et l'infertilité d'un groupe de 51 femmes alcooliques avec 51 femmes du groupe témoin. Les auteurs ont trouvé que les femmes alcooliques étaient plus souvent sujettes à des désordres menstruels et à un risque accru d'interventions gynécologiques, alors que leur fertilité ne semblait pas réduite.

Grodstein et al. (1994) ont interrogé 1 050 femmes considérées comme cliniquement stériles et 3 833 femmes ayant récemment accouché : les auteurs ont pu observer une augmentation de la stérilité chez les femmes consommatrices d'alcool consécutive à un dérèglement de l'ovulation ou à la présence d'endométriase.

En 1997, l'équipe d'Olsen met en évidence un lien entre une consommation élevée (mais pas modérée) et une réduction de la fertilité (Olsen et al., 1997). Dans une étude danoise publiée en 1998, Jensen évalue les effets de la consommation d'alcool sur la probabilité de conception chez 430 couples. Après prise en compte des facteurs de confusion, il observe une diminution de la probabilité de conception en fonction de la quantité d'alcool consommée de 0,61 pour les femmes buvant entre 1 et 5 verres par semaine à 0,34 pour celles consommant plus de 10 verres. L'auteur conclut qu'il existe une relation entre la prise d'alcool même inférieure à 5 verres par semaine et une diminution de la fécondabilité.

Hakim et al. (1998) en 1998 aboutit à une conclusion similaire en mettant en évidence une diminution de la fertilité chez des femmes (exerçant une activité professionnelle) déjà à des doses hebdomadaires d'alcool de 1 à 12 g.

Il faut cependant noter que plusieurs études n'ont pas révélé cet effet pour une consommation modérée (Curtis et al., 1997 ; Florack et al., 1994 ; Parazzini et al., 1999 ; Zaadstra et al., 1994).

Remarque

Les altérations sexuelles induites par l'alcool ont initialement été attribuées aux lésions hépatiques. Cependant, d'autres études ont depuis été réalisées et il est aujourd'hui évident que l'alcool est lui-même directement responsable des effets observés sur la stérilité. L'alcool peut entraîner une altération testiculaire en absence de toute pathologie hépatique.

L'éthanol consommé sous forme de boissons provoque une altération de la fertilité masculine, comme en témoigne l'atrophie testiculaire, la diminution de la libido et des taux de testostérone ainsi que l'augmentation des œstrogènes. De plus la fertilité des femmes est modifiée du fait d'anomalie du cycle menstruel. Ces effets surviennent à des doses élevées qui ne sont pas concevables du seul fait de l'exposition professionnelle.

Toutefois, il faut noter que deux études épidémiologiques ont mis en évidence un effet sur la fertilité féminine à des doses quotidiennes relativement faibles : 5 verres d'alcool par semaine pour l'une et 1 à 12 g d'alcool par semaine pour l'autre.

Toxicité sur le développement

Les femmes ayant une dépendance à l'alcool sont connues pour donner naissance à des enfants porteurs de multiples anomalies, décrites sous le terme du syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF). Le SAF se manifeste par un ensemble de signes cliniques incluant une diminution de la croissance prénatale et postnatale, des anomalies morphologiques qui se traduisent par un faciès caractéristique, des anomalies du squelette, des malformations cardiaques, et une atteinte du système nerveux central qui se manifeste par des déficiences cognitives.

Le SAF se rencontre chez les enfants dont les mères sont clairement identifiées comme étant des consommatrices régulières d'alcool. Dans certaines études, la prévalence du SAF peut atteindre 26 % chez les mères alcooliques, alors que d'autres mentionnent une prévalence seulement de 2 %. Dans une analyse très complète, Meyer (1986) a décrit la tératologie du comportement liée à l'alcool et a conclu qu'il existe des preuves évidentes pour considérer l'alcool comme ayant des effets tératogènes comportementaux aussi bien dans l'espèce humaine qu'animale. Plus récemment, les équipes de Jacobson et Streissguth ont décrit les effets neurocomportementaux de l'exposition prénatale à l'alcool (Jacobson et al., 1993; Streissguth et al., 1994).

La consommation de 45 à 65 g d'alcool par jour chez une femme enceinte provoque une diminution significative du QI de son enfant à l'âge de 4 ans (Irvine LF, 2003). Plusieurs études confirment que l'ingestion pendant la grossesse de 7 à 14 verres d'alcool par semaine provoquait des anomalies intellectuelles et comportementales chez les enfants (Coles et al., 1997 ; Jacobson et al., 1996, 1999 ; Larroque et al., 2000). Certains auteurs considèrent même qu'il n'est pas possible de déterminer un

seuil de consommation d'alcool pour éviter les troubles neurocomportementaux chez les enfants (Sampson PD et al., 2000).

Allaitement

L'équipe de Binkiewicz a décrit chez des enfants nourris au lait maternel une augmentation du taux sanguin de cortisol et un ensemble de signes cliniques rappelant le syndrome de Cushing (Binkiewicz et al., 1978). Les mères ont limité leur consommation d'alcool au cours de la grossesse. Cependant, après la naissance, elles justifient leur consommation comme étant « nécessaire à une bonne production de lait ». Un échantillon, pris au hasard, a révélé la présence de 1 g d'alcool par litre de lait.

Lawton a analysé des échantillons de lait maternel et de sang prélevés à des intervalles fixés après l'ingestion d'alcool par 8 mères allaitantes (Lawton et al., 1985). Les résultats ont montré que l'alcool est rapidement présent aussi bien au début qu'en fin de tétée dans le lait maternel à des concentrations équivalentes ou supérieures à celles dosées en parallèle dans le sang.

Little a étudié la relation entre le développement d'enfants nourris au sein au cours de la première année et la consommation d'alcool par leur mère (299 enfants dont les mères ne consomment pas quotidiennement plus d'1/2 once d'éthanol et 101 enfants dont les mères consomment quotidiennement plus d'1/2 once) (1 once = 28,35 g) (Little RE et al., 1989). Les auteurs ont constaté que l'alcool ingéré par les enfants via le lait maternel a un faible effet, mais significatif, sur le développement moteur, alors qu'il n'a pas d'incidence sur le développement mental de ces mêmes enfants.

Mennella a étudié les effets d'une consommation brève d'alcool sur le goût et l'odeur du lait maternel, ainsi que sur l'appétence des enfants (Mennella et al., 1991). La consommation ponctuelle augmente significativement et de manière conséquente l'intensité de l'odeur du lait maternel perçue par un groupe d'adultes. Les enfants têtent plus assidûment au cours des premières minutes lorsque les mères ont consommé de l'alcool, mais la quantité de lait maternel absorbée a été globalement moins importante au cours des phases de test où les mères avaient pris des boissons alcoolisées.

Mennella et Gerrish ont montré qu'une exposition brève à un faible taux d'alcool dans le lait maternel entraîne des changements distincts sur le cycle veille-sommeil des enfants (Mennella JA, Gerrish CJ, 1998).

Conclusion

L'éthanol, via la consommation de boissons alcoolisées, altère la fertilité des hommes en entraînant plusieurs effets dont une atrophie testiculaire, une baisse de la libido et du taux de testostérone, ainsi qu'une augmentation des taux d'œstrogènes. De plus, la fertilité chez la femme est également diminuée, notamment par des dérèglements du cycle menstruel.

Par conséquent, à partir des données humaines mettant en évidence les effets de l'éthanol sur le système de reproduction chez l'homme, une classification dans la catégorie 1 (substances connues pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine) et un étiquetage R60 (peut altérer la fertilité) est demandée.

L'éthanol cause de multiples malformations congénitales (retard de croissance, dysfonctionnement du système nerveux central, malformations externes), lorsque l'exposition se déroule au cours du développement prénatal. L'incidence, la nature et l'étendue de ces anomalies dépendent de la période, de la durée et de l'intensité de l'exposition.

Il existe une relation causale entre l'exposition humaine à l'éthanol et des effets toxiques sur le développement. Aussi, peut-on envisager de classer l'éthanol dans la catégorie 1 (substances connues pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) et un étiquetage R61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant), indépendamment des effets toxiques sur la mère.

L'éthanol absorbé durant la période de lactation est excrété dans le lait maternel et affecte le rythme veille-sommeil des enfants, leur développement moteur, et peut également causer un pseudo syndrome de Cushing. Par conséquent, un étiquetage est également recommandé R64 de l'éthanol (risque possible pour les bébés nourris au lait maternel).

Principales données animales

Références bibliographiques

Protocole

Les effets sur la reproduction et le développement ayant été largement étudiés chez l'homme, il ne nous a pas semblé pertinent de mentionner les nombreuses études réalisées chez l'animal. Néanmoins, les principaux effets observés expérimentalement sont mentionnés dans le tableau de synthèse.

Autres données pertinentes

Test de dominance létale positif chez le rat (Mankes RF, Lefevre R, Benitz KF, Rosenblum I et al. - Paternal effects of ethanol in the long-evans rat. *J Toxicol Environ Health*. 1982 ; 10 (6) : 871-78 ; Chauhan PS, Aravindakshan M, Kumar NS, Sundaram K - Failure of ethanol to induce dominant lethal mutations in Wistar male rats. *Mutat Res*. 1980 79 (3) : 263-75), cité dans compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne).

- *Avis relatif à la classification de l'éthanol dans la réglementation de l'Union européenne (compte rendu de réunion du groupe classification et étiquetage des substances dangereuses de l'Union européenne) : Ethanol. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 2006 (non publié).*
Les discussions n'ont pas abouti au classement de l'éthanol parmi les substances CMR. Il a cependant été proposé de revoir rapidement ce dossier dans le cadre des priorités du groupe.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'éthanol est susceptible d'atteindre la fertilité masculine et féminine. L'exposition devra donc être évitée. Pour cela une étude précise des conditions de travail devra être réalisée. Si l'utilisation de ce produit s'avérait techniquement indispensable, des prélèvements atmosphériques peuvent être réalisés pour comparaison à la valeur moyenne d'exposition. Les effets sont observés pour des conditions d'exposition entraînant des niveaux élevés (à peu près trois fois la VME, équivalent à 1 verre de vin par jour).

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées 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

Le risque malformatif a été démontré dans les espèces animales et chez l'homme mais à des niveaux très élevés. Il n'y a pas de risque malformatif aux doses normalement observées en milieu professionnel. Des diminutions de poids des fœtus et des retards d'ossification ont été montrées chez les animaux. Le syndrome fœtal alcoolique est connu pour des niveaux d'exposition élevés.

Il est actuellement difficile de calculer un seuil sans risque pour l'exposition à l'éthanol à partir des données expérimentales et humaines disponibles. De ce fait nous conseillons de préférence de ne pas exposer une femme enceinte à l'éthanol.

On pourra évaluer l'exposition en utilisant des biomarqueurs d'exposition.

Exposition durant l'allaitement

Il est conseillé de ne pas exposer une femme allaitant. Si malgré tout une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition et le risque d'effets neurotoxiques.

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 1) Éthanol (2005, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
Étiquetage	M005 (1997)
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Novembre 1985
IUCLID	18/02/2000
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	05/03/2003 08/04/1998 07/03/2003 Aucun 6597 références
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998

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.