

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 067

### Formule

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O

### Numéro CAS

591-78-6

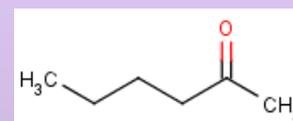
## 2-Hexanone

### Famille chimique

Cétones aliphatiques

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

### Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Atrophie testiculaire (épithélium germinatif)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse du nombre de petits vivants/portée à forte dose en présence d'une toxicité maternelle
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : données insuffisantes
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : Pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de poids à la naissance et de la croissance pondérale en présence d'une toxicité maternelle, données insuffisantes.
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de la croissance pondérale et de la psychomotricité chez l'animal immature
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

### Synonymes

Méthyl-n-butylcétone ;  
MBK

### Names / Synonyms

### FT INRS

N° 122

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

### Biotox

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

#### Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé.
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : Catégorie 3 (R62) risque possible d'altération de la fertilité (ATP Sept 2008) (Cat. 2 CLP, phrase de risque H 361).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 5 ppm (20 mg/m <sup>3</sup> ).

[Glossaire](#)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore.
	<b>Solubilité</b> : peu soluble dans l'eau, miscible avec de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : modérément volatil (0,5 kPa à 25 °C).
	<b>Autre</b> : odeur caractéristique de l'acétone (limite olfactive : 0,076 ppm).
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 4,10 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : respiratoire, digestive et percutanée.
	<p><b>Métabolisme</b> : facilement absorbé par inhalation, par voie digestive et cutanée (environ 0,1 % de la quantité appliquée sur la peau est absorbé).</p> <p>La cyclohexanone (MBK) se distribue principalement dans le foie où elle se métabolise pour former du CO<sub>2</sub>, de la 5-hydroxy-2-hexanone et surtout de 2,5-hexanedione mais aussi de 2-hexanol et de 2,5-hexanediol. Le produit est éliminé par voie respiratoire (40 % sous forme de CO<sub>2</sub>) de façon rapide mais aussi pour 26 % par voie urinaire. Deux tiers de la quantité absorbée sont éliminés en 8 jours sous forme de métabolites (la majeure partie dans les 48 heures) avec accumulation du produit dans l'organisme. La demi-vie d'élimination de la 2,5-hexanedione urinaire semble de l'ordre de 15 heures. Il existe de grandes variations du métabolisme selon les espèces.</p> <p>Le transfert placentaire de la MBK a été démontré chez l'animal.</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

<b>Principales données humaines</b>	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

**La 2,5-hexanedione est suspectée d'être le métabolite à l'origine de la neurotoxicité et de l'atrophie testiculaire observées chez l'animal exposé à la 2-Hexanone. Il nous a donc semblé opportun de mentionner ici les études expérimentales de toxicité sur la reproduction réalisées avec la 2,5-hexanedione.**

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Krasavage WJ, O'Donoghue JL, DiVincenzo GD, Terhaar CJ - The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1980 ; 52 (3) :433-41.</p>	<p><i>Étude</i> : Toxicité à doses répétées - 90 jours  <i>Doses</i> : 6,6 mmol/kg (660 mg/kg)  <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)  <i>Modalité de traitement</i> : 5 j/semaine  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -  <i>Sexe</i> : mâle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : 2-hexanone (MBK)  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Les auteurs ont observé une atteinte du système nerveux périphérique qui s'est traduite cliniquement par une paralysie du train arrière, visible en moyenne après 55 jours de traitement.</p> <p>La croissance pondérale de ces mêmes animaux était également significativement inférieure à celle des animaux du groupe témoin.</p> <p>Les analyses histologiques ont mis en évidence une neuropathie avec dégénérescence axonale. L'examen des testicules a également révélé une atrophie de l'épithélium germinatif testiculaire, quasi totale après 56 jours de traitement. Des résultats similaires ont été observés après l'administration de doses équimolaires de 2,5-hexadione.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 660 mg/kg.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Katz GV, O'Donoghue JL, DiVincenzo GD, Terhaar CJ - Comparative neurotoxicity and metabolism of ethyl n-butyl ketone and methyl n-butyl ketone in rats. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1980 ; 52 (1) : 153-58.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité subchronique par inhalation (11 semaines)  <i>Doses</i> : 700 ppm  <i>Voie d'exposition</i> : inhalation  <i>Modalité de traitement</i> : 72 h/semaine  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -  <i>Sexe</i> : mâle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : 2-hexanone (MBK)  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Les animaux exposés à la MBK ont développé les signes cliniques d'une neurotoxicité dès la deuxième semaine d'exposition. Elle s'est traduite par une baisse du tonus musculaire et des difficultés à s'agripper par les pattes avant et arrière au grillage de la cage. Après 5 semaines, les animaux avaient des difficultés à étendre le train arrière et se déplaçaient en rampant. Les animaux ont été sacrifiés à partir du moment où ils développaient une paralysie (au 34 et au 42<sup>ème</sup> jour d'exposition).</p> <p>Une baisse de poids significative des animaux exposés au MBK a rapidement été observée, dès le 3<sup>ème</sup> jour d'exposition. L'examen post-mortem des animaux a également révélé une diminution importante du poids absolu du poids des testicules (<math>1,4 \pm 0,6</math> g versus <math>3,4 \pm 0,2</math> chez les témoins) et relatif (<math>0,5 \pm 0,2</math> % versus <math>0,7 \pm 0,01</math> %) chez les témoins. Les examens histologiques ont mis en évidence chez les animaux exposés au MBK une atrophie de l'épithélium germinatif testiculaire.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 700 ppm.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Bos PM, de Mik G, Bragt PC - Critical review of the toxicity of methyl n-butyl ketone: risk from occupational exposure. <i>Am J Ind Med.</i> 1991 ; 20 (2) : 175-94.	<i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2,5-hexanedione	<i>Doses</i> : 695 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : 3 ou 6 semaines <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>Après 3 semaines de traitement, le poids des testicules était deux fois plus petit que chez les témoins, et 3 fois plus petit après une exposition de 6 semaines. À noter que les signes cliniques d'une neuropathie périphérique ne sont apparus qu'après 6 semaines de traitement, donc secondairement aux effets testiculaires. La présence de lésions nerveuses histologiques après 3 semaines de traitement n'est pas rapportée par les auteurs.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 695 mg/kg/j.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Chapin RE, Norton RM, Popp JA, Bus JS - The effects of 2,5-hexanedione on reproductive hormones and testicular enzyme activities in the F-344 rat. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1982 ; 62 (2) : 262-72.	<i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2,5-hexanedione	<i>Doses</i> : 1 % <i>Modalité de traitement</i> : 1, 3 ou 6 semaines <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>La prise de nourriture a transitoirement baissé dans les jours qui ont suivi le traitement.</p> <p>Après 6 semaines, les auteurs ont pu observer une baisse de poids des testicules en moyenne de 66 % par comparaison aux témoins appariés. Ils ont également mentionné une augmentation du taux de FSH et LH dans la circulation. Les analyses histologiques ont révélé des lésions sévères des testicules (azoospermie, débris nécrotique au niveau des tubules séminifères ainsi qu'un nombre variable de cellules géantes multi-nucléées).</p> <p>Après 3 semaines, une baisse de l'activité enzymatique des cellules de Sertoli (<math>\beta</math>-glucuronidase et de la <math>\gamma</math>-glutamyl transpeptidase) a été décrite. Après 6 semaines, le profil enzymatique des testicules correspondait à celui observé au cours d'une azoospermie ou d'une cryptorchidie.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 1 %.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Kelce WR, Raisbeck MF, Ganjam VK - Gonadotoxic effects of 2-hexanone and 1,2-dibromo-3-chloropropane on the enzymatic activity of rat testicular 17 alpha-hydroxylase/C17,20-lyase. <i>Toxicol Lett.</i> 1990 ; 52 (3) : 331-38.	<i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2-hexanone	<i>Doses</i> : 1 000 mg/kg (10 mM/kg d'huile de maïs) <i>Modalité de traitement</i> : 3 fois à 12 heures d'intervalle <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>L'exposition à la MBK n'a eu aucune incidence sur le poids des animaux pendant et après le traitement. Les auteurs n'ont observé aucune différence sur le poids des testicules entre les groupes d'animaux traités et témoins.</p> <p>Les analyses enzymatiques réalisées 18 heures après la fin du traitement n'ont révélé aucune modification significative de l'activité de 17 <math>\alpha</math>-hydroxylase, enzyme intervenant lors des étapes précoces de la synthèse androgénique.</p> <p>La DSENO sur la fertilité des mâles est de 1 000 mg/kg/j.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Linder RE, Strader LF, Slot VL, Suarez JD - Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. <i>Reprod Toxicol.</i> 1992 ; 6 (6) : 491-505.	<i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2,5-hexanedione	<i>Doses</i> : 2 000 mg/kg <i>Modalité de traitement</i> : 1 administration <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 testicules, l'épididyme, les vésicules séminales et la prostate des animaux exposés ont été examinés 2 et 14 jours après le traitement.</p> <p>Les auteurs ont pu observer 14 jours après le traitement des lésions des testicules (rétention des cellules germinales aux stades postérieurs aux spermatogonies au niveau de la lumière et de la base des tubules ; débris testiculaires au niveau de la tête de l'épididyme, dégénérescence des cellules au niveau de la lumière caudale).</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 2 000 mg/kg.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
O'Donoghue JL, Krasavage WJ, Terhaar CJ - Toxic effects of 2,5-hexanedione. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1978. 45 (1) : 269.	<i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : 2,5-hexanedione	<i>Doses</i> : 0,25 ; 0,5 et 1 % <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Tous les groupes d'animaux traités ont présenté les signes cliniques d'une neuropathie périphérique, ainsi que des lésions morphologiques du système nerveux central et périphérique. En plus de la neurotoxicité, tous les animaux des groupes exposés à 1 et 0,5 %, et 1 animal du groupe exposé à la plus faible dose, ont développé une atrophie testiculaire. Cette atrophie était visible avant l'apparition des signes cliniques d'une neuropathie et légèrement antérieure à l'observation des premières lésions des axones en microscopie.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 0,25 %.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Peters MA, Hudson PM, Dixon RL - The effect totigestational exposure to methyl n-butyl ketone has on postnatal development and behavior. <i>Ecotoxicol Environ Saf.</i> 1981 ; 5 (3) : 291-306.	<i>Étude</i> : développement pré-natal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : 2-Hexanone (MBK)	<i>Doses</i> : 1 000 et 2 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j1-j21 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les femelles traitées ont rapidement montré une baisse de croissance pondérale en moyenne de 10 % dans le groupe exposé à 1 000 ppm et de 14 % dans celui le plus exposé. Par ailleurs, une baisse de consommation de nourriture et une perte du tonus musculaire ont également été observées chez les femelles exposées au cours de la gestation à 2 000 ppm.</p> <p>À la plus forte dose, les auteurs ont décrit une baisse significative du nombre de petits vivants par portée, du poids des petits à la naissance et de la croissance des petits au cours des 3 premières semaines néonatales.</p> <p>Plusieurs tests de psychomotricité ont été réalisés aux différents stades de croissance de la descendance. Les tests sur plans inclinés ont mis en évidence un effet du traitement dans les deux groupes traités chez les animaux avant le sevrage et durant leur phase de croissance. Les tests ont également révélé chez les jeunes animaux un état de nervosité et d'excitabilité plus important que chez les témoins, alors qu'à l'âge adulte la tendance avait tendance à s'inverser.</p> <p>La DMENO sur le développement est de 1 000 ppm.</p>	

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

- L'atteinte testiculaire est l'effet critique de la 2-Hexanone sur le développement et la reproduction. Elle survient chez l'animal avant l'apparition des signes cliniques de la neuropathie.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

L'effet de la méthylbutylcétone sur la fertilité masculine a été testé selon des études de bonne qualité chez le rongeur. Des signaux d'alerte ont été détectés : atrophie testiculaire et lésions histologiques sévères. Ces effets sont retrouvés avec la méthyl-n-butylcétone (2-hexanone) et avec son métabolite la 2,5-hexanedione. Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs au millième de la DMENO (issue d'une étude par inhalation, montrant des effets sur l'appareil reproducteur masculin), en absence de VTR fertilité publiée et de VLEP récente, soit  $700 \text{ ppm} / 1000 = 0,7 \text{ ppm}$  ( $2,87 \text{ mg/m}^3$ ). 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.

La méthylbutylcétone n'a pas été suffisamment testée afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité féminine. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

L'effet de la méthyl-n-butylcétone a été testé dans une seule étude de bonne qualité dans une espèce animale, mais ne testant que deux doses. Cette étude a mis en évidence une baisse du nombre de petits vivants à la naissance par portée, ainsi qu'une altération du développement psychomoteur après la naissance, en présence cependant de toxicité maternelle.

Le produit a donc été testé selon des études qui ne sont pas conformes aux règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Les études ont montré des effets, qui peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux. Du fait de signaux d'alerte, bien que douteux, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique

ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Les effets observés concordent avec ce qui a été observé chez les solvants organiques en général. L'effet « famille » de ces solvants est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VLEP ou de la VLB\*. Cette valeur est en concordance avec celle proposée ci-avant.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VM E1 + C2/VM E2 + \dots + Cx/VM EX$  devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

### Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme et 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 à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

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 autres « 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.

\* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (Niveau 1) Méthylbutylcétone (2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
<b>IUCLID</b>	Aucun
<b>Étiquetage</b>	W023 (22/11/1994)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
<b>INRS</b>	FT 122 (1992)
<b>TOXNET</b> HSDB IRIS GENE-TOX CCRIS	24/06/2005 Aucun Aucun Aucun
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio DART Toxline Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun 1991 Aucun

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.