

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 185

### Dichromate de potassium

Attention : substance mutagène

#### 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	Altération de la spermatogenèse et des organes de la reproduction (poids et histologie)
Fertilité femme	Données insuffisantes	Altération des cycles, atteinte folliculaire, baisse du nombre d'implantations
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pertes post-implantatoires et résorptions
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale, retard d'ossification. Retard de croissance, altération du développement des organes de la reproduction
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale, retard pubertaire et modifications hormonales
Allaitement	Pas de donnée disponible	Altération de la production des enzymes anti-oxydantes dans le tissu utérin des petits (rat)

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

#### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Cancérogène</b>	UE : catégorie 1B, H350 IARC : groupe 1 (Chrome VI)
<b>Classification Mutagène</b>	UE : catégorie 1B, H340

#### Formule

$K_2Cr_2O_7$

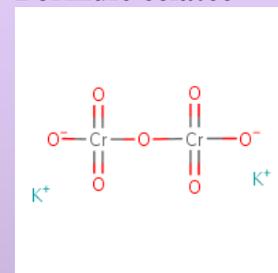
#### Numéro CAS

7778-50-9

#### Famille chimique

Métaux

#### Formule éclatée



#### Synonymes

*Bichromate de potassium*

#### Names / Synonyms

*Potassium dichromate*

#### FT INRS

180

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

#### Biotox

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

#### Glossaire

<b>Classification Reproduction</b>	UE : catégorie 1B, H360FD
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	<b>VLEP 8h</b> : 1 µg/m <sup>3</sup> en Cr (VI) (Valeur réglementaire contraignante en France)
<b>Valeur limite biologique</b>	<b>VLB</b> : Le CES VLEP de l'ANSES recommande une valeur limite biologique (VLB) pour le chrome urinaire (basée sur une exposition à la VLEP-8h de 1 µg/m <sup>3</sup> ) de 2,5 µg/L (ou 1,8 µg/g. de créatinine) en fin de semaine. Cette valeur ne s'applique qu'au chrome hexavalent dans le secteur du chromage. (*voir rubrique commentaire)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme :</b> cristaux rouges-orangés
	<b>Solubilité :</b> soluble dans l'eau (11,5 g/100 ml à 20 °C)
	<b>Volatilité :</b> -
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 294,2</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = -</math></li> </ul>
	<b>Autre :</b> composé soluble du chrome (VI)
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 12,03 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'exposition :</b> Les dérivés solubles du chrome VI peuvent pénétrer dans l'organisme par toutes les voies, principalement respiratoire (sous forme d'aérosols, de fumées ou de vapeurs) en milieu professionnel mais aussi digestive (< 10 %) (défaut d'hygiène) et plus faiblement percutanée (environ 4 %).
	<p><b>Métabolisme :</b></p> <p>Chez l'animal, l'absorption par voie respiratoire est de 20 à 30 %, alors qu'elle n'excède pas 18% (valeur maximale obtenue par gavage) par voie orale ; elle n'est pas quantifiée chez l'Homme. Chez l'Homme, l'absorption par voie orale n'est que de 2 à 9 % (conséquence de la réduction du Cr VI en Cr III, peu absorbé, du fait de l'acidité gastrique). L'absorption cutanée chez le cobaye varie de 1 à 4 % selon la dose appliquée.</p> <p>Après absorption, le Cr VI passe dans la circulation générale, pénètre dans les érythrocytes où il est réduit en Cr III, qui se fixe plusieurs semaines sur l'hémoglobine. Il se distribue dans tout l'organisme, puis sa concentration décroît après 24 h dans les organes sauf dans la rate où la concentration augmente pendant plusieurs semaines par clairance des érythrocytes sénescents. Après expositions répétées, le chrome s'accumule dans les organes et tissus, en particulier les poumons, le foie, la rate, le duodénum, les reins, les surrénales et les testicules.</p> <p>Dans l'organisme, le Cr VI se réduit en Cr III sous l'influence de nombreux agents réducteurs comme le glutathion. C'est au cours de cette réduction que se forme du Cr V, vraisemblablement un intermédiaire toxique.</p> <p>Par inhalation, il peut persister plusieurs semaines dans les poumons. La demi-vie d'élimination pulmonaire est de 120 à 150 h chez le rat.</p> <p>Chez l'animal, l'élimination se fait par voie urinaire sous forme de Cr III (20 à 67 % en 7 à 10 jours après inhalation chez le rat) et par les fèces (jusqu'à 25 %). Chez l'Homme, elle est majoritairement urinaire (&gt; 80 %) et faiblement fécale. L'élimination urinaire est triphasique (demi-vies d'élimination de 4 à 7 heures, 15 à 30 jours et 4 ans).</p> <p>Son passage transplacentaire et sa présence dans l'embryon ont été démontrés chez le rat et la souris. En revanche, sa présence dans le lait maternel n'a pas été étudiée.</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 * (cf commentaires). 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>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>Toxicological profile for Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2012 (<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/Index.asp">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/Index.asp</a>).</p> <p>European Chemicals Bureau - European Union Risk Assessment Report: Potassium dichromate. Final Report EUR 21508 EN. ECHA, 2005 (<a href="https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation?diss=true&amp;search_criteria_ecnumber=231-906-6&amp;search_criteria_casnumber=7778-50-9&amp;search_criteria_name=Potassium+dichromate">https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation?diss=true&amp;search_criteria_ecnumber=231-906-6&amp;search_criteria_casnumber=7778-50-9&amp;search_criteria_name=Potassium+dichromate</a>).</p>	<p><i>Étude</i> : -</p> <p><i>Population</i> : -</p> <p><i>Groupes de comparaison</i> : -</p> <p><i>Répondants (%)</i> : -</p> <p><i>Mesure des expositions</i> : -</p> <p><i>Choix de l'effet analysé</i> : -</p> <p><i>Puissance</i> : -</p> <p><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -</p>
	<b>Résultats</b>
	<p>Les effets du chrome VI sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement de 46 femmes employées dans une usine de production de dichromate ont été examinés dans une étude russe (Shmitova, 1980). Des complications dans l'évolution de la grossesse et de l'accouchement (non détaillées) sont rapportées chez 20 des 26 femmes présentant des concentrations élevées de chrome sanguin et urinaire, les mêmes effets étant observés chez 6 des femmes du groupe témoin. Des signes d'intoxication (effets non précisés) ont été rapportés chez 12 femmes exposées et 4 du groupe témoin. Quatre femmes exposées et 2 du groupe témoin ont présenté des hémorragies postnatales. Des résultats similaires ont été décrits dans une étude plus importante réalisée chez 407 femmes employées dans une usine de production de composés du chrome et 323 femmes non exposées (Shmitova, 1978). Les fréquences de complications à la naissance étaient de 71,4 % et 77,4 % dans les sous-groupes de femmes respectivement fortement et plus faiblement exposées, <i>versus</i> 44,2 % dans le groupe témoin ; la fréquence des hémorragies postnatales étant de 19 % chez les femmes fortement exposées, <i>versus</i> 5,2 % chez les femmes non exposées. Des signes d'intoxication au cours de la 1<sup>ère</sup> moitié de la grossesse étaient rapportés chez 35,1 % des femmes du groupe fortement exposé, 33,3 % des femmes du groupe faiblement exposé et 13,6 % dans le groupe témoin.</p> <p>La qualité et le manque de précision concernant les résultats de ces études ne permettent pas de conclure quant aux effets du dichromate de potassium sur la fertilité chez la femme.</p>
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Aucune étude de qualité sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
<p>European Chemicals Bureau - European Union Risk Assessment Report: Potassium dichromate. Final Report EUR 21508 EN. ECHA, 2005 (<a href="https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation?diss=true&amp;search_criteria_ecnumber=231-906-6&amp;search_criteria_casnumber=7778-50-9&amp;search_criteria_name=Potassium+dichromate">https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation?diss=true&amp;search_criteria_ecnumber=231-906-6&amp;search_criteria_casnumber=7778-50-9&amp;search_criteria_name=Potassium+dichromate</a>).</p>	<p><i>Étude</i> : -</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : -</p> <p><i>Substance</i> : -</p> <p><i>Doses</i> : -</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : -</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : -</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : -</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p><b>Effets sur la fertilité</b></p> <p>Trois principales études animales centrées sur la fertilité ont été retenues par l'ECHA, dans le cadre de son évaluation des risques (Final report, 2005).</p> <p>Des effets nocifs ont été observés chez des souris Swiss exposées <i>via</i> l'eau de boisson pendant 12 semaines au dichromate de potassium à partir de 333 mg/kg/j (soit 120 mg Cr VI/kg/j) et 400 mg/kg/j (soit 140 mg Cr VI/kg/j), respectivement chez les mâles et les femelles (Elbetieha and Al-Hamood, 1997). Un NOAEL de 166 mg/kg/j (60 mg Cr VI/kg/j) a été identifié chez les mâles, mais aucun</p>

Toxicological profile for Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2012 (<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/Index.asp>).

NOAEL n'a pu être trouvé chez les femelles comme la plus faible dose testée était de 400 mg/kg/j. Dans cette étude, les effets se sont traduits par une augmentation du nombre de résorptions suite au traitement des mâles et par une diminution du nombre d'implantations dans le cas du traitement des femelles.

Dans une autre étude chez la souris Swiss albino, l'exposition pré-gestationnelle de dichromate de potassium dans l'eau de boisson pendant 20 jours (0, 250, 500 et 750 ppm équivalent à des doses approximatives de 0, 62, 119 e 174 mg/kg/j, soit 0, 20, 40 et 60 mg Cr VI/kg/j) a entraîné des effets sur la fertilité à partir de 500 ppm (diminution du nombre de corps jaunes et augmentation des pertes pré-implantatoires) (Junaid et al., 1996 b). Des NOAELs de 119 mg/kg/j (40 mg Cr VI/kg/j) et 63 mg/kg/j (20 mg Cr VI/kg/j) ont respectivement été déterminé pour la toxicité maternelle et les effets sur la fertilité.

Dans une troisième étude sur 2 générations, également chez la souris BALB/c (mâles et femelles), aucun effet sur les différents paramètres de la fertilité n'a été observé à la plus forte dose testée de 86 mg/kg/j (30 mg Cr VI/kg/j) (administration dans l'alimentation en continu 1 semaine avant, puis pendant les accouplements et après la séparation jusqu'au sacrifice) (0, 19, 38 et 86 mg/kg/j), soit 0, 7, 14 et 30 mg Cr VI/kg/j pour les animaux F0 et 0, 7.8, 16 et 37 mg Cr VI/kg/j pour les animaux F2) (Wolfe (NTP), 1997).

### Données complémentaires

De nombreuses autres études de toxicité par voie orale chez l'animal (singes, rat, souris, lapin) ont exploré les effets du dichromate de potassium sur la reproduction. Seules les études postérieures ou complémentaires au document européen, décrites dans le rapport de l'ATSDR, sont rapportées dans ce tableau (ATSDR, 2012) :

Espèce / sexe	Durée et voie d'exposition	NOAEL (mg Cr VI/kg/j)	LOAEL, effet (mg Cr VI/kg/j)	Référence
Singe Macaca / mâle	180 jours / eau de boisson	-	2,1 mg/kg/j : lésions histologiques épididymaires (obstruction du canal et développement de micro-canaux)	Aruldhas et al., 2004
Singe Macaca / mâle	180 jours / eau de boisson	-	2,1 mg/kg/j : baisse du poids des testicules, déplétion des cellules germinales, hyperplasie des cellules de Leydig, altération de la spermatogenèse, fibrose des cellules de Sertoli, altération de la morphologie des spermatozoïdes	Aruldhas et al., 2005
Singe Macaca / mâle	180 jours / eau de boisson	-	2,1 mg/kg/j : altération des cellules de la membrane basale et des principales cellules de l'épididyme	Aruldhas et al., 2006
Singe Macaca /	180 jours / eau de	1,1 mg/kg/j	2,1 mg/kg/j :	Subramanian et

	mâle	boisson		baisse de 25 % du nombre de spermatozoïdes et de la mobilité	al., 2006
	Rat Sprague- Dawley / mâle	12 semaines / eau de boisson	-	42 mg/kg/j : altération du comportement sexuel, baisse du poids absolu des testicules, des vésicules séminales et de la glande du prépuce	Bataineh et al., 1997
	Rat Swiss albino / femelle	20 jours / eau de boisson avant accouplement	-	37 mg/kg/j : hausse des résorptions	Kanojia et al., 1996
	Rat Druckrey / femelle	3 mois / eau de boisson avant accouplement	-	45 mg/kg/j : baisse de l'index de fertilité (67 %), hausse des pertes pré- implantatoires	Kanojia et al., 1998
	Rat Sprague- Dawley / mâle et femelle	9 semaines / alimentation	Mâle : 8,4 mg/kg/j ; femelle : 9,8 mg/kg/j	-	NTP, 1996 b
	Souris Swiss albino / femelle	20 jours / eau de boisson	-	60 mg/kg/j : baisse du nombre de follicules à différents stades de maturation ; 120 mg/kg/j : baisse du nombre d'ovulations / souris et altération histologique des ovaires  180 mg/kg/j : allongement du cycle œstral	Murthy et al., 1996
	Souris BALB/c / mâle et femelle	7 semaines	-	15,2 mg/kg/j : baisse de la spermatogenèse	Zahid et al., 1990
	Souris BALB/C / mâle et femelle	9 semaines / alimentation	Mâle : 32,2 mg/kg/j ; femelle : 48 mg/kg/j	-	NTP, 1996 a
	Lapin New Zealand / mâle	10 semaines / gavage	-	3,6 mg/kg/j : baisse de la concentration plasmatique de testostérone de 20,8 % ; baisse du nombre de spermatozoïdes de 18 % ; hausse du nombre de	Yousef et al., 2006

				spermatozoïdes morts de 23,9 % ; baisse de la mobilité de 34,3 %	
--	--	--	--	--	--

### Synthèse des données animales (fertilité)

Le dichromate de potassium atteint les organes de la reproduction des mâles (singe, rat, souris, lapin) et des femelles (souris). Des effets sur la capacité de reproduction (baisse du nombre d'implantations) sont visibles chez la souris et le rat à partir de 400 mg/kg/j et 45 mg/kg/j de dichromate de potassium respectivement (eau de boisson).

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>													
<p>European Chemicals Bureau - European Union Risk Assessment Report: Potassium dichromate. Final Report EUR 21508 EN. ECHA, 2005 (<a href="https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation?diss=true&amp;search_criteria_ecnumber=231-906-6&amp;search_criteria_casnumber=7778-50-9&amp;search_criteria_name=Potassium+dichromate">https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation?diss=true&amp;search_criteria_ecnumber=231-906-6&amp;search_criteria_casnumber=7778-50-9&amp;search_criteria_name=Potassium+dichromate</a>).</p>	<p><i>Étude</i> : - <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : -</p>		<p><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> : -</p>											
<p>Toxicological profile for Chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2012 (<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/Index.asp">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/Index.asp</a>).</p>	<b>Description des principaux effets observés</b>													
	<p>Dans son analyse, l'ECHA a retenu 3 études sur le développement chez la souris (ECHA, final report, 2005). Une fœtotoxicité, incluant des pertes post-implantatoires ainsi que de nombreux effets sur le développement (résorptions, réduction de la taille des portées, du poids fœtal, de la longueur tête-queue, augmentation du taux de queues raccourcies et de tâches hémorragiques sous-dermiques, retard d'ossification de l'os pariétal, interpariétal et des os de la queue) ont été observés chez la souris (ITRC-bred albino) exposée pendant la gestation (0 à 19 jours) au dichromate de potassium administré dans l'eau de boisson à des doses de 0, 60, 120 et 230 mg/kg/j (soit 0, 20, 40 et 80 mg Cr VI/kg/j) (Trivedi et al., 1989). Des effets significatifs sur le développement ont pu être observés dès la plus faible dose testée de 60 mg/kg/j. Par conséquent, aucune valeur de NOAEL n'a pu être déterminée. Des résultats qualitativement similaires ont été obtenus chez la souris (Swiss albino) dans une autre étude dans laquelle le dichromate de potassium (350 mg/kg/j soit 125 mg Cr VI/kg/j) a été administré dans l'eau de boisson sur une période plus courte, du 6<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour de gestation (Junaid et al., 1996a). Des effets fœtotoxiques ont également été observés à partir d'une étude où les souris femelles ont été exposées sur une période de 20 jours précédant la gestation dès la plus faible dose testée de 63 mg/kg/j de dichromate de potassium (soit 22,1 mg Cr VI/kg/j) (Junaid et al., 1996 b). Une augmentation significative du chrome total (sanguin) a été trouvée chez les femelles des groupes traités au moment du sacrifice (fin de gestation). Aucune valeur de NOAEL relative aux effets sur le développement, incluant les pertes post-implantatoires, n'a pu être identifiée. La toxicité fœtale pourrait s'expliquer par la présence de chrome chez les mères après l'arrêt du traitement. Plus généralement, les composés du chrome VI fortement solubles dans l'eau doivent être considérés comme étant toxiques pour le développement chez la souris. Ces résultats peuvent être considérés comme étant pertinents chez l'humain.</p>													
	<b>Données complémentaires</b>													
	<p>D'autres études de toxicité par voie orale chez l'animal (rat, souris) ont exploré les effets du dichromate de potassium sur le développement. Seules les études postérieures ou complémentaires au document européen, décrites dans le rapport de l'ATSDR, sont rapportées dans ce tableau (ATSDR ; 2012) :</p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Espèces / sexe</th> <th>Durée et voie d'exposition</th> <th>NOAEL (mg Cr VI/kg/j)</th> <th>LOAEL : effet (mg Cr VI/kg/j)</th> <th>Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rat Wistar / femelle</td> <td>1<sup>er</sup> au 21<sup>e</sup> jour de la lactation / eau de boisson</td> <td>-</td> <td>11,4 mg/kg/j : retard du développement des follicules ovariens ; 2,9 mg/kg/j : retard de l'ouverture</td> <td>Banu et al., 2008 ; Samuel et al., 2011</td> </tr> </tbody> </table>	Espèces / sexe	Durée et voie d'exposition	NOAEL (mg Cr VI/kg/j)	LOAEL : effet (mg Cr VI/kg/j)	Référence	Rat Wistar / femelle	1 <sup>er</sup> au 21 <sup>e</sup> jour de la lactation / eau de boisson	-	11,4 mg/kg/j : retard du développement des follicules ovariens ; 2,9 mg/kg/j : retard de l'ouverture	Banu et al., 2008 ; Samuel et al., 2011				
Espèces / sexe	Durée et voie d'exposition	NOAEL (mg Cr VI/kg/j)	LOAEL : effet (mg Cr VI/kg/j)	Référence										
Rat Wistar / femelle	1 <sup>er</sup> au 21 <sup>e</sup> jour de la lactation / eau de boisson	-	11,4 mg/kg/j : retard du développement des follicules ovariens ; 2,9 mg/kg/j : retard de l'ouverture	Banu et al., 2008 ; Samuel et al., 2011										

			vaginale et altération de la stéroïdogénèse Baisse des concentrations plasmatiques d'œstradiol, de testostérone et de progestérone	
Rat Swiss albino / femelle	20 jours / eau de boisson, avant accouplement	-	37 mg/kg/j : hausse des pertes post-implantatoires et baisse du nombre de fœtus vivants	Kanojia et al., 1996
Rat Druckrey / femelle	3 mois / eau de boisson, avant accouplement	-	45 mg/kg/j : retard d'ossification des os de la queue, hausse des pertes post-implantatoires, baisse du poids des fœtus et tâches hémorragiques sous-dermiques	Kanojia et al., 1998
Rat Wistar / femelle	14 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour de gestation + 1 <sup>er</sup> au 14 <sup>e</sup> jour de lactation / eau de boisson	-	9,4 mg/kg/j : baisse de 26 % du poids des petits à la naissance, ainsi qu'au 14 <sup>e</sup> jour après la naissance et qu'à la fin de l'étude (65 jours)	Soudani et al., 2010 b, 2011 a et b
Souris BALB / c / femelle	12 <sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au 20 <sup>ème</sup> jour d'allaitement	-	66 mg/kg/j : retard de l'ouverture vaginale ; diminution du poids de l'utérus, des ovaires, des testicules, des vésicules séminales et du prépuce de la progéniture	Al-Hamood et al., 1998
Souris BDF1 / femelle	7 semaines	2,4 mg Cr VI/kg/j	-	De Floro et al., 1990

Les études les plus récentes ont exploré les effets du dichromate de potassium sur le stress oxydatif de la progéniture. Samuel et al. (2011) ont rapporté que l'exposition maternelle pendant l'allaitement chez le rat (3,9 mg Cr VI/kg/j dans l'eau de boisson) entraînait des baisses doses-dépendantes de l'activité des enzymes anti-oxydantes dans le tissu utérin des petits (dosages 21, 45 et 65 jours après la naissance). Les auteurs ont pu corréliser cet effet avec des augmentations significatives de la peroxydation lipidique et du peroxyde d'hydrogène dans le tissu utérin. Des résultats similaires ont été rapportés par Soudani et ses collaborateurs (Soudani et al., 2010 b, 2011 a, 2011 b) dans les reins, le foie et les os de petits rats de 14 jours nés de mères exposées au dichromate de potassium dans l'eau potable du 14<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour d'allaitement (9,4 mg Cr VI/kg/j (unique dose testée)). Cette dose a également entraîné des lésions histologiques des tissus étudiés.

### Synthèse des données animales (développement)

Le dichromate de potassium est toxique pour l'embryon et le fœtus (rat, souris). Des retards à la puberté (retard de l'ouverture vaginale chez le rat et la souris) et des modifications hormonales (rat, lapin) après exposition *in utero* sont notés, ainsi que des effets sur le développement postnatal (baisse de la croissance pondérale chez le rat). Le dichromate de potassium entraîne des effets de stress oxydatif sur la progéniture en cas d'exposition de la mère au cours de l'allaitement (rat).

### Autres données pertinentes

Test de dominance létale positif chez la souris par voie intrapéritonéale (Paschin YV, Zacepilova TA, Kozachenko VI – Induction of dominant lethal mutations in male mice by potassium dichromate. *Mutat Res Lett.* 1982 ; 103 (3-6) : 345-47). L'ECHA précise dans ses conclusions que certains des effets observés dans le cadre des études sur la reproduction chez l'animal pourraient être liés à la mutagénicité des composés solubles du chrome VI sur les cellules germinales (ECHA, 2005).

## COMMENTAIRES

- Les effets du dichromate de potassium sur la reproduction ou le développement n'ont été que peu ou pas étudiés chez l'Homme, aussi bien en milieu professionnel que dans le cadre d'expositions environnementales. La qualité des études existantes ne permet pas une évaluation des effets.
- Plusieurs études par voie orale (eau de boisson, nourriture, gavage) ont mis en évidence les effets du dichromate de potassium sur l'appareil reproducteur des mâles. Les effets sont visibles à partir de 2,1 mg Cr VI/kg/j chez le singe et 3,6 mg Cr VI/kg/j chez le lapin (espèces les plus sensibles). Chez les femelles, l'atteinte folliculaire est visible chez la souris à partir de 60 mg Cr VI/kg/j. Une baisse de la fertilité des mâles et des femelles a été mise en évidence, à la fois chez le rat (environ 40 mg Cr VI/kg/j chez la femelle) et chez la souris (120 mg Cr VI/kg/j chez les mâles et 40 mg Cr VI/kg/j chez les femelles). À noter toutefois, que les études réalisées par le NTP n'ont montré aucun effet sur les organes de la reproduction et/ou la fertilité à des doses d'environ 10 mg Cr VI/kg/j chez le rat et 50 mg Cr VI/kg/j chez la souris. Le dichromate de potassium est classé toxique pour la fertilité, Catégorie 1B.
- Plusieurs études sur le développement réalisées chez le rat et la souris ont montré les effets du dichromate de potassium sur l'embryon et le fœtus et lors du développement postnatal. Les principaux effets se traduisent par une létalité embryonnaire et/ou fœtale et des retards de croissance qui se poursuivent après la naissance. Le dichromate de potassium est classé toxique pour le développement, Catégorie 1B.

\* Concernant la rubrique « indicateurs biologiques d'exposition », le comité de lecture tient à signaler que les valeurs biologiques d'interprétation de la population professionnellement exposée concernent le plus souvent l'exposition au chrome VI et ne sont applicables que pour certains secteurs d'activité bien précis, le plus souvent pour le soudage et le chromage. (pour plus d'information, voir base de données Biotox ([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox))).

## Fertilité

Le dichromate de potassium a été testé dans des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales (singe, rat, souris, lapin). Des signaux d'alerte forts d'atteinte à la fertilité ont été détectés dans les deux sexes (atteinte de la gamétogenèse et des organes de la reproduction, altération des cycles œstraux, baisse du nombre d'implantations). En Europe, cette substance est par ailleurs classée réglementairement dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction (en raison notamment de ses effets sur la fertilité). Elle est également classée dans la catégorie 1B en ce qui concerne la cancérogénicité et la mutagénicité pour les cellules germinales.

Dans tous les cas, il est nécessaire de substituer ce produit, ou de travailler en vase clos. En cas d'impossibilité, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Toutes les mesures doivent être prises pour limiter les expositions au niveau le plus bas possible sans dépasser la VLEP 8h ou la VLB (dans le cas du chromage électrolytique). On évitera notamment les contacts cutanés avec le produit. Chez l'homme comme chez la femme, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits. En cas d'exposition accidentelle, il est conseillé de ne pas concevoir d'enfant dans les 3 mois suivants.

## Exposition durant la grossesse

Le dichromate de potassium a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat et la souris. Des signaux d'alerte forts ont été détectés (toxicité embryonnaire et fœtale, effets sur le développement postnatal). De plus, en Europe, il a été classé réglementairement dans la catégorie 1B des substances toxiques pour le développement fœtal. Du fait de cette classification, l'exposition professionnelle au dichromate de potassium est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos.

Si malgré tout une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

## Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification du dichromate de potassium dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Si une exposition devait se produire, compte tenu des effets observés dans les études expérimentales chez l'animal (stress oxydant chez le rat), une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées toxiques pour la reproduction humaine). Il est concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation précise notamment que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement (art. D. 4152-10 du Code du travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.