

FICHE DEMETER

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

N° DEM 192

Cyanamide

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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Atrophie testiculaire (chien/rat), baisse de la fertilité en présence de toxicité parentale (rat)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité en présence de toxicité maternelle (rat)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétal (pertes post-implantatoires) en présence de toxicité maternelle (lapin) ; malformations du diaphragme, cas isolés de malformations du squelette et des viscères et variations squelettiques en présence de toxicité maternelle (rat)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale et retard d'ossification en présence de toxicité maternelle (rat)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : retard de croissance pondérale et de la viabilité néonatale (rat)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Retard de la croissance pondérale et de la viabilité néonatale (rat)

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

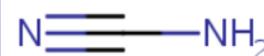
Classification Cancérogène	UE : catégorie 2, H351 IARC : non évaluée
Classification Mutagène	UE : non classée
Classification Reproduction	UE : catégorie 2, H361fd
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 0,58 ppm (1 mg/m ³) (valeur réglementaire indicative française)

Formule
CH₂N₂

Numéro CAS
420-04-2

Famille chimique
Cyanates

Formule éclatée



Synonymes
-

Names / Synonyms
Carbamonitril,
amidocyanogen,
carbimide, N-
Cyanoamine

FT INRS
Pas de fiche

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

<p>Propriétés physicochimiques</p> <p>Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Cyanamide ; Carbamonitril. Adopted 05 june 2014. CLH report. ECHA, 2014 (https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/11401/term?_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=206-992-3&_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true).</p>	<p>Forme : solide cristallin incolore et inodore</p> <p>Solubilité : soluble dans l'eau (≥ 560 g/L à pH 7)</p> <p>Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : 1 Pa à 25 °C)</p> <p>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 42,04 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = -0,72$ à 20°C et pH 6,8 <p>Autre : plusieurs études chez l'animal ont été réalisées avec des produits phytosanitaires (fertilisant à effet retard) tels que l'Alzodef (étude 90 jours par voie orale chez le chien (Til et al, 1982) ou le Dormex (étude de 21 jours par voie cutanée chez le lapin, Murugan et al., 1996) à base de cyanamide d'hydrogène.</p> <p>Facteur de conversion : 1 ppm = 1,72 mg/m³</p>
<p>Toxicocinétique</p> <p>Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Cyanamide ; Carbamonitril. Adopted 05 june 2014. CLH report. ECHA, 2014 (https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/11401/term?_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=206-992-3&_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true).</p> <p>Cyanamide. In: HSDB. NLM, 2011 (https://toxnet.nlm.nih.gov/).</p>	<p>Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme de poussières.</p> <p>Métabolisme : son absorption par voie orale chez l'humain est rapide. Chez le rat, il est totalement et rapidement absorbé par voie orale. Les autres voies d'absorption ne sont pas documentées.</p> <p>Chez le rat, après absorption, il est rapidement distribué dans les tissus de façon pratiquement uniforme, sauf pour les reins et le foie où les plus fortes concentrations sont retrouvées (de 0,14 à 1,18 % de la radioactivité totale administrée par voie orale dans le foie et 0,02 à 0,09 % dans les reins). Il ne s'accumule pas dans l'organisme.</p> <p>Chez le rat et l'homme, la voie de métabolisation principale fait intervenir la N-acétylation qui conduit notamment à la formation de N-acétylcyanamide, métabolite majoritaire. Une autre voie métabolique minoritaire, mise en évidence à partir de test <i>in vitro</i> ferait intervenir une oxydation microsomale avec formation d'hydroxycyanamide, métabolite instable qui se décompose en cyanure et nitroxyde. Cependant, aucune dégradation métabolique conduisant à la formation de cyanure n'a été observée chez l'homme.</p> <p>L'élimination du cyanamide et de ses métabolites se fait rapidement : chez le rat, après une administration par voie orale de cyanamide radiomarqué, on retrouve de 79 à environ 98 % de la radioactivité dans les urines après 168 heures (environ 3 à 4 % dans les fèces, et 5 à 10 % dans l'air exhalé sous forme de CO₂). Après une injection intraveineuse, la demi-vie est d'environ 1 heure (35 mg/kg/j) chez le rat.</p> <p>En raison de son mécanisme d'action (inhibition de l'aldéhyde désydrégénase), le cyanamide de calcium a été utilisé dans certains pays à des fins thérapeutiques dans le traitement de l'alcoolodépendance à des doses de l'ordre de 0,4 à 1 mg/kg/j.</p> <p>Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.</p>
<p>Indices biologiques d'exposition</p>	<p>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.</p>

Protocole	Effets	Résultats	Réf
Reproduction sur 2 générations chez le rat (SD) ; exposition par gavage 0, 2, 7 et 25 mg/kg/j de cyanamide	Faible incidence d'atrophie testiculaire dans les groupes traités à 25 mg/kg/j (F0 : 4 cas ; F1 : 1 cas ; témoins : 1 cas), baisse du taux de fertilité, du nombre d'implantations et de naissances viables à 25 mg/kg/j.	NOAEL : 7 mg/kg/j pour la toxicité parentale, la progéniture et les paramètres de la reproduction	Vallés et al., 1987
Reproduction sur 2 générations chez le rat (Wistar) ; exposition à 0, 20, 60 et 180 ppm correspondant à 1,3-2,5 et 7,55 mg/kg/j de cyanamide pure de cyanamide	Diminution du poids des petits dans la seconde portée F0 exposée à 7,55 mg/kg/j. Diminution de la taille moyenne des portées et de la viabilité néonatale à 7,55 mg/kg/j. Augmentation du poids de la thyroïde chez les mâles et les femelles F0 et F1 à la plus forte dose de 7,55 mg/kg/j.	NOAEL de 2,5 mg/kg/j pour la reproduction/fertilité ; NOAEL de 2,5 mg/kg/j pour la toxicité parentale	Koeter et al., 1986
Reproduction sur 2 générations chez le rat (CrI :CD BR) ; exposition par gavage à 0, 2,5- 7,5 et 30 mg/kg/j pdt les 12 premières semaines, puis 0, 1,25- 3,75 et 15 mg/kg/j de substance active pure de cyanamide pendant le reste de l'étude	Diminution de la masse corporelle et de la consommation alimentaire à 7,5 et 15 mg/kg/j. Faible indice de fertilité chez les animaux F0 et F1 respectivement exposés à 7,5 et 15 mg/kg/j. Augmentation du nombre de portées avec des résorptions totales à 15 mg/kg/j dans la génération F0. Diminution de la survie des petits à partir de 1,25 mg/kg/j	NOAEL de 3,75 mg/kg/j pour la reproduction/fertilité ; NOAEL inférieure à 1,25 mg/kg/j pour la progéniture ; NOAEL de 3,75 mg/kg/j pour la toxicité parentale	Morseth, 1990

Dans l'étude la plus récente (administration par gavage de cyanamide aqueux à 0 - 2,5 - 7,5 et 30 mg/kg/j pendant les 12 premières semaines, puis réduite à 0 - 1,25 - 3,75 et 15 mg/kg/j de la substance active pure pendant le reste de l'étude sur 2 générations) la capacité de reproduction et la fertilité des animaux des générations parentales F0 et F1 ont été perturbées dans les groupes exposés à la plus forte dose, entraînant un faible indice de fertilité sur les deux générations et une augmentation du nombre de portées avec des résorptions totales de la génération F0 (Morseth et al., 1990).

Dans une autre étude (0 - 2 - 7 et 25 mg/kg/j par gavage), une diminution de la fertilité des mâles et des femelles a été observée à la plus forte dose testée (25 mg/kg/j) (Obach et Rives, 1985 ; Rives-Ferriol, 1987 in Vallés et al., 1987). Une atrophie testiculaire uni- ou bilatérale a été rapportée chez quelques mâles F0 du groupe exposé à la plus forte dose (4/23).

Dans une troisième étude de reproduction sur 2 générations, le cyanamide administré dans l'alimentation (0 - 1,3 - 2,5 et 7,55 mg/kg/j) n'a pas eu d'effet sur les accouplements et la fertilité, à l'exception d'une diminution de la taille des portées observée uniquement au cours de la première

gestation des femelles F0 et F1 à la plus forte dose (Koëter et al., 1986). Au niveau testiculaire, il y a eu une augmentation de l'incidence des mâles F1 présentant une prolifération des cellules interstitielles à la plus forte dose et une atrophie testiculaire a été décrite dans tous les groupes traités. Cependant, dans cette étude le risque de lésion testiculaire a été recherché uniquement sur une partie des animaux (25 %) et aucune relation effet-dose n'a pu être établie à partir de ces observations. Donc, les altérations testiculaires n'ont pas été considérées comme étant suffisamment fiables dans le cadre de l'évaluation des risques.

Études de toxicité à doses répétées chez le chien (lésions testiculaires) :

Des lésions testiculaires ont également été observées chez le chien dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées.

Protocole	Effets	Résultats	Réf
Étude de 90 jours chez le chien* (Beagle) ; exposition à 0,6 - 2 et 6 mg/kg/j de substance active pure de cyanamide (étude réalisée avec l'Alzodef) * âgés de 4 à 5 mois au début de l'étude	Diminution de T3 et T4 à 2 et 6 mg/kg/j ; atteinte histopathologique des testicules et des épidiymes liée à la spermatogénèse, plus marquée à 6 mg/kg/j et associée à une diminution du poids des testicules ; anémie chez les animaux des deux sexes à 6 mg/kg/j	NOAEL (État membre rapporteur) : 0,6 mg/kg/j de cyanamide ; NOAEL (experts EFSA) : <0,6 mg/kg/j de cyanamide	Til et al., 1982
Étude complémentaire de 90 jours chez le chien** (mâles matures uniquement) ; exposition par gavage à 0,6 et 6 mg/kg/j de substance active pure de cyanamide ** âgés de 12 à 15 mois au début de l'étude	Effets chez les mâles à 6 mg/kg/j (retard de croissance pondérale, baisse de la consommation alimentaire, présence de lésions testiculaires).	NOAEL : 0,6 mg/kg/j de cyanamide	Til, H.P. et Beems, R, 1986
Étude de 52 semaines chez le chien*** (Beagle) ; exposition par gavage à 0 - 0,2 - 1 et 5 mg/kg/j de substance active pure de cyanamide *** âgés de 6 à 8 mois au début de l'étude	Effet de la substance chez les mâles et femelles à 5 mg/kg/j (ex : anémie, plusieurs paramètres biochimiques sanguins, diminution de T4, lésions histologiques du foie, de la rate, de la vésicule biliaire, du thymus et des testicules/épididymes).	NOAEL : 1 mg/kg/j de cyanamide	Osheroff, 1989

Dans l'étude de 90 jours par voie orale réalisée par l'équipe de Til et al. (1982), des lésions histologiques des testicules et de l'épididyme en lien avec la spermatogénèse, accompagnées d'une diminution du poids des testicules ont été plus marquées à la plus forte dose de 6 mg/kg/j chez les chiens beagle, âgés d'environ 4 mois au début de l'étude. À la plus forte dose, une atrophie testiculaire et un arrêt de la spermatogénèse accompagnés d'une réduction du poids des testicules ont été observés sur 2 animaux, alors que de tels effets n'ont pas été décrits chez les 4 animaux témoins. Les légères lésions testiculaires et épидидymaires observées à la plus faible dose (0,6 mg/kg/j) ont été considérées par le rapporteur comme non liées au traitement dans la mesure où le degré et l'incidence des lésions

	<p>se sont confondus avec le niveau de base.</p> <p>Dans une autre étude de toxicité (90 jours) par voie orale chez le chien aux doses de 0,6 et 6 mg/kg/j (Til, H.P. et Beems, R., 1986) un des 4 chiens beagle adultes (12 à 15 mois au début de l'étude) exposé à la plus forte dose a présenté une dégénérescence/déplétion tubulaire des testicules, un dépôt/débris de cellules germinales détachées au niveau des épидидymes et une réduction des spermatozoïdes au niveau de l'épididyme. Bien que ces effets puissent être d'une origine accidentelle, on ne peut exclure avec certitude un lien avec le traitement.</p> <p>Dans l'étude d'1 an d'Osheroff M.R. (1989), des lésions testiculaires (dégénérescence modérée des tubes séminifères) ont été observées sur 1 chien (6-8 mois au début de l'étude) exposé à 5 mg/kg/j, un lien avec le traitement ne pouvant pas être totalement exclu.</p> <p>En conclusion, la baisse de fertilité chez le rat et les lésions testiculaires chez le chien ont été observées de manière marquée uniquement aux plus fortes doses. Les études présentent toutes des limites méthodologiques plus ou moins importantes. Il n'a pas été établi de lien entre les lésions testiculaires et le changement des indices de fertilité. En raison des effets nocifs sur la fonction de reproduction et la fertilité, une classification dans la catégorie 2 (H361f) du règlement CLP a été proposée.</p>								
Références bibliographiques	Protocole								
<p>Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Cyanamide ; Carbamonitrl. Adopted 05 june 2014. CLH report. ECHA, 2014</p> <p>https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/11401/term?_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=206-992-3&_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true</p>	<p><i>Étude</i> : - <i>Doses</i> :</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : - <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>Sexe</i> : - <i>BPL</i> : -</p> <p><i>Substance</i> : - <i>Méthode OCDE</i> : -</p> <p style="text-align: right;"><i>Cotation Klimisch</i> : -</p>								
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Effets du cyanamide sur le développement :</p> <p>Les effets du cyanamide sur le développement prénatal ont été examinés chez le rat et le lapin à partir d'études réalisées selon les directives internationales et études BPL.</p> <table border="1" data-bbox="408 1160 1505 2056"> <thead> <tr> <th>Protocole</th> <th>Effets</th> <th>Résultats</th> <th>Réf</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Étude de tératogénèse chez le rat (CrI :CD Br) ; 0, 5, 15 et 45 mg/kg/j de la substance active de cyanamide</td> <td>Diminution dose-dépendante de la croissance pondérale des mères à partir de 5 mg/kg/j. Baisse de la consommation alimentaire 8-11 % à la dose intermédiaire et 23-24 % à la plus forte dose du 6 au 20^{ème} jour de gestation. Le gain de poids corrigé était réduit de 29 et 71 % respectivement dans les groupes exposés à la moyenne et forte dose. Hypoactivité des 8 femelles de chaque groupe au cours des 2 premiers jours d'exposition. Diminution du poids de l'utérus gravide à 45 mg/kg/j. Diminution du poids moyen des fœtus à 15 mg/kg/j.</td> <td>NOAEL maternelle : < 5 mg/kg/j NOAEL embryo-fœtale : 5 mg/kg/j</td> <td>Morseth, 1989</td> </tr> </tbody> </table>	Protocole	Effets	Résultats	Réf	Étude de tératogénèse chez le rat (CrI :CD Br) ; 0, 5, 15 et 45 mg/kg/j de la substance active de cyanamide	Diminution dose-dépendante de la croissance pondérale des mères à partir de 5 mg/kg/j. Baisse de la consommation alimentaire 8-11 % à la dose intermédiaire et 23-24 % à la plus forte dose du 6 au 20 ^{ème} jour de gestation. Le gain de poids corrigé était réduit de 29 et 71 % respectivement dans les groupes exposés à la moyenne et forte dose. Hypoactivité des 8 femelles de chaque groupe au cours des 2 premiers jours d'exposition. Diminution du poids de l'utérus gravide à 45 mg/kg/j. Diminution du poids moyen des fœtus à 15 mg/kg/j.	NOAEL maternelle : < 5 mg/kg/j NOAEL embryo-fœtale : 5 mg/kg/j	Morseth, 1989
Protocole	Effets	Résultats	Réf						
Étude de tératogénèse chez le rat (CrI :CD Br) ; 0, 5, 15 et 45 mg/kg/j de la substance active de cyanamide	Diminution dose-dépendante de la croissance pondérale des mères à partir de 5 mg/kg/j. Baisse de la consommation alimentaire 8-11 % à la dose intermédiaire et 23-24 % à la plus forte dose du 6 au 20 ^{ème} jour de gestation. Le gain de poids corrigé était réduit de 29 et 71 % respectivement dans les groupes exposés à la moyenne et forte dose. Hypoactivité des 8 femelles de chaque groupe au cours des 2 premiers jours d'exposition. Diminution du poids de l'utérus gravide à 45 mg/kg/j. Diminution du poids moyen des fœtus à 15 mg/kg/j.	NOAEL maternelle : < 5 mg/kg/j NOAEL embryo-fœtale : 5 mg/kg/j	Morseth, 1989						

	Malformations viscérales et squelettiques observées à la plus forte dose.		
Étude embryotoxicité/tératogénèse chez le lapin (New Zealand) exposé à 0, 2, 6 et 18 mg/kg/j de la substance active de cyanamide	Perte de poids dans le groupe exposé à 18 mg/kg/j. Augmentation des pertes post-implantatoires et faible diminution du poids fœtal à 18 mg/kg/j.	NOAEL de 6 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et les effets sur le développement embryo/foetal	Koëter et Marwijk, 1989

Chez le rat (Morseth, 1989), les signes de toxicité sur le développement prénatal ont consisté en une réduction du poids des fœtus à la plus forte dose (45 mg/kg/j). Une baisse de poids des fœtus a également été observée à la dose intermédiaire (15 mg/kg/j). Ceci a été considéré comme pertinent en raison de la plus faible taille moyenne des portées dans ce groupe. Ceci aurait pu être considéré comme étant associé à une augmentation du poids moyen des fœtus en absence d'effet sur le développement. La morphologie des fœtus a été marquée à la plus forte dose par une augmentation de l'incidence de hernies diaphragmatiques, ainsi que des cas isolés de malformations des vertèbres et diverses variations du squelette. Les effets de dysmorphogénèse apparaissent dans un contexte de très forte toxicité maternelle.

Chez le lapin (Koëter et Marwijk, 1989), aucun effet tératogène n'a été observé dans les différents groupes traités à 2, 6 et 18 mg/kg/j, y compris à la plus forte dose. Il est mentionné à la plus forte dose une perte de poids chez les mères pendant le traitement, une augmentation des pertes post-implantatoires et une légère diminution du poids des fœtus (NOAEL pour la toxicité maternelle et fœtale de 6 mg/kg/j).

En conclusion, la toxicité sur le développement chez le rat et le lapin a été observée à des doses toxiques pour les mères. Les hernies diaphragmatiques produites par l'intermédiaire d'un mécanisme spécifique d'origine maternelle (voir rubrique commentaires) ont été observées chez le rat uniquement à la plus forte dose de 45 mg/kg/j de substance active pure de cyanamide en présence d'une toxicité maternelle. C'est pourquoi, il a semblé cohérent de proposer une classification relative aux effets sur le développement dans la catégorie 2 (H361d, règlement CLP).

Les effets du cyanamide sur le développement postnatal ont été examinés dans les études sur 2 générations chez le rat présentées dans la rubrique concernant les effets sur la fertilité. Une toxicité postnatale (baisse de la viabilité au 4^{ème} jour après la naissance à toutes les doses testées et retard de la croissance pondérale sur les générations F1 et F2 a été observée dans l'étude de Morseth, (1990) (NOAEL développement postnatal inférieur à 1,25 mg/kg/j).

Committee for Risk Assessment, RAC Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of Cyanamide; Carbamonitril. Adopted 5 June 2015. ECHA, 2015 (https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/11401/term?_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=206-992-3&_viewsubstances_WAR_echarvsubstanceportlet_DISS=true).

Dans l'étude de Pique (étude non publiée, de 2014), la substance active a été administrée à des rates par gavage aux doses de 3, 15 ou 45 mg/kg/j du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation. Le traitement a entraîné une diminution dose dépendante de la croissance pondérale et de la consommation alimentaire des mères, significative aux doses de 15 et 45 mg/kg/j (baisse respective du poids de 6 et 27 % en fin de gestation par rapport aux femelles non traitées). Une toxicité sur le développement (retard du développement) a clairement été rapportée dans le groupe exposé à la plus forte dose de 45 mg/kg/j : baisse moyenne du poids des fœtus de 38 %, ossification absente ou incomplète des os du système axial et appendiculaire, fusion et/ou ondulation des côtes (7 et 31 % respectivement). Dans ces mêmes portées, 7 fœtus présentaient une descente incomplète des testicules. D'autres malformations ont été observées dans ce groupe : hernies du diaphragme (10 fœtus de 7 portées) et malformations vasculaires (4 fœtus de 4 portées). Selon l'auteur, ces malformations ne peuvent pas être clairement attribuées à la toxicité maternelle.

Autres données pertinentes

Test négatif sur cellules germinales *in vivo*.

Effet perturbateur endocrinien : plusieurs études de toxicité subchronique (90 jours chez le chien) (Til et al., 1982) et chronique (91 semaines chez le rat) (Osheroff, 1991) ont permis de montrer les effets de l'exposition du cyanamide sur la fonction thyroïdienne. Chez le rat, l'hypothyroïdisme caractérisé par une diminution des concentrations des hormones thyroïdiennes a été observé à partir de 2,5 mg/kg/j chez les mâles (T3) et 7,5 mg/kg/j chez les femelles (T3), ainsi qu'à la plus forte dose de 30 mg/kg/j (T4) chez les mâles uniquement. L'atteinte de la fonction thyroïdienne était associée à des lésions histologiques (diminution de la colloïde folliculaire) de la thyroïde, visibles chez les mâles (7,5 et 30 mg/kg/j) et les femelles (30 mg/kg/j). Chez le chien, la diminution de T3 et de T4 a été observée aux deux plus fortes doses de 2 et 6 mg/kg/j, sans lésion histologique de la thyroïde associée. L'étude de reproduction sur 2 générations chez le rat (Koeter et al., 1986) a également permis d'identifier une atteinte de la thyroïde (augmentation du poids chez les mâles et les femelles F0 et F1) chez les animaux exposés à la plus forte dose de 7,55 mg/kg/j (aucun dosage des hormones thyroïdiennes n'a été réalisé). Dans toutes ces études, il a conjointement été observé une toxicité testiculaire qui ne peut être dissociée des effets thyroïdiens.

- Chez l'Homme, les effets du cyanamide sur la reproduction ou le développement n'ont été que peu étudiés. Bien qu'aucun effet n'ait été rapporté, les données publiées sont insuffisantes pour conclure. Par ailleurs, aucun effet n'a été rapporté dans les données de pharmacovigilance relatives à l'usage thérapeutique de cette substance.
- Les effets sur la fertilité ont été observés, en présence de toxicité parentale, dans deux études sur 2 générations, l'une chez le rat SD (Vallés et al., 1987) et l'autre chez le rat CrI : CD BR (Morseth, 1990). Dans ces études, le cyanamide a été administré par gavage. Une troisième étude sur 2 générations a été réalisée chez le rat Wistar, où le cyanamide, administré dans la nourriture, a entraîné une légère diminution de la taille des portées des femelles F0 et F1 (Koeter et al., 1986). La comparaison entre les études réalisées par gavage ou *via* la nourriture reste compliquée en raison des conditions d'exposition qui sont très différentes. Une toxicité embryonnaire a été observée dans les 3 études (moins marquée dans l'étude *via* la nourriture). Une atrophie testiculaire a par ailleurs été observée chez un petit nombre de rats SD (F0 et F1) traités à la plus forte dose (25 mg/kg/j), mais les données sont insuffisantes pour établir un lien avec l'atteinte de la fertilité (Vallés et al., 1987). En parallèle, la toxicité testiculaire a également été examinée dans le cadre de 3 études réalisées chez le chien Beagle ; 2 études de 90 jours réalisées l'une sur des chiens de 4 à 5 mois, sexuellement totalement immatures au début de l'étude (Til et al., 1982), et l'autre sur des mâles adultes de 12 à 15 mois (Til et al., 1986) ; 1 étude d'1 an sur des mâles et des femelles de 6 à 8 mois (Osheroff, 1989). Suite à l'examen du dossier réalisé par l'état membre rapporteur de la substance active, le RAC a signifié que les effets nocifs sur la fertilité avaient été observés chez le rat conjointement à une toxicité systémique de modérée à marquée, avec des éléments en faveur d'un effet possible sur les testicules et sur la thyroïde. Il n'est pas possible de dissocier les effets testiculaires de la toxicité systémique. Cependant, en dépit des limites méthodologiques de ces deux études, la preuve d'un effet nocif sur les testicules est claire et convaincante. Ceci est confirmé par les données obtenues dans une seconde espèce, à savoir les effets testiculaires observés dans les 3 études chez le chien. Si on prend en considération la sensibilité des espèces vis-à-vis de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes, les données indiquent que le rat est particulièrement sensible aux substances anti-thyroïdiennes, d'où résulte un hypothyroïdisme. Il semblerait, d'après certaines données, que la sensibilité chez le chien soit intermédiaire, entre celle du rat et de l'Homme. La relation entre les hormones thyroïdiennes, le développement et la fonction testiculaire est connue (Wagner et al., 2008) et permet d'appuyer la classification dans la catégorie 2 (et non 1B), dans la mesure où il est plausible que les effets négatifs sur la fertilité soient liés à l'homéostasie des hormones thyroïdiennes pour laquelle il existe une sensibilité variable selon les espèces (RAC, Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Cyanamide. Adopted 5 June 2015).
- Les effets du cyanamide sur le développement ont été initialement évalués à partir des résultats de 2 études de tératogénèse réalisées l'une chez le rat (Morseth, 1989) et l'autre chez le lapin (Koeter, 1989). Une troisième étude chez le rat (confidentielle, non publiée) a été ajoutée au dossier au cours de la consultation publique réalisée par l'ECHA dans le cadre du processus d'harmonisation des classifications et étiquetages (Pique, 2014). Les résultats de l'étude de Pique ont confirmé ceux précédemment obtenus par l'équipe de Morseth (1989). Dans les deux études, des malformations du squelette et des viscères ont été observées à la plus forte dose de 45 mg/kg/j, en présence d'une toxicité maternelle marquée. L'ECHA mentionne dans son rapport que le mécanisme à l'origine des hernies diaphragmatiques pourrait être commun entre le rat et l'Homme. Il impliquerait une inhibition des aldéhydes déshydrogénases, dans ce cas la rétinaldéhyde déshydrogénase 2 (Raldh2), par le cyanamide. La Raldh2 est responsable de la biosynthèse précoce de l'acide rétinolique au cours du développement embryonnaire. Un défaut de synthèse en acide rétinolique est associé à l'apparition d'hernies du diaphragme chez les rongeurs et également probablement chez l'Homme (Greer et al., 2003). Le RAC a considéré qu'un effet toxique sur l'embryon et le fœtus a clairement été démontré, tout en reconnaissant que la toxicité maternelle puisse interférer sur les effets nocifs observés sur l'embryon et le fœtus. Le RAC a donc conclu sur une proposition de classification dans la catégorie 2 de toxicité pour la reproduction, H361d : susceptible de nuire au fœtus, plutôt que dans la catégorie 1B (RAC, Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Cyanamide. Adopted 5 June 2015). À noter également qu'une toxicité postnatale (baisse de la viabilité au 4^{ème} jour après la naissance à toutes les doses testées et retard de croissance pondérale sur les générations F1 et F2 a été observée dans l'étude de Morseth, (1990) (NOAEL développement postnatal inférieur à 1,25 mg/kg/j).

Fertilité

Le cyanamide a été testé dans plusieurs études sur 2 générations chez le rat ainsi que dans plusieurs études à doses répétées chez le chien. Une baisse de la fertilité dans les 2 sexes chez le rat ainsi qu'une atteinte testiculaire chez le chien ont été mises en évidence. Par ailleurs, plusieurs études de toxicité subchronique et chronique ont mis en évidence un effet perturbateur endocrinien du cyanamide chez le rat et le chien, se manifestant par une hypothyroïdie. En Europe, le cyanamide est classé dans la catégorie 2 de toxicité pour la reproduction, H361f : susceptible de nuire à la fertilité. Ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte notables de risque d'atteinte de la fertilité masculine et féminine. 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 une pénétration est possible, le niveau d'exposition sera évalué selon les règles de l'art. En l'absence de VTR fertilité, les résultats devraient être inférieurs au centième du NOAEL, soit 0,006 mg/kg/j chez l'homme (NOAEL 0,6 mg/kg/j chez le chien) et 0,025 mg/kg/j chez la femme (NOAEL 2,5 mg/kg/j chez le rat). En considérant qu'une personne inhale environ 10 m³ d'air par jour de travail, les valeurs à ne pas dépasser par inhalation seraient de 0,042 mg/m³ pour un homme de 70 kg et de 0,15 mg/m³ pour une femme de 60 kg. Cependant, concernant la femme, le précédent calcul conduit à une valeur supérieure au dixième de la VLEP 8h (recommandations de la Société française de médecine du travail, 2004). Dans ce cas, il est donc préférable, par précaution, de tenir compte de la valeur la plus protectrice et ne pas dépasser 0,1 mg/m³. Les contacts cutanés seront également à éviter.

Chez l'homme et chez la femme, des difficultés de conception, ainsi qu'une atteinte de la fonction thyroïdienne 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 lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le cyanamide a été testé chez le rat et le lapin dans 3 études de développement prénatal. Des effets embryolétaux (lapin), tératogènes (notamment des hernies diaphragmatiques chez le rat), fœtotoxiques (rat) ont été observés en présence d'une toxicité maternelle. Par ailleurs, plusieurs études de toxicité subchronique et chronique ont mis en évidence un effet perturbateur endocrinien du cyanamide chez le rat et le chien, se manifestant par une hypothyroïdie. Le Comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA a considéré qu'un effet toxique sur l'embryon et le fœtus a clairement été démontré, sans pouvoir éliminer que la toxicité maternelle joue un rôle dans les effets nocifs sur l'embryon et le fœtus. Il précise dans son rapport que le mécanisme d'action à l'origine des hernies diaphragmatiques chez le rat pourrait être extrapolable chez l'Homme. En Europe, le cyanamide est classé dans la catégorie 2 de toxicité pour la reproduction, H361d : susceptible de nuire au fœtus.

Ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte notables de risque d'atteinte au développement embryonnaire et fœtal.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au conceptus. Dans le cas où une pénétration est possible, le niveau d'exposition sera évalué selon les règles de l'art. En l'absence de VTR développement, les résultats devraient être inférieurs au centième du NOAEL chez le rat, soit 0,05 mg/kg/j. En considérant qu'une personne inhale environ 10 m³ d'air par jour de travail, la valeur à ne pas dépasser par inhalation serait de 0,3 mg/m³ pour une femme de 60 kg. Cependant, ce calcul conduit à une valeur supérieure au dixième de la VLEP 8h (recommandations de la Société française de médecine du travail, 2004). Il est donc préférable, par précaution, de tenir compte de la valeur la plus protectrice et ne pas dépasser 0,1 mg/m³ pour une femme enceinte.

Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser la valeur de 0,1 mg/m³, même sur un temps court (quelques heures). En l'absence de mesure précise d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte au cyanamide 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

Nous n'avons connaissance d'aucune étude conduite chez l'Homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Une étude chez le rat a montré une baisse de la viabilité néonatale et un retard de croissance postnatale (baisse de la croissance pondérale). Dans le doute, on évitera d'exposer au cyanamide une femme allaitant. 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 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. 4412-5 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.