

FICHE DEMETER

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

N° DEM 077

Isocyanate de méthyle

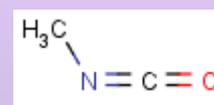
Formule
C₂H₃NO

Numéro CAS
624-83-9

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 la fertilité à fortes doses (toxicité parentale)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Perturbation du cycle œstral et baisse de la fertilité à fortes doses (toxicité parentale)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Risque de fausse-couche	Embryotoxicité : résorption
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : risque d'avortement spontané (à confirmer)	Fœtotoxicité : mort fœtale (en présence d'une toxicité maternelle), baisse de croissance pondérale
	Effet sur le développement post-natal : mort néonatale, fébrilité	Effet sur le développement post-natal : mort néonatale
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Synonymes

Names / Synonyms
Methyl isocyanate (MIC)

FT INRS
N° 162
(www.inrs.fr/fichetox)

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

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : Catégorie 3 : risque possible sur le développement (R63) (ATP janvier 2009) (Cat. 2 CLP, phrase de risque H 361).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 0,02 ppm (0,05 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible avec de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (46,4 kPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :
	<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 57,05 • Pka : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log K_{OW} = 0,79$
	Autre : odeur âcre.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 2,34 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : principalement respiratoire en raison de sa forte volatilité.
	<p>Métabolisme : sa forte réactivité avec la surface des tissus (poumons, yeux, peau) a longtemps fait supposer à une faible absorption du MIC dans l'organisme, incompatible avec sa présence dans le sang et donc d'effet systémique. Cette théorie a été contestée notamment suite à l'apparition de lésions chroniques lors de l'accident de Bhopal, de même que par des études chez l'animal.</p> <p>En effet, l'inhalation de MIC radioactif a permis chez le cochon d'Inde d'observer une distribution de la radioactivité rapide et ubiquitaire au niveau de tous les organes, y compris le cerveau et le fœtus. Le transport du MIC se ferait par l'intermédiaire d'une réaction réversible avec le glutathion réduit (S-(N-méthylcarbamoyl)glutathione) ou la N-acétylcystéine. La S-(N-méthylcarbamoyl)glutathione réduit la croissance des embryons de souris selon une relation dose-dépendante. Les principaux métabolites identifiés chez l'animal sont la monométhyle amine, la diméthyle amine, la diméthyle urée et la triméthyle amine.</p> <p>À fortes doses, l'isocyanate de méthyle peut se lier à l'hémoglobine pour former un carbamate. Le transfert placentaire du MIC a également été démontré chez le cochon d'Inde.</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	
Varma DR - Pregnancy complications in Bhopal women exposed to methyl isocyanate vapor. <i>J Envir Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng.</i> 1991 ; 26 (8) : 1437-47.	<i>Étude</i> : rétrospective <i>Population</i> : femmes enceintes contaminées lors de l'accident de Bhopal. <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : -	<i>Mesure des expositions</i> : - <i>Choix de l'effet analysé</i> : mortalité pré- et néonatale <i>Puissance</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : faible statut socio-économique
	Résultats	
	<p>Une étude a été réalisée sur 638 femmes enceintes, contaminées lors de l'accident de Bhopal et résidant à moins d'1 Km du site. Les auteurs rapportent un certain nombre de symptômes consécutifs à l'exposition à l'isocyanate de méthyle décrits par ces femmes : toux, sensation d'oppression, fatigue, troubles de la vision et perte d'appétit. Sur les 638 femmes, 49,4 % d'entre elles n'ont pas donné naissance à un enfant viable. À la naissance, la plupart des bébés étaient faibles et souffraient de difficultés respiratoires. Néanmoins, aucun excès de malformation n'a été rapporté. Un taux de mortalité néonatale de 12,1 % a été observé au cours du premier mois, alors qu'il se situait précédemment autour de 3 % au cours des deux années ayant précédé l'accident. Les taux de mortalité se sont par la suite révélés comparables à ceux observés dans la population générale indienne.</p> <p>Bien que les résultats de cette étude ne soient pas contestables, des lacunes soulignées par les auteurs en limitent l'interprétation. Le taux d'avortements spontanés au sein de cette population locale ou même nationale n'est notamment pas connu. Par ailleurs, le statut socio-économique particulièrement faible de ces femmes aurait nécessité une attention particulière vis-à-vis des grossesses précoces qui n'ont pas été vérifiées. Si cette étude révèle néanmoins objectivement une toxicité fœtale, l'absence de données précises sur la sévérité de la toxicité maternelle ne permet pas de distinguer un effet sélectif sur le fœtus, de celui secondaire à l'état de santé des mères. Il n'est enfin pas exclu que le contexte particulièrement désastreux aussi bien sur le plan social, économique ou écologique puisse être directement ou indirectement à l'origine des effets observés sur la reproduction.</p>	
Synthèse des données humaines		
La mortalité néo- et post-natale induite par l'isocyanate de méthyle est observée en présence d'une forte toxicité maternelle. Il ne semble pas être tératogène.		

Principales données animales		
Références bibliographiques	Protocole	
Schwetz BA, Adkins B Jr, Harris M, Moorman M et al. - Methyl isocyanate: reproductive and developmental toxicology studies in Swiss mice. <i>Environ Health Perspect.</i> 1987 ; 72 : 149-52.	<i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : mâle et femelle <i>Substance</i> : MIC	<i>Doses</i> : 1 et 3 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6h/j pendant 4 jours avant l'accouplement <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement sur la fertilité des animaux accouplés 1, 8 ou 17 semaines après l'exposition, malgré une légère baisse du nombre des portées lors de la seconde phase d'accouplement. L'exposition parentale au MIC n'a eu aucune incidence sur la taille des portées ou sur la croissance des petits au cours des 21 jours de lactation qui ont suivi la naissance.</p> <p>Les accouplements ultérieurs réalisés avec certains des animaux de la génération F1 arrivés à maturité n'ont donné lieu à aucune observation particulière sur les animaux de génération F2. L'exposition ou non préalable des animaux F1 avant l'accouplement n'est pas clairement mentionnée dans l'article.</p> <p>La DSENO sur la fertilité est de 3 ppm</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Varma DR, Ferguson JS, Alarie Y - Reproductive toxicity of methyl isocyanate in mice. <i>J Toxicol Environ Health</i> . 1987 ; 21 (3) : 265-75.	<i>Étude</i> : fertilité <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle ou mâle <i>Substance</i> : MIC	<i>Doses</i> : 2, 6, 9 et 15 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 90 minutes ou 3 heures avant l'accouplement avec des animaux non traités <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
Description des principaux effets observés		
<p>L'exposition des femelles (90 minutes) n'a pas eu d'incidence sur le taux de performance des accouplements avec des mâles non traités : la présence d'un bouchon vaginal a été observée sur 5 des 6 femelles des groupes exposés aux deux plus fortes doses au cours de la première semaine. Cependant, des taux élevés de pertes implantatoires liées au traitement (respectivement de 27 et 50 % dans les groupes exposés à 9 et 15 ppm) ont pu être observés. Ce taux s'est limité à 3 % chez les témoins. Les données relatives aux groupes exposés à 2 et 6 ppm, ainsi que celles concernant les mâles, ne sont pas mentionnées dans l'article.</p> <p>Par ailleurs, les auteurs ont décrit une forte perturbation du cycle œstral après l'observation pendant 12 jours de femelles exposées 3 heures à 9 ppm de MIC. Seules 9 des 12 femelles ont été fécondées et le taux de gestation n'a pas excédé 33 % (significativement différent du taux de 77 % du groupe témoin).</p> <p>Le traitement des mâles (3 heures à 9 ppm) a également eu une incidence sur les taux de fécondation et de gestation (55 % versus 77 % chez les témoins).</p> <p>Il est indiqué une baisse de la croissance pondérale des mâles et des femelles exposés 3 heures à 9 ppm.</p>		

Synthèse des données animales sur la fertilité

Une étude de reproduction réalisée sur deux générations n'a pas mis en évidence d'effet sur la reproduction (1 seule espèce testée). Le temps d'exposition très court avant accouplement rend le résultat de cette étude discutable. Des études non conventionnelles ont néanmoins révélé des effets sur l'appareil reproducteur des mâles et des femelles à de plus fortes concentrations.

Références bibliographiques	Protocole	
Schwetz BA, Adkins B Jr, Harris M, Moorman M et al. - Methyl isocyanate: reproductive and developmental toxicology studies in Swiss mice. <i>Environ Health Perspect</i> . 1987 ; 72 : 149-52.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MIC	<i>Doses</i> : 1 et 3 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j14-j17 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
Description des principaux effets observés		
<p>Le traitement n'a eu aucun effet sur le comportement, la croissance pondérale des femelles gestantes ou sur la durée de gestation. Néanmoins, les auteurs ont observé un effet sur la taille des portées plus petites chez les femelles exposées et un nombre de fœtus morts respectivement de 3 et 6 % dans les groupes exposés à 1 ou 3 ppm. Une augmentation de la mortalité néonatale a également été observée dans le groupe le plus exposé.</p> <p>Les auteurs n'ont pas observé de différence de poids chez les petits survivants exposés <i>in utero</i> ou non de la naissance jusqu'à la fin de la période de lactation. Aucune anomalie externe n'a été relevée.</p> <p>À noter dans cette étude que l'exposition tardive des femelles (j14 à j17) n'a pas permis d'évaluer la toxicité embryonnaire ou les effets tératogènes de l'isocyanate de méthyle. Elle limite également la validité d'une absence de toxicité maternelle au cours de la gestation.</p> <p>La DSENO sur la toxicité maternelle est de 3 ppm, la DMENO sur le développement de 1 ppm.</p>		

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Varma DR, Ferguson JS, Alarie Y - Reproductive toxicity of methyl isocyanate in mice. <i>J Toxicol Environ Health.</i> 1987 ; 21 (3) : 265-75.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MIC</p>	<p><i>Doses</i> : 2, 6, 9 et 15 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 3 heures <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8 ou j14 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>	
	<p>Les expositions à j8 aux deux plus fortes doses ont entraîné la mort de certains animaux. À la dose intermédiaire de 6 ppm, la toxicité maternelle a été transitoire, alors qu'aucun effet visible n'a été décrit à la plus faible dose.</p> <p>À noter que la toxicité maternelle a été plus importante pour les expositions à j14 plutôt qu'à j8. Les 3 femelles exposées à 15 ppm à j14 sont mortes dans les 24 heures. À 9 ppm, 3 des 5 animaux ont survécu. Parmi ces animaux, les auteurs ont observé un taux de mortalité de 17 %, ainsi qu'une baisse de poids des fœtus viables et des placentas.</p> <p>Aux deux plus fortes doses (exposition à j8), une résorption embryonnaire totale a été observée chez 75 % des animaux. Le taux de résorption s'est limité à 15 % aux plus faibles doses.</p> <p>De plus, le traitement a entraîné dans tous les groupes une baisse de poids des fœtus et des placentas (de l'ordre de 20 à 25 % dans les deux groupes les plus exposés, et moins de 10 % dans les groupes les moins exposés) qui a contribué à augmenter la durée de la gestation.</p> <p>Des anomalies du squelette et des viscères ont été observées uniquement dans les deux groupes les plus exposés.</p> <p>Les auteurs ont par ailleurs observé une baisse du taux plasmatique de progestérone uniquement chez les femelles n'ayant pas mené la gestation à terme.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
<p>Varma DR, Guest I, Smith S, Mulay S - Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. <i>J Toxicol Environ Health.</i> 1990 ; 30 (1) : 1-14.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat/souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MIC</p>	<p><i>Doses</i> : 9 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 3 heures <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>	
	<p>Chez la souris, 70 % des femelles ont montré une perte embryonnaire totale. Suite à l'exposition, une baisse de poids des fœtus et des placentas a été observée tout au long de gestation.</p> <p>Chez le rat, le traitement a eu pour effet d'entraîner la baisse de poids des mères, des fœtus et des placentas. Une augmentation des pertes fœtales et résorptions embryonnaires a également été décrite par les auteurs.</p> <p>Les auteurs ont par ailleurs pu observer la diminution du taux de progestérone et de corticostérone chez les femelles n'ayant pas mené leur gestation à terme par comparaison aux femelles non traitées ou celles traitées et toujours gravides à j18.</p> <p>Les traitements journaliers à la progestérone ou à la dexaméthasone (destinée à prévenir l'œdème pulmonaire) n'ont pas limité la toxicité fœtale de l'isocyanate de méthyle.</p> <p>Cette étude contribue selon les auteurs à démontrer que la toxicité fœtale consécutive à l'exposition des mères à l'isocyanate de méthyle est au moins en partie indépendante de la toxicité maternelle. Néanmoins, le mécanisme de toxicité reste inconnu.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Singh RK, Srivastava A, Sethi N, Dayal R - Teratological studies on methylisocyanate in Charles Foster rats. <i>Biol Mem.</i> 1996 ; 22 (1) : 21-25.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal (non conventionnelle) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : MIC</p>	<p><i>Doses</i> : 0,212 ; 0,265 et 0,353 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 30 minutes avant accouplement <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Une légère baisse de la croissance pondérale des femelles gestantes a été décrite par les auteurs, atteignant un maximum de 10 % en fin de gestation à la plus forte dose.</p> <p>Les auteurs mentionnent également une légère augmentation du taux de résorption de 4, 6 et 9 % par dose croissante (3 % chez les témoins). Le traitement a également eu une incidence sur le poids des fœtus (baisse de 2 à 5 % selon la dose), ainsi que sur la présence d'anomalie uniquement dans les deux groupes les plus exposés (augmentation de l'incidence des fentes palatines de 7 et 11 % dans les groupes exposés à 0,265 et 0,353 ppm).</p> <p>L'absence de test statistique ne permet d'apprécier la significativité des effets observés.</p> <p>Par ailleurs, les fœtus n'ayant pas été exposés <i>in utero</i> au MIC, les effets sur le développement ne peuvent être attribués avec certitude au MIC lui-même.</p>	
<p>Synthèse des données animales sur le développement</p>		
<p>L'isocyanate de méthyle entraîne une toxicité embryonnaire et fœtale, y compris aux faibles doses qui peuvent entraîner une toxicité maternelle (1 seule espèce correctement testée).</p>		

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Pas de donnée.</p>
--	-----------------------

COMMENTAIRES

- **Commentaires dossier ECB :** l'isocyanate de méthyle n'entraîne généralement pas d'effet sur la fertilité en absence de toxicité parentale. L'isocyanate de méthyle est très toxique par inhalation et entraîne une toxicité maternelle, y compris à de faibles doses. Il devient alors très difficile de déterminer si une toxicité sur le développement peut s'observer en absence de toxicité maternelle. Les études sur le développement réalisées chez la femme ou l'animal ne permettent pas d'apporter une réponse définitive, mais suggèrent un lien de cause à effet entre la toxicité maternelle et la toxicité fœtale.

Néanmoins, le groupe d'experts a considéré qu'il était préférable, compte tenu du principe de précaution et de la difficulté d'interprétation des résultats, de classer la substance dans la catégorie 3, R63. (Rational for classification (revision) Methyl isocyanate. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 2001 (non publié).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Bien qu'une étude de qualité sur 2 générations donne des résultats rassurants, une autre étude de fertilité chez le rongeur relate des perturbations de la fertilité dans les deux sexes suite à l'exposition à l'isocyanate de méthyle. Toutefois, au regard de la qualité méthodologique insuffisante de cette étude, les effets observés peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Des études de bonne qualité chez le rongeur relatent un taux élevé de létalité *in utero* suite à l'exposition des mères gestantes à l'isocyanate de méthyle. Une toxicité maternelle est cependant présente. De plus, une augmentation de la mortalité *in utero* a été observée suite à l'exposition de femmes enceintes lors d'un accident industriel. Il est difficile de faire la part entre les effets dus à la toxicité maternelle et des effets directs sur le conceptus. Dans le doute, on considérera qu'il s'agit de signaux d'alerte forts d'atteinte au développement fœtal. Il est nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au conceptus. Si une pénétration est possible, une évaluation niveau d'exposition sera réalisée selon les règles de l'art. Les risques d'exposition accidentelle doivent être également pris en compte. Les résultats devront être (en absence de VTR développement publiée) inférieurs à la LOAEL/1 000, soit 0,001 ppm (en prenant l'étude de Schwetz, car Klimisch 2 et données les plus protectrices). Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses même sur un temps court (quelques heures). En l'absence de mesures précises 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 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

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. 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.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Isocyanate de méthyle (2007, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	Aucun
Etiquetage	U058 (non trouvé)
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
CSST	Format PMSD (28/06/1999)
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	06/04/2007 03/07/1994 31/05/1992 03/12/2002
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
INCHEM ICSC EHC CICADS HSG PIM SIDS	11/2003 Aucun Aucun Aucun Aucun Aucun
NIOSH HEALTH GUIDELINES POCKET GUIDE RTECS (par pocket guide)	Aucun 09/2005 08/2006
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998
Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology Lauwerys SAX'S	2001 Aucun 2004

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