

FICHE DEMETER

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

N° DEM 020

Adipate de diméthyle

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	Pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE (esters d'acides dicarboxyliques) : à confirmer avec le produit pur)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE : à confirmer avec le produit pur)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : données insuffisantes (pas d'effet avec le DBE aux doses non toxiques pour les mères : à confirmer avec le produit pur)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : données insuffisantes (pas d'effet avec le DBE aux doses non toxiques pour les mères : à confirmer avec le produit pur)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE aux doses non toxiques pour les mères : à confirmer avec le produit pur)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE au cours de l'allaitement aux doses non toxiques pour les mères)

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	-

Formule

C₈H₁₄O₄

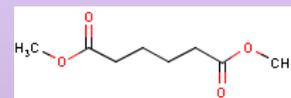
Numéro CAS

627-93-0

Famille chimique

Esters d'acide dicarboxylique

Formule éclatée



Synonymes

Adipate diméthylrique ;
Hexanedioate de diméthyle ;
Ester diméthylrique de l'acide hexanedioïque

Names / Synonyms

Dimethyl adipate ;
Dimethyl hexanedioate ;
Adipic acid dimethyl ester

FT INRS

N° 252

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : solvant liquide incolore, d'odeur légère et agréable.
	Solubilité : soluble dans les alcools, les cétones, les éthers et la plupart des hydrocarbures ; insoluble dans l'eau et les hydrocarbures aliphatiques à haut poids moléculaire.
	Volatilité : stable et modérément volatil.
	Autre : l'adipate de diméthyle est présent dans un mélange commercial appelé « esters d'acides dicarboxyliques ou DBE », utilisé dans l'industrie de la peinture et du revêtement.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 7,23 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : absorption rapide par voie digestive et déposition importante au niveau des voies aériennes supérieures par inhalation. Aucune donnée sur l'absorption par voie cutanée. L'hydrolyse de l'adipate de diméthyle peut conduire à la formation d'ester de monométhyl, d'acide dicarboxylique et de méthanol. Chez le rat, la libération de métabolites acides, catalysée par les carboxylestérases présentes dans l'épithélium nasal, est 100 à 1 000 fois plus importante que chez l'homme.
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	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Singh AR, Lawrence WH, Autian J - Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of adipic acid esters in rats. <i>J Pharm Sci.</i> 1973 ; 62 (10) : 1596-1600.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : intra-péritonéale</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : adipate de diméthyle</p> <p><i>Doses</i> : 64, 192, 383 et 639 mg/kg</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j5, j10 et j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 3</p>
Description des principaux effets observés	
<p>Une augmentation significative du nombre des résorptions est décrite uniquement dans le groupe exposé à la dose de 192 mg/kg. Il n'y a eu aucun fœtus mort-né.</p> <p>Des hémangiomes au niveau du cou, de l'épaule ou des pattes ont pu être observés sur quatre des animaux exposés <i>in utero</i> à la plus forte dose. L'examen squelettique de ce groupe a révélé que 5 des 26 fœtus avaient les vertèbres frontales allongées et soudées au sternum. 2 anomalies viscérales (absence d'un rein et orifice anal anguleux) ont également été rapportées.</p> <p>Dans le groupe exposé à la dose de 383 mg/kg, un fœtus n'avait pas de queue, et 4 des 29 fœtus avaient des vertèbres allongées et soudées au sternum.</p> <p>Des anomalies squelettiques sont décrites uniquement sur deux des animaux exposés à 64 mg/kg et aucun cas n'est mentionné dans le groupe le moins exposé.</p> <p>Les auteurs concluent que la DSENO pour l'ensemble des effets délétères étudiés est supérieure à 64 mg/kg et inférieure à 192 mg/kg. Cependant, l'absence de donnée sur la toxicité maternelle rend l'interprétation des résultats difficile.</p>	

Données animales complémentaires (exposition au DBE, mélange d'esters d'acide dicarboxilique)	
Références bibliographiques	Protocole
Kelly DP, Kennedy GL Jr, Keenan CM - Reproduction study with dibasic esters following inhalation in the rat. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1998 ; 21 (3) : 253-67.	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle, mâle</p> <p><i>Substance</i> : DBE (65 % glutarate de diméthyle + 18 % succinate de diméthyle + 17 % adipate de diméthyle)</p> <p><i>Doses</i> : 160, 400 et 1 000 mg/m³ (soit 33, 83 et 207 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j - 5 j/sem, 14 semaines avant l'accouplement, puis 7 j/sem, 8 semaines durant l'accouplement, la gestation et la lactation</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : toute la gestation (interruption de j19 au 3^{ème} j post-partum)</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
Description des principaux effets observés	
<p>Les auteurs rapportent une baisse de poids chez les rates exposées à 400 mg/m³ lors de la dernière semaine de l'étude (soit la 21^{ème} semaine de traitement) et une baisse de poids des animaux des deux sexes à la concentration de 1 000 mg/m³. Aucune différence n'a été mentionnée concernant la fertilité, la durée de gestation, la taille des portées, la viabilité et la performance de lactation. La légère baisse statistiquement significative de l'indice de fertilité (nombre des nouveau-nés vivants /nombre total des nouveau-nés) dans le groupe exposé à 160 mg/m³, en absence de relation dose-effet, a été jugée comme non liée au traitement par les auteurs.</p> <p>Les poids des nouveau-nés et des petits au 21^{ème} jour de lactation étaient plus faibles chez les animaux exposés à 1 000 mg/m³. Une légère baisse du poids relatif des reins chez les nouveau-nés femelles dont</p>	

	<p>les parents étaient exposés à 400 mg/m³ a été observée, en absence toutefois d'une relation dose-réponse.</p> <p>Les auteurs concluent que les DBE inhalés n'interfèrent pas de façon significative avec le processus de reproduction du rat en dépit d'effets toxiques faibles à modérés chez les géniteurs. En outre, l'absence de changements structuraux grossiers chez les nouveau-nés indiquerait également que ces substances ne sont pas toxiques pour le fœtus ou l'embryon en l'absence de toxicité maternelle dans cette espèce.</p> <p>La DSENO du DBE pour les paramètres de reproduction est équivalente à 207 mg/kg/j chez le rat.</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Alvarez L, Driscoll C, Kelly DP, Staples RE et al. - Developmental toxicity of dibasic esters by inhalation in the rat. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1995 ; 18 (4) : 295-314.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : DBE (65 % glutarate de diméthyle + 18 % succinate de diméthyle + 17 % adipate de diméthyle)</p> <p><i>Doses</i> : 160, 400 et 1 000 mg/m³ (soit 33, 83 et 207 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j16</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Les auteurs rapportent une diminution de la prise de poids chez les mères exposées à 400 et 1 000 mg/m³, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire durant les six premiers jours d'exposition dans ces deux mêmes groupes. Les mères de ces deux groupes ont également montré une baisse non significative du poids du foie.</p> <p>Aucune différence significative chez les fœtus des mères exposées comparativement aux fœtus témoins n'a été décrite par les auteurs quant à la toxicité sur la reproduction et le développement.</p> <p>La valeur de DSENO du DBE est de 33 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et de 207 mg/kg/j pour les effets sur le développement.</p>

Autres données pertinentes	Pas d'étude disponible sur cellules germinales <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	---

COMMENTAIRES

- La seule étude de toxicité sur l'adipate de diméthyle est difficile à prendre en compte, car il se peut que les effets tératogènes observés chez les fœtus soient une conséquence d'un effet toxique chez les rates gravides (pas de donnée sur la toxicité maternelle). Cette étude a par ailleurs été réalisée par une voie non usuelle (voie intra-péritonéale).
- Etant donné le peu d'études valables chez une seule espèce animale, et uniquement pour un mélange de DBE,

il n'est pas possible de conclure sur l'absence d'effets délétères chez les fœtus et d'effets sur la reproduction d'animaux exposés à l'adipate de diméthyle.

- Il n'existe aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le DBE. Un industriel (Dupont) propose une VME de 1,5 ppm de DBE totaux. Cette recommandation aurait été fixée pour prévenir la survenue des problèmes de vision brouillée chez les travailleurs.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Une étude exposant des rongeurs à l'adipate de diméthyle ne retrouve aucun effet sur la fertilité. Toutefois, cette étude teste un mélange d'esters de l'acide dicarboxylique, et cette étude se déroule sur une seule génération. Ainsi, on estime que l'adipate de diméthyle n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le produit a été testé selon une étude de bonne qualité dans une espèce animale, mais les règles considérées comme actuellement optimales demandent que des études soient conduites sur deux espèces afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y aurait donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit. Cependant du fait des données partielles permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons de prendre 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 IBE).

Il faut également tenir compte de l'effet « famille » des solvants organiques. 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*. Cette proposition coïncide avec la précédente.

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.

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. 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.

* 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^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Adipate diméthylique (2003, actualisation en 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Etiquetage	Aucun
ECB	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
CSST	19/06/2001 (maj développement)
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
IRSST	1999
Arbete och Hälsa	1999
TOXNET	
HSDB	14/02/2003
CCRIS	Aucun
GENE-TOX	Aucun
IRIS	Aucun
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	Aucun
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	Aucun

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.