

FICHE DEMETER

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

N° DEM 061

Formule

CF₃CHClBr

Halothane

Numéro CAS

151-67-7

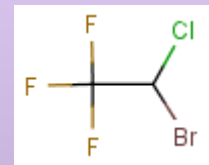
SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse transitoire de l'éjaculation et de la motilité. Lésions cytogénétiques des cellules testiculaires de rats
Fertilité femme	Données insuffisantes	Pas d'effet en absence de toxicité maternelle (1 étude)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Données insuffisantes	Embryotoxicité : pas d'effet, non tératogène (aux doses non anesthésiantes)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : toxicité rénale et hépatique transitoire, retard sur le développement, baisse de motricité, et baisse de l'activité générale chez le jeune adulte, baisse de la capacité de mémoire et d'apprentissage
Allaitement ou exposition post-natale	Passage dans le lait maternel	Retard sur le développement, baisse de motricité, baisse de la capacité de mémoire et d'apprentissage, déficit cognitif

Famille chimique

Hydrocarbure aliphatique halogéné

Formule éclatée



Synonymes

2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoréthane ;
Fluothane

Names / Synonyms

Halotan ;
Bromochlorotrifluoroethane

FT INRS

N° 174

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

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 (Tests <i>in vitro</i> négatifs sur cellules CHO (Galloway et al., 1987), et sur spermatozoïdes de souris (Wyborek et al., 1983)).
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	TLV = 50 ppm (ACGIH) (Etats-Unis). MAK = 5 ppm (41 mg/m ³) (Allemagne) (<i>Pregnancy risk group B</i>). En France, la Commission nationale d'anesthésiologie a proposé d'abaisser à proximité du malade et du personnel, les concentrations d'anesthésiques halogénés à moins de 2 ppm (Fiche Toxicologique n° 174, INRS).



CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : soluble dans l'eau, et miscible à la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (32 kPa à 20 °C).
	Autre : Anesthésique, odeur douceâtre perçue à partir de 33 ppm.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 8,07 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : principalement respiratoire, mais aussi percutanée et digestive.
	<p>Métabolisme : facilement absorbé par les différentes voies d'exposition.</p> <p>L'halothane est métabolisé par la voie oxydative (cytochrome P-450) et forme principalement de l'acide trifluoroacétique qui a tendance à s'accumuler dans l'organisme (demi-vie d'élimination de 60 heures). L'élimination s'effectue principalement par voie respiratoire.</p> <p>L'halothane peut également être métabolisé par la voie réductive pour former du 1,1-difluoro-2-bromo-2-chloro-éthylène et des radicaux libres très réactifs.</p> <p>Le métabolisme de l'halothane est nettement accéléré lors d'expositions chroniques à des concentrations rencontrées au poste de travail.</p> <p>L'halothane traverse la barrière placentaire et est présent dans le lait maternel (Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R et al. – Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. <i>Am Ind Hyg Assoc J.</i> 1997 ; 58 (6) : 425-31).</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	Sans que l'on puisse formellement établir un lien de causalité compte tenu des facteurs confondants que sont le tabac, l'âge, les conditions de travail, l'exposition aux radiations ionisantes, il est possible qu'une exposition chronique à des concentrations élevées d'halothane soit responsable d'une hypofertilité et d'une majoration du risque d'avortement spontané chez le personnel féminin. En revanche, la fréquence des malformations congénitales n'est pas majorée (Ahrens R, Breton C, Croatto G, Jost M et al. - Sécurité dans l'emploi des gaz anesthésiques. Documentation de base. Documents de travail destinés aux spécialistes de sécurité du travail. ISSA Prevention Series 2042 (F). Hambourg : AISS ; 2001 : 66 p.).
-------------------------------------	--

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Oropeza-Hernandez LF, Quintanilla-Vega B, Albores A, Fernandez-Guasti A - Inhibitory action of halothane on rat masculine sexual behavior and sperm motility. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 2002; 72 (4) : 937-42.	<p><i>Étude</i> : fertilité</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : halothane</p> <p><i>Doses</i> : 15 ppm</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4 h/j, 5j/sem. pendant 9 semaines</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> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>L'exposition subchronique à l'halothane n'a eu aucun effet sur le poids des animaux.</p> <p>L'examen du comportement sexuel des animaux a montré au 15^{ème} jour après la fin de l'exposition une diminution significative de la capacité d'éjaculation des animaux. Après 30 jours, la baisse était toujours visible, mais statistiquement non significative. Au 45 ou au 60^{ème} jour, le comportement sexuel des animaux préalablement exposés était comparable à ceux du groupe témoin.</p> <p>Les auteurs ont par ailleurs pu observer une baisse de la motilité 15 et 30 jours après l'arrêt de l'exposition, respectivement de 29 et 42,5 %. Après 45 et 60 jours, la motilité avait retrouvé un niveau comparable à celle du groupe témoin. Les auteurs ne mentionnent aucune information sur les aspects quantitatifs et morphologiques des spermatozoïdes.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Pope WD, Persaud TV - Fertility and reproduction after male rat exposure to halothane. <i>Exp Pathol.</i> 1982 ; 22 (1) : 59-62.	<p><i>Étude</i> : fertilité</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : halothane</p> <p><i>Doses</i> : 50 et 1 700 ppm (0,005 et 0,17 %)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 8 h/j, 12 jours précédant l'accouplement</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> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Les mâles exposés ont tous donné des portées. Les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement sur le nombre de petits, le nombre d'implantations ou le nombre de petits vivants par portée. Une augmentation discrète, non significative, du taux de résorption a été observée dans le groupe exposé à la plus faible dose.</p> <p>Les poids des fœtus exposés <i>in utero</i> ne différaient pas significativement de ceux des animaux des groupes témoins. L'examen des fœtus n'a révélé aucune malformation externe ou interne. Les auteurs ont conclu que l'exposition des mâles avant l'accouplement n'avait aucune incidence sur la fertilité ou sur le développement embryonnaire et fœtal.</p> <p>La DSENO sur la fertilité des mâles est de 1 700 ppm d'Halothane.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Wharton RS, Mazze RI, Baden JM, Hitt BA et al. - Fertility, reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to halothane. <i>Anesthesiology</i>. 1978 ; 48 (3) : 167-74.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle/mâle</p> <p><i>Substance</i> : halothane</p>	<p><i>Doses</i> : 0,05 ; 0,1 ; 0,30 et 1 % (500, 1 000, 3 000 et 10 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4 h/j ; 9 sem. avant accouplement</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : toute la gestation</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>La plupart des mâles (19/21) et des femelles (35/42) exposés à la plus forte dose n'ont pas survécu au cours du traitement précédant la période d'accouplement. Une hypothermie est probablement à l'origine de la mort des animaux. Une baisse de croissance pondérale a été observée chez les mères exposées à 0,1 et 0,3 % d'halothane.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'effet sur la fertilité des animaux exposés aux 2 plus faibles doses. À la dose de 0,3 %, une diminution du nombre des femelles gestantes a été décrite, malgré un taux d'accouplement comparable à celui du groupe témoin. En raison de la forte mortalité observée dans le groupe le plus exposé, les effets de l'halothane sur la fertilité n'ont pas pu être correctement analysés.</p> <p>Les auteurs ont observé une diminution du nombre d'implantation à partir de 0,1 % d'halothane, significative dans le groupe exposé à 0,3 %. Dans ce même groupe, une baisse du nombre de fœtus vivants par portée a également été décrite.</p> <p>Le traitement aux différentes doses testées n'a pas eu d'incidence sur le nombre des résorptions ou sur le nombre de fœtus morts <i>in utero</i>. Les auteurs décrivent une baisse de la taille et du poids des fœtus dans les groupes exposés à 0,1 et 0,3 % d'halothane. Le rapport des sexes est resté comparable dans les différents groupes d'animaux traités ou témoins.</p> <p>Après la naissance, une légère baisse de croissance pondérale non significative a passagèrement été observée au cours de la première semaine de vie des petits.</p> <p>Un essai réalisé en parallèle (croisements entre mâles traités 17 semaines à 0,3 % d'halothane et femelles non traitées) n'a mis en évidence aucun effet du traitement des mâles sur les paramètres de la reproduction.</p> <p>La DSENO sur la reproduction et la toxicité maternelle est de 0,05 % d'halothane. La DSENO sur la fertilité des mâles est de 0,3 % et de 0,1 % chez les femelles.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
<p>Pope WD, Halsey MJ, Lansdown BG, Simmonds A et al. - Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. <i>Anesthesiology</i>. 1978 ; 48 (1) : 11-16.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : halothane</p>	<p><i>Doses</i> : 0,16 et 0,32 % (1 600 et 3 200 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 7h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : toute la gestation ou j1-j8 (0,32 % uniquement)</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>Dans le groupe exposé à la plus forte dose de 0,32 %, une seule femelle du groupe était en gestation. Ce résultat a surpris les auteurs qui ont par ailleurs obtenu un taux de gestation normal dans le groupe des femelles exposées à la même dose au cours des 8 premiers jours de la gestation. Pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible de répéter cette phase de l'étude.</p> <p>Les auteurs n'ont constaté aucun effet du traitement sur le nombre de morts fœtales. Par contre, une baisse significative du poids des fœtus a été observée dans les deux groupes exposés pendant toute la gestation. Cette baisse de poids s'est accompagnée d'une diminution de la taille des fœtus. Les auteurs ont constaté aucune malformation externe ou interne. De légères anomalies du squelette, non significatives, ont été évoquées.</p> <p>La DSENO sur la toxicité maternelle est de 0,32 %, et la DMENO sur le développement de 0,16 %.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB et al. - Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. <i>Anesthesiology</i> . 1986 ; 64 (3) : 339-44.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : halothane	<i>Doses</i> : 0,8 % (8 000 ppm) (dose anesthésiante) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j14 - j16 (période I) ou j11 - j13 (période II) ou j8 - j10 (période III) <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>L'effet anesthésiant de l'halothane a été observé au cours des différentes phases d'exposition. Les animaux retrouvaient un comportement normal dans les 10 à 15 minutes suivant l'arrêt de l'exposition. Les femelles exposées ont souffert d'une baisse de croissance pondérale, particulièrement marquée dans le groupe exposé pendant la période III (j8 à j10).</p> <p>L'examen des fœtus (en moyenne 250 par groupe) n'a révélé aucune malformation externe ou interne. Seule une baisse de poids des fœtus a été observée chez les animaux dont les mères ont été exposées pendant les périodes I et III. Tous les indices de reproduction étaient comparables entre les groupes traités et le groupe témoin (nombre d'implantations, nombre de fœtus vivants/portée, nombre de résorptions/portée).</p> <p>La DMENO pour la toxicité maternelle et le développement fœtal est de 0,8 %.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Bowman RE, Smith RF - Behavioral and neurochemical effects of prenatal halothane. <i>Environ Health Perspect</i> . 1977 ; 21 : 189-93.	<i>Étude</i> : développement post-natal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : halothane	<i>Doses</i> : 12 500 ppm (dose anesthésiante) <i>Modalité de traitement</i> : 2 heures <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j3, j10 ou j17 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>À l'âge adulte (plus de 75 jours post-partum) les rats exposés <i>in utero</i> présentaient des caractéristiques physiques comparables à celles des animaux témoins (consommation d'eau, de nourriture, poids, activité générale normale).</p> <p>Les auteurs ont mis en évidence une hyperalgésie des animaux exposés au cours du 3 ou du 10^{ème} jour de gestation mis en évidence par un choc électrique à la patte. D'autres tests de reconnaissance visuelle ont également mis en évidence chez ces mêmes animaux un taux d'erreur de 40 % supérieur à celui des animaux du groupe témoin. À noter que les résultats aux tests réalisés par les animaux exposés au 17^{ème} jour de gestation ont été comparables à ceux du groupe témoin. Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet de l'halothane au cours de l'organogenèse. Les effets de l'exposition à j3 (pré-organogenèse) s'expliqueraient selon les auteurs par une élimination tardive de l'halothane par la mère, exposant le fœtus au cours de l'organogenèse.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Levin ED, DeLuna R, Uemura E, Bowman RE - Long-term effects of developmental halothane exposure on radial arm maze performance in rats. <i>Behav Brain Res</i> . 1990 ; 36 (1-2) : 147-54.	<i>Étude</i> : développement post-natal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : halothane	<i>Doses</i> : 25 et 100 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 24 h/j et 7j/7 (25 ou 100 ppm) ou 8 h/j et 5j/7 (100 ppm) <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j2 jusqu'au 60 ^{ème} jour post-natal <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les performances des animaux ont été testées en labyrinthe radial. Les auteurs ont observé une baisse d'environ 14 % des scores obtenus vis-à-vis du choix d'un bras du labyrinthe chez les animaux exposés par intermittence ou continuellement à 100 ppm, par comparaison aux animaux du groupe témoin. À noter, que les performances ont été équivalentes chez les animaux témoins ou exposés continuellement à 25 ppm. La dose d'halothane délivrée en continu à 25 ppm étant équivalente à une exposition par</p>	

	<p>intermittence à 100 ppm, les résultats de l'étude montrent que les pics d'exposition, plutôt que la dose totale d'exposition, sont responsables des effets de l'halothane sur la baisse de capacité de mémoire et d'apprentissage des animaux.</p> <p>Les auteurs n'ont pas observé d'effet de l'halothane sur le temps de latence de l'animal avant le choix d'un bras du labyrinthe.</p> <p>La DSENO sur le comportement post-natal est de 25 ppm.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Levin ED, DeLuna R, Uemura E, Bowman E - Long-term effects of developmental halothane exposure on radial arm maze performance in rats. <i>Behav Brain Res.</i> 1990 ; 36 (1-2) : 147-54.</p>	<p><i>Étude</i> : développement post-natal <i>Doses</i> : 100 ppm</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Modalité de traitement</i> : 24 h/j et 7j/7 (25 ou 100 ppm) ou 8 h/j et 5j/7 (100 ppm)</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j2 jusqu'au 30^{ème} jour post-natal ou j2 jusqu'au 90^{ème} jour post-natal du 30^{ème} au 90^{ème} jour post-natal</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : halothane <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Les premiers tests réalisés à partir du labyrinthe radial ont permis d'observer un déficit quasi équivalent dans les différents groupes exposés vis-à-vis du choix des différents bras. Par contre, un autre type de mesure (répétition des entrées) a mis en évidence un déficit plus marqué chez les animaux exposés au cours de la phase tardive du développement (j30 à j90 post-natal). Ces résultats semblent indiquer que l'exposition à de faibles concentrations au cours de la croissance juvénile, conduit à une réduction de la densité synaptique responsable de troubles durables du comportement et de l'apprentissage.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Saillenfait AM, Roure MB, Ban M, Gallisot F et al. - Postnatal hepatic and renal consequences of in utero exposure to halothane or its oxidative metabolite trifluoroacetic acid in the rat. <i>J Appl Toxicol.</i> 1997 ; 17 (1) : 1-8.</p>	<p><i>Étude</i> : développement post-natal <i>Doses</i> : 50 et 500 ppm</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j10 à j20</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : halothane <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p style="text-align:right"><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Une baisse de croissance pondérale des femelles gestantes a passagèrement été observée au début de l'exposition à la plus forte dose d'halothane. Le traitement n'a eu aucun effet sur la durée de la gestation ou sur le nombre des petits vivants à 1 et 3 jours post-natal. Malgré une légère baisse de poids des petits exposés <i>in utero</i> à la plus forte dose, aucune différence significative n'a cependant été observée.</p> <p>Les paramètres sanguins et urinaires examinés au cours de la gestation n'ont révélé aucune anomalie d'origine rénale ou hépatique chez les femelles exposées à l'halothane.</p> <p>Les analyses réalisées sur les petits au 3^{ème} jour post-natal ont mis en évidence une hépatotoxicité : augmentation de la glutamate déshydrogénase sérique dans les deux groupes exposés à l'halothane et augmentation de l'ASAT dans le groupe exposé à 500 ppm. Au 12^{ème} jour post-natal seul l'activité de la glutamate déshydrogénase est restée statiquement supérieure dans le groupe exposé à 500 ppm.</p> <p>Après la naissance (49^{ème} jour), les poids absolus et relatifs du foie et des reins étaient comparables dans les groupes traités ou non à l'halothane. Les analyses histologiques et les paramètres biochimiques n'ont révélé aucun effet du traitement.</p> <p>L'exposition prénatale à l'halothane entraîne une faible toxicité hépatique transitoire au cours du développement post-natal.</p> <p>La DSENO sur le développement post-natal est de 50 ppm.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
Rodier PM, Koëter HB - General activity from weaning to maturity in mice exposed to halothane or nitrous oxide. <i>Neurobehav Toxicol Teratol.</i> 1986 ; 8 (2) : 195-99.	<i>Étude</i> : développement post-natal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Halothane	<i>Doses</i> : 0,5 % (5 000 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j14 (6h/j) ou 2 ^{ème} jours post-natal (4h/j) <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : - <i>Cotation Klimisch</i> : 2
Koëter HB, Rodier PM - Behavioral effects in mice exposed to nitrous oxide or halothane: prenatal vs postnatal exposure. <i>Neurobehav Toxicol Teratol.</i> 1986 ; 8 (2) : 189-94.	Description des principaux effets observés <p>Le traitement pré- ou post-natal n'a pas eu d'influence sur la croissance pondérale des animaux (observation du 2^{ème} au 24^{ème} jour post-natal). Par contre, les auteurs ont constaté uniquement chez les animaux exposés <i>in utero</i> un retard de l'ouverture des oreilles et des yeux.</p> <p>Des prélèvements de cellules cérébrales ont été réalisés immédiatement, 12, 24 et 48 heures après l'exposition. Les auteurs n'ont observé que de légères différences de l'activité mitotique des cellules cérébrales notamment juste après l'exposition et après 12 heures au niveau du lobe antérieur du cerveau. Les investigations supplémentaires réalisées sur de plus nombreuses régions du cerveau n'ont pas donné de résultats plus significatifs.</p> <p>L'exposition post-natale n'a pas eu d'incidence sur la croissance pondérale des petits. Cependant elle a entraîné des effets plus contrastés sur le cerveau des petits que l'exposition prénatale. Les figures mitotiques visibles dès la fin de l'exposition ont augmenté durant les premières 24 heures. Après 48 heures tous les paramètres mesurés étaient à nouveau comparables à ceux du groupe témoin.</p> <p>Il semblerait d'après les auteurs que la diminution pondérale transitoirement observée chez les fœtus ne soit pas corrélée à une activité antimitotique de l'halothane, mais réponde à un autre mécanisme d'action.</p> <p>Au niveau du comportement, une différence significative d'aptitude au test de redressement a été observée à partir du 6^{ème} jour dans le groupe exposé <i>in utero</i> et à partir du 7^{ème} jour dans l'autre groupe exposé. De même les tests de locomotion ont montré une activité réduite ou modifiée chez les animaux exposés à l'halothane aussi bien en période pré- que post-natale.</p> <p>L'exposition prénatale à l'halothane a eu pour effet une baisse de la moyenne des scores obtenus aux différents tests d'activité générale chez les animaux âgés de 45 à 48 jours (jeunes adultes). À 20 jours et à 6 mois, les résultats aux tests de ces mêmes animaux étaient comparables à ceux obtenus par les animaux du groupe témoin. L'exposition à l'halothane au 2^{ème} jour post-natal n'a pas eu d'incidence sur les résultats des tests réalisés au cours des différentes phases du développement des petits, soit respectivement juste avant le sevrage (20 et 23^{ème} jour), chez les jeunes adultes ou chez les adultes matures (6^{ème} mois). À 6 mois, bien que les résultats soient globalement équivalents, les auteurs ont toutefois noté une répartition différente dans les différentes catégories en fonction des scores.</p> <p>Les auteurs ont par ailleurs pu observer une grande hétérogénéité à l'intérieur même des groupes d'animaux, rendant difficile l'interprétation des résultats de l'étude.</p>	
Autres données pertinentes	Lésions cytogénétiques des cellules testiculaires de rats au cours d'une exposition à 1 ppm d'halothane et 90 mg/m ³ de N ₂ O pendant 43 semaines (Coate WB, Kapp RW Jr, Lewis TR – Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide: reproductive and cytogenetic effects in the rat. <i>Anesthesiology.</i> 1979 ; 50 (4) : 310-18).	

COMMENTAIRES

- L'exposition fœtale à l'halothane peut entraîner une baisse de poids et une diminution de la taille des fœtus. Les effets les plus marquants se situent au cours du développement post-natal, notamment par une atteinte des fonctions cognitives.
- Les études semblent montrer que l'exposition néo-natale ait un effet plus déterminant sur le développement cognitif des jeunes animaux que lors de l'exposition prénatale.
- L'halothane est le plus soluble des agents anesthésiques (suivi par l'isoflurane et le sévoflurane, le moins soluble). Moins un agent est soluble, moins la captation tissulaire sera importante et plus la concentration alvéolaire augmentera vite.
- 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.).
- Aux Pays-Bas, à la demande du ministère des Affaires Sociales, le Conseil de la Santé a été chargé, en application de la Directive Européenne 93/21/EEC, de classer les substances selon leurs effets sur la reproduction. Il convient de souligner qu'en l'absence de données épidémiologiques fiables, les experts hollandais ont pris en compte les études animales pour établir leurs recommandations. Pour l'halothane, seuls les effets potentiels sur la maturation fœtale sont retenus et le font classer dans la catégorie 3 des substances toxiques pour le développement. Une démarche voisine de celle des Pays-Bas a été menée en Allemagne et en Suisse. L'halothane est classé dans le groupe B des substances pour lesquelles on ne peut exclure un risque d'atteinte fœtale même lorsque le seuil d'exposition a été respecté.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Une étude a constaté l'apparition de lésions cytogénétiques testiculaires chez le rat suite à une exposition chronique *in vivo* à l'halothane. Il s'agissait cependant d'une co-exposition avec le protoxyde d'azote. Des doutes existent également concernant la fertilité dans les études épidémiologiques et expérimentales (baisse réversible de la capacité d'éjaculation et de la motilité des spermatozoïdes chez le rat, et diminution du nombre d'implantations). Dans les études expérimentales, il existe néanmoins une toxicité maternelle.

Par précaution, il sera conseillé de ne pas commencer de grossesse avant 3 mois de non exposition chez l'homme ou la femme.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire. En cas de découverte de ces derniers, 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

L'halothane a été testé selon des études de bonne qualité chez le rongeur. Des effets ont été observés à la fois *in utero* : baisse du poids et de la taille des fœtus exposés, et en post-natal suite à l'exposition *in utero* : retard à l'ouverture des yeux et des oreilles, perturbations de l'activité motrice (anomalies au test de redressement, activité motrice réduite ou modifiée), troubles neuro-comportementaux (hyperalgésie, troubles de la reconnaissance visuelle), et hépatotoxicité réversible. Chez l'homme, les études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontané.

Ainsi, des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement *in utero* et néo-natal existent. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au conceptus. 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 LOAEL/1000 (soit 1,6 ppm). Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court (quelques heures). Les contacts cutanés seront également évités. En absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse. Dans tous les cas, une recherche de substitution est nécessaire.

Si malgré tout, une exposition au-delà des seuils considérés comme admissibles 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

L'halothane 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) Halothane (2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun
IUCLID	Aucun
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
CSST	07/08/2001
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
INCHEM CICADS EHC HSG ICSC PIM SIDS	Aucun Aucun Aucun 11/2003 Aucun Aucun
NIOSH Pocket Guide Pocket Guide RTECS	09/2005 05/2005
NIOSH Health Guidelines	27/04/1999
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	20/04/2006 05/04/2006 08/04/1998 Aucun
Bases de données bibliographies INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	1998 1991 2001
Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology Lauwery's SAX'S	2001 Aucun 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.