

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 122

# Cyclohexanone

### Formule

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O

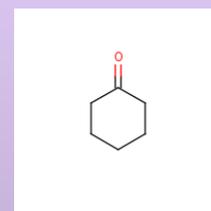
### Numéro CAS

108-94-1

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

### Famille chimique

### Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de fertilité
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétalité suspectée, non tératogène
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard de croissance pondérale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse du taux de survie et de croissance pondérale
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	baisse du taux de survie et de croissance pondérale

### Synonymes

### Names / Synonyms

Hexanon,  
Ketoexaméthylène,  
Nadone, sextone

#### 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 (CLP00/-)
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé (CLP00/-) IARC : non classé EPA : non classé
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (CLP00/-)
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VME = 10 ppm (40,8 mg/m <sup>3</sup> )(France)

### FT INRS

-FT 39

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

### Biotox

Oui

[Glossaire](#)

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide transparent incolore, d'odeur mentholée.
	<b>Solubilité</b> : soluble dans l'eau (9%) et miscible avec la plupart des solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : peu volatil (0,47 kPa à 20°C)
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 98,16</li> <li>• pka : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{OW}</math>) : 0,94 (calculé); 0,86 (mesuré)</li> </ul>
	<b>Autre</b> : odeur détectable à partir de 0,88 ppm.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 4,01 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : essentiellement respiratoire et cutanée.
	<p><b>Métabolisme</b> : la toxicocinétique de la cyclohexanone n'est pas documentée chez l'humain. Chez l'animal, elle est efficacement absorbée par inhalation (58%) et faiblement par contact cutané (1 à 2%).</p> <p>Après absorption, la majeure partie est transformée sous l'action de l'alcool déshydrogénase en 1,2-cyclohexanediol (20 à 40 %), éliminé dans les urines sous forme conjuguée et en 1,4-cyclohexanediol (10 à 18 %) éliminé sous forme libre. Seule une petite fraction (environ 1 %) serait transformée, puis éliminée sous forme de cyclohexanol.</p> <p>L'excrétion des cyclohexanediols est maximale quelques heures (&lt; 6 heures) après l'arrêt de l'exposition et leurs demi-vies d'élimination sont de l'ordre de 16 à 18 heures. Les cyclohexanediols s'accumulent tout au long de la semaine. La demi-vie du cyclohexanol urinaire est estimée à 1,5 heure.</p> <p>Le passage placentaire ou dans le lait maternel n'est pas documenté.</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

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude :-</i> <span style="float: right;"><i>Choix de l'effet analysé :</i></span> <i>Population :</i>  <i>Groupes de comparaison :</i> <span style="float: right;"><i>Puissance :</i></span>  <i>Répondants (%) :-</i> <span style="float: right;"><i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction :</i></span>  <i>Mesure des expositions :-</i>
	Résultats
Synthèse des données humaines	
Les effets de la cyclohexanone ne sont pas documentés dans l'espèce humaine.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Références bibliographiques	Protocole
American Biogenics Corporation (1986). In: Cyclohexanone. SIDS Initial Assessment Report for SIAM. Paris : OECD ; 1996 : 165 p.	<i>Étude :</i> reproduction sur 2 générations <span style="float: right;"><i>Doses :</i> 0, 250, 500 et 1000 ppm (F0) / 0, 250, 500 et 1400 ppm (F1)</span> <i>Voie d'exposition :</i> inhalation <span style="float: right;"><i>Modalité de traitement :</i> 6 h./j., 5 jours/sem.</span> <i>Animal :</i> rat <span style="float: right;"><i>Traitement pendant la période de gestation :</i> avant et, pendant la gestation + lactation</span> <i>sexe :</i> femelle, mâle <span style="float: right;"><i>BPL :</i> oui</span> <i>Substance :</i> cyclohexanone <span style="float: right;"><i>Méthode OCDE :</i> nd (Klimisch 2)</span>
	Description des principaux effets observés
	<p>Les deux premiers jours de traitement administré à la plus forte dose de 1000 ppm ont entraîné l'apparition transitoire de signes cliniques (ataxie, respiration irrégulière, larmoiements) chez les animaux de la génération parentale F0. Ces effets n'ont pas eu de conséquence sur la croissance pondérale de ces animaux.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur la capacité de reproduction des animaux de la génération F0. En revanche, les auteurs ont pu observer une baisse du poids néonatal des petits mâles F1 exposés in utero à 1000 ppm.</p> <p>L'exposition des animaux F1 à la plus forte dose de 1400 ppm a également ultérieurement entraîné une baisse du taux de survie et de la croissance pondérale, ainsi qu'une diminution du taux de fertilité des mâles. A l'inverse, le traitement ne semble pas avoir eu, y compris à la plus forte dose, de conséquence sur le développement neurologique et comportemental des petits F1 examinés avant et après le sevrage.</p> <p>Des effets similaires (baisse du taux de survie et de la croissance pondérale) ont été décrits chez les petits F2 exposés à la plus forte dose.</p> <p>La réversibilité de l'atteinte de la fertilité des mâles F1 exposés à 1400 ppm a été examinée dans le cadre d'un essai complémentaire de dominance létale : les résultats sont présentés ci-après.</p> <p>Des NOAELs de 1000 ppm pour la génération F0 et 500 ppm pour les générations F1 et F2 ont été déterminées.</p>
Références bibliographiques	Protocole
American Biogenics Corporation (1986). In: Cyclohexanone. SIDS Initial Assessment Report for SIAM. Paris : OECD ; 1996 : 165 p.	<i>Étude :</i> test de dominance létale <span style="float: right;"><i>Doses :</i> 0, 250, 500 et 1400 ppm</span> <i>Voie d'exposition :</i> inhalation <span style="float: right;"><i>Modalité de traitement :</i> 6 h/j</span> <i>Animal :</i> rat <span style="float: right;"><i>Traitement pendant la période de gestation :</i> -</span> <i>Sexe :</i> mâle <span style="float: right;"><i>BPL :</i> oui</span> <i>Substance :</i> cyclohexanone <span style="float: right;"><i>Méthode OCDE :</i> nd (Klimisch 2)</span>
	Description des principaux effets observés

	<p>Des mâles issus de la première génération F1 (étude de reproduction sur 2 générations) et initialement exposés aux différentes doses de cyclohexanone sur une période d'environ 160 à 168 jours (de la conception jusqu'à leur maturité sexuelle) ont été observés pendant une période sans traitement (durée non précisée) avant d'être accouplés avec des femelles non traitées.</p> <p>Les accouplements n'ont mis en évidence aucun effet du traitement antérieur à l'étude sur la capacité de reproduction des mâles. La baisse de fertilité des mâles F1 exposés à 1400 ppm, initialement observée dans le cadre de l'étude de reproduction citée précédemment, est donc considérée comme étant de nature réversible.</p>
--	--

### Synthèse des données animales

Une étude par inhalation sur deux générations chez le rat a mis en évidence une atteinte de la fertilité des mâles de la génération F1 qui semble être réversible. Une étude peu fiable a montré des effets sur la fertilité femelle à une forte concentration.

Références bibliographiques	Protocole	
Samimi BS, Harris SB, de Peyster A - Fetal effects of inhalation exposure to cyclohexanone vapor in pregnant rats. <i>Toxicol Ind Health</i> . 1989 ; 5 (6) : 1035-43.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 0, 100, 250 et 500 ppm
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat	<i>Modalité de traitement</i> : 7 h./j. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j5-j20
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : cyclohexanone (pureté 99,8%)	<i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch 2)
<b>Description des principaux effets observés</b>		
Seule une légère baisse ( $p > 0,05$ ) de croissance pondérale a été décrite chez les femelles exposées à 250 et 500 ppm.		
Le traitement n'a eu aucune incidence sur le nombre d'implantations, de résorptions, le poids des fœtus ou encore le rapport des sexes.		
Les examens des viscères et du squelette n'ont pas mis en évidence de malformations ou variations liées au traitement. Malgré la présence de quelques animaux porteurs de variations squelettiques (ossification incomplète des sternèbres et côtes rudimentaires) dans les groupes traités, les auteurs ont conclu que l'exposition à la cyclohexanone par inhalation n'avait pas d'incidence sur le développement chez le rat.		
La NOAEL pour la toxicité maternelle et le développement est de 500 ppm.		
Références bibliographiques	Protocole	
Bio-Dynamics (1984). In: Cyclohexanone. SIDS Initial Assessment Report for SIAM. Paris : OECD ; 1996 : 165 p.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 0, 300, 650 et 1400 ppm
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat	<i>Modalité de traitement</i> : 6 h./j. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : oui
	<i>Substance</i> : cyclohexanone	<i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch 2)
<b>Description des principaux effets observés</b>		
Une toxicité maternelle (baisse de poids et de croissance pondérale) a été décrite à la plus forte dose de 1400 ppm.		
L'observation des fœtus a également montré dans le groupe le plus exposé une baisse de poids, ainsi qu'une augmentation significative de la présence d'au moins un type de variation squelettique par animal.		
Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet tératogène, et les effets sur le développement ont été observés uniquement en présence d'une toxicité maternelle.		
La NOAEL pour la toxicité maternelle et le développement est de 650 ppm.		
Références bibliographiques	Protocole	
Bio-Dynamics (1984). In: Cyclohexanone. SIDS Initial Assessment Report for SIAM. Paris : OECD ; 1996 : 165 p.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 0 et 1400 ppm (5620 mg/m <sup>3</sup> )
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris	<i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j17
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : oui
	<i>Substance</i> : cyclohexanone	<i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch 2)
<b>Description des principaux effets observés</b>		

	<p>Les femelles exposées à 1400 ppm ont présenté les signes d'une toxicité maternelle (baisse de poids et de croissance pondérale). A l'autopsie, les auteurs ont également observé une diminution du poids de l'utérus, du nombre d'implantations et du nombre de fœtus vivants par portée.</p> <p>L'examen des fœtus a permis de mettre en évidence une baisse de poids significative dans le groupe d'animaux traités. Aucune malformation externe, ou interne (viscérale ou squelettique) n'a cependant significativement été corrélée au traitement.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Gondry, E. Journal Européen de Toxicologie, 1973, 5(4): 227-238. In: Cyclohexanone. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 ( <a href="http://esis.jrc.ec.europa.eu/">http://esis.jrc.ec.europa.eu/</a> )	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <span style="float:right"><i>Doses</i> : 0 et 10 g/kg aliments (environ 1500 mg/kg/j)</span></p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (aliments) <span style="float:right"><i>Modalité de traitement</i> : -</span></p> <p><i>Animal</i> : souris <span style="float:right"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : non précisé</span></p> <p><i>Sexe</i> : femelle <span style="float:right"><i>BPL</i> : nd</span></p> <p><i>Substance</i> : cyclohexanone <span style="float:right"><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch 3)</span></p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	Il est uniquement mentionné une augmentation du taux de mortalité au cours des trois premières semaines de vie des petits.
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Seidenberg JM, Beker RA - A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. <i>Teratog Carcinog Mutagen.</i> 1987 ; 7 (1) : 17-28.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <span style="float:right"><i>Doses</i> : 0, 1100 et 2200 mg/kg/j</span></p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <span style="float:right"><i>Modalité de traitement</i> :</span></p> <p><i>Animal</i> : souris <span style="float:right"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8-j12</span></p> <p><i>Sexe</i> : femelle <span style="float:right"><i>BPL</i> : nd</span></p> <p><i>Substance</i> : cyclohexanone <span style="float:right"><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch 3)</span></p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Une baisse de croissance pondérale a été observée chez les femelles exposées à 2200 mg/kg/j.</p> <p>Une baisse significative du poids de naissance des petits a été observée dans les deux groupes exposés par comparaison au groupe témoin.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Gray LE Jr, Kavlock RJ, Ostby J, Ferrell J - Assessment of the utility of postnatal testing following prenatal exposure to forty chemicals. <i>Prog Clin Biol Res.</i> 1983 ; 140, 39-72.	<p><i>Étude</i> : développement post-natal <span style="float:right"><i>Doses</i> : 0, 800 mg/kg/j</span></p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <span style="float:right"><i>Modalité de traitement</i> : -</span></p> <p><i>Animal</i> : souris <span style="float:right"><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8-j12</span></p> <p><i>Sexe</i> : femelle <span style="float:right"><i>BPL</i> : nd</span></p> <p><i>Substance</i> : cyclohexanone <span style="float:right"><i>Méthode OCDE</i> : nd (Klimisch 3)</span></p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>La baisse de viabilité des petits exposés, par comparaison aux animaux du groupe témoin, n'a jamais excédé 10%, le maximum ayant été observé 3 jours après la naissance.</p> <p>Les tests de motricité réalisés 1, 3, 21, 50 et 210 jours après la naissance n'ont jamais mis en évidence d'effet du traitement</p>
<b>Synthèse des données animales</b>	
La cyclohexanone a montré des effets sur la croissance in utero (suspicion d'effet embryo-létal). Elle réduit le taux de survie post-natale, ainsi que la croissance pondérale sur la première et la seconde génération à partir de 1000 ppm. La cyclohexanone n'est pas tératogène.	

<b>Autres données pertinentes</b>	Les tests in vitro sur cellules ovariennes de hamster (CHO) sont le plus souvent négatifs. L'étude de dominance létale est négative chez le rat.
-----------------------------------	--

- Les effets de la cyclohexanone sur la reproduction n'ont pas été étudiés chez l'humain.
- L'inhalation de cyclohexanone sur deux générations (1000 à 1400 ppm) induit des effets sur le poids à la naissance, la survie post-natale, ainsi que la croissance pondérale (sur deux générations successives). Une atteinte de la fertilité des mâles, qui semble être réversible, a également été observée sur la descendance.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

La cyclohexanone a été testée selon une étude sur 2 générations, de bonne qualité, chez le rat. Une diminution de la fertilité des mâles a été observée, mais uniquement pour les mâles de la deuxième génération, et à forte dose. Ainsi, on considérera que nous sommes en présence de signaux douteux d'atteinte à la fertilité masculine.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail, chez l'homme comme chez la femme. 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.

### Exposition durant la grossesse

La cyclohexanone a été testée dans deux études adéquates et de bonne qualité chez le rat, qui ne montrent pas d'effet notable de l'exposition in utero sur le développement fœtal. Plusieurs autres études, de qualité méthodologique insuffisante, montrent des effets (diminution du nombre de fœtus vivants et augmentation de la mortalité au cours des 3 premières semaines de vie). Leur mauvaise qualité fait écarter ces effets. L'absence d'étude de bonne qualité sur une autre espèce, nous incite à proposer 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 ou VLB).

Cette conduite est en accord avec les recommandations concernant les solvants organiques : l'effet « famille » des solvants organiques 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 VME ou de l'IBE\*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$  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 sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Une étude chez l'animal a montré des effets post-nataux sur la survie et la croissance surtout pour la F2. 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 2)**  
**Nom du produit (année 2010)**

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b>	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
<b>Etiquetage</b>	Aucun
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>FT INRS</b>	2006
<b>IUCLID</b>	2000
<b>TOXNET</b>	
HSDB	2005
GENE-TOX	Aucun
CCRIS	2011
IRIS	2002
Toxline	32 références
<b>Bases de données bibliographiques</b>	
DART / ETIC	15 références
Medline	21 références
Reprotox	Aucun
<b>Classification cancérogène</b>	
IARC	Aucun
CE	Aucun
EPA	Aucun