

FICHE DEMETER

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

N° DEM 189

Chlorure d'indium (forme micrométrique)

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	Données insuffisantes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : augmentation du nombre de résorptions en absence de toxicité maternelle (souris, lapin), malformations externes et du squelette, anomalies viscérales en présence d'une toxicité maternelle (rat, lapin)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité, retard de croissance en présence d'une toxicité maternelle (souris, rat, lapin)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

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

Formule

InCl₃

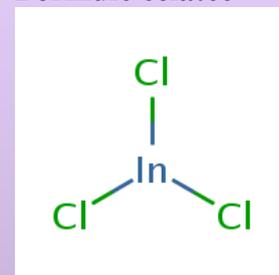
Numéro CAS

10025-82-8

Famille chimique

Métaux

Formule éclatée



Synonymes

-

Names / Synonyms

Indium trichloride ; indium chloride

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non évaluée IARC : non évaluée
Classification Mutagène	UE : non évaluée
Classification Reproduction	UE : non évaluée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	TLV-TWA (ACGIH, 2008) = 0,1 mg/m ³ (Indium et ses composés)

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : cristaux jaunâtres
	Solubilité : soluble dans l'eau
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $1,14 \cdot 10^{-19}$ Pa à 21 °C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 221,18 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = -$
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 9,05 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'exposition : essentiellement respiratoire (sous forme de particules).
<p>Hoet P – Indium et composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-002-I-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010 : 4 p.</p> <p>Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Publication no. 2012/17, Health Council of the Netherlands, 2012 (https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds).</p>	Métabolisme :
	<p>On dispose de peu de données, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Son absorption est probable par voie pulmonaire ou par voie orale, mais elle n'a pas été quantifiée. L'absorption cutanée n'est pas documentée.</p> <p>Le chlorure d'indium est un composé soluble qui, après absorption, se lie fortement à la transferrine et à un moindre degré à l'albumine dans le sérum. Il en résulte une toxicité rénale et hépatique sévère à forte dose.</p> <p>Il est éliminé dans les urines. Sa cinétique d'élimination n'est pas connue.</p> <p>Son passage transplacentaire a été mis en évidence après administration par voie orale chez des rates et des lapines (Ungvary et al., 2000).</p> <p>Chez l'Homme, sa présence dans le lait maternel et son passage transplacentaire ne sont pas documentés.</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		
Références bibliographiques	Protocole	
	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -	<i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	Résultats	
	-	
Synthèse des données humaines		
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.		

Principales données animales		
Références bibliographiques	Protocole	
Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Publication no. 2012/17, Health Council of the Netherlands, 2012 https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds .	<i>Étude</i> : - <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : - <i>Doses</i> : - <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : - <i>Méthode OCDE</i> : - <i>Cotation Klimisch</i> : -	
	Description des principaux effets observés	
	<p>Effets sur la fertilité</p> <p>Dans une étude combinée de toxicité sur la reproduction et le développement, des souris ont reçu par gavage des doses de 0, 50, 150 ou 250 mg/kg/j de chlorure d'indium, entre les jours 1 à 20 pour les femelles, et 3 à 20 pour les mâles (Chapin et al., 1995). La cohabitation des mâles et des femelles a été réalisée entre les 7^{ème} et 11^{ème} jours de l'étude. Le traitement n'a pas eu d'effet sur l'ovulation, la fertilité ou l'implantation aux différentes doses testées. L'appareil reproducteur des mâles des groupes traités n'a présenté aucune altération (poids, paramètres spermatiques, structure histologique des testicules et de l'épididyme) consécutive au traitement. En revanche, deux femelles exposées à la plus forte dose n'ont pas survécu au traitement. Une baisse de croissance pondérale a pu être observée chez toutes les femelles traitées, ainsi que chez les mâles des groupes exposés aux 2 plus fortes doses de 150 et 250 mg/kg/j.</p> <p>Aucune autre étude spécifique sur la fertilité mâle ou femelle n'a été identifiée. Etant donné le peu de données, le Conseil Néerlandais de la Santé n'a pas été en mesure d'évaluer les effets des composés solubles de l'indium (et du chlorure en particulier) sur la santé reproductive.</p>	
Synthèse des données animales (fertilité)		
Une étude de dépistage chez la souris n'a pas mis en évidence d'effet sur la capacité de reproduction et/ou les organes de la reproduction. Ces premiers résultats doivent être confirmés.		
Références bibliographiques	Protocole	
	<i>Étude</i> : <i>Voie d'exposition</i> :	<i>Doses</i> : <i>Modalité de traitement</i> :

Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Publication no. 2012/17, Health Council of the Netherlands, 2012	<i>Animal :</i> <i>Sexe :</i> <i>Substance :</i>	<i>Traitement pendant la période de gestation :</i> <i>BPL :</i> <i>Méthode OCDE :</i> <i>Cotation Klimisch :</i>
https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/healthy-working-conditions/indium-and-indium-compounds .	Description des principaux effets observés	
Toxicité sur le développement		
<p>Les effets du chlorure d'indium sur le développement ont été observés dans plusieurs études par gavage réalisées chez le rat, la souris et le lapin.</p>		
<p>Dans l'étude chez la souris de Chapin (mentionnée précédemment, où les femelles ont été traitées 20 jours avant et pendant toute la gestation), la diminution du nombre de fœtus vivants/portée a atteint plus de 50 % à la plus forte dose testée de 250 mg/kg/j (forte toxicité maternelle).</p>		
<p>Dans une étude concomitante chez la souris, la même équipe a montré à la plus forte dose (250 mg/kg/j) une diminution significative du poids des petits (PND 1) (p<0.05), la toxicité maternelle se limitant à une perte de poids aux doses de 150 et 250 mg/kg/j (exposition du 8^{ème} au 14^{ème} jour de gestation). Pour une exposition de J6 à J15, les auteurs ont observé une augmentation dose-dépendante du nombre de résorptions tardives (150 et 250 mg/kg/j) (p<0,05) en présence d'une faible toxicité maternelle uniquement à la plus forte dose de 250 mg/kg /j (baisse du poids absolu et relatif du foie). Cette étude a également montré une augmentation du nombre de fœtus morts/portée et une diminution du poids des fœtus (p<0,05) à la plus forte dose.</p>		
<p>Chez le rat, après l'administration d'une dose unique de 0, 75, 150, 300 mg/kg de chlorure d'indium au 9^{ème} jour de la gestation, aucune toxicité fœtale statistiquement significative n'a été rapportée (mortalité de 16 % versus 8,3 % chez les témoins ; 12 % et 10% de fœtus porteurs de malformations de la queue et du squelette, respectivement, versus 1,3 % et 0% chez les témoins) (Nakajima et al., 1998), de même qu'aucune toxicité maternelle. La concentration sérique d'indium des mères atteignait 1,6 µg/mL, 1 à 6 heures après l'exposition.</p>		
<p>En revanche, l'exposition de rates gestantes de J6 à J15 (0, 50, 100, 200 et 400 mg/kg/j) a entraîné à partir de 100 mg/kg/j des malformations externes (fentes palatines, absence de queue ou queue rudimentaire, pieds bots, exencéphalies, mandibule rudimentaire, syndactylie), des anomalies viscérales (ectopies rénales et testiculaires, dilatation du pelvis rénal et des uretères), des malformations et des variations du squelette (touchant le crâne, le sternum, les côtes et les vertèbres), en présence d'une toxicité maternelle (baisse d'appétence et du gain de poids également à partir de 100 mg/kg/j) (Ungváry et al., 2000). Il est également rapporté une augmentation des pertes post-implantatoires et une baisse de croissance pondérale des fœtus à partir de 200 mg/kg/j. La dose sans effet sur le développement (NOAEL) est de 50 mg/kg/j.</p>		
<p>Chez le lapin, des pertes post-implantatoires sont également visibles à partir de 200 mg/kg/j, ainsi qu'un retard de croissance (exposition <i>in utero</i> de J6 à J20 à 0, 50, 100 et 200 mg/kg/j). À cette même dose, la toxicité maternelle est sévère (mort de 4 femelles/7, baisse de croissance pondérale et lésions histologiques de nombreux organes). Les fœtus sont porteurs d'anomalies rénales importantes (agénésie et ectopie rénale) à la dose de 100 mg/kg/j. La dose sans effet sur le développement (NOAEL) est de 50 mg/kg/j.</p>		
<p>Ces résultats sont confortés par ceux obtenus dans des études où le chlorure d'indium a été administré par voie intraveineuse et qui ont montré des effets similaires chez le rat, la souris et le hamster.</p>		
<p>Le Conseil Néerlandais de la Santé considère que les effets sur le développement apparaissent indépendamment de la toxicité maternelle. Il a recommandé une classification dans la catégorie 1B, H360D (Peut nuire au fœtus).</p>		
<p>Allaitement</p>		
<p>On ne dispose d'aucune donnée, aussi bien chez la femme que chez l'animal sur la présence d'indium ou de sels insolubles de l'indium dans le lait maternel. En raison de l'absence de donnée, le Conseil a conclu qu'il n'était pas en mesure d'évaluer les effets sur ou <i>via</i> la lactation.</p>		
<p>Synthèse des données animales (développement)</p>		
<p>Le chlorure d'indium est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène (NOAEL développement de 50 mg/kg/j chez le rat et le lapin). Les effets sur le développement postnatal n'ont pas été étudiés.</p>		

Autres données pertinentes	Les effets mutagènes n'ont pas été testés sur cellules germinales.
-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------

COMMENTAIRES

- Les effets du chlorure d'indium sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés chez l'Homme, aussi bien en milieu professionnel que dans le cadre d'expositions environnementales.
- Aucune étude de reproduction sur 1 ou plusieurs générations n'a été réalisée avec le chlorure d'indium. Dans une étude combinée de toxicité sur la reproduction et le développement, le chlorure d'indium administré par voie orale (50 à 250 mg/kg/j) n'a pas montré d'effet toxique sur la capacité de reproduction, ni sur l'appareil reproducteur des mâles, malgré une forte toxicité parentale en particulier chez les femelles (mortalité à la plus forte dose). Ces résultats demandent à être confirmés.
- La toxicité du chlorure d'indium sur le développement a été évaluée chez le rat, la souris et le lapin par gavage. Des effets embryotoxiques (résorptions), fœtotoxiques (mortalité, retard de croissance), et tératogènes (malformations externes, du squelette, anomalies viscérales) ont été observés, le plus souvent en présence d'une toxicité maternelle dans plusieurs études. Le Conseil Néerlandais de la Santé considère que les effets sur le développement apparaissent indépendamment de la toxicité maternelle. Il a recommandé une classification du chlorure d'indium dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction (H360D Peut nuire au fœtus).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le chlorure d'indium a été testé chez la souris selon une étude non conforme aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté dans l'étude réalisée (absence d'effet sur la capacité de reproduction et sur l'appareil reproducteur des mâles). Toutefois, un autre composé de l'indium, le phosphore d'indium, est classé dans la catégorie 2 des substances toxiques pour la reproduction (H361f Susceptible de nuire à la fertilité). Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, 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 chlorure d'indium a été testé selon des études adéquates et de qualité afin de détecter des signaux d'alerte d'atteinte du développement embryonnaire et fœtal. Des effets ont été mis en évidence dans plusieurs espèces animales (résorptions, malformations externes et du squelette, anomalies viscérales, retard de croissance, morts fœtales). Certains de ces effets ont été observés en l'absence de toxicité maternelle et doivent être considérés comme des signaux d'alerte notables (le Conseil Néerlandais de la Santé recommande le classement du chlorure d'indium dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction (H360D Peut nuire au fœtus), considérant que les effets sur le développement apparaissent indépendamment de la toxicité maternelle). Il est 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 valeur NOAEL/100, soit 0,5 mg/kg/j. La concentration à ne pas dépasser pour une femme de 60 kg sera de 3 mg/m³, en considérant qu'une personne inhale 10 m³ d'air par jour de travail. Cette valeur est nettement supérieure à la TLV de 0,1 mg/m³ ; il est recommandé de respecter la valeur TLV, plus protectrice. En l'absence de mesure précise 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. Les contacts cutanés seront également évités.

Si malgré tout, une exposition au-delà des valeurs tolérées 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

Aucune étude chez l'Homme ou chez l'animal n'a été publiée à ce jour sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, il est recommandé d'éviter d'exposer une femme allaitant à cette substance. Si une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

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.