

FICHE DEMETER

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

N° DEM 146

Alcool tétrahydrofurfurylique

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	Atrophie testiculaire, perturbation de la production de spermatozoïdes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Allongement du cycle œstral et de la durée de la gestation
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : résorptions embryonnaires en présence d'une toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : Pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse du poids des fœtus, mortalité
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : mortalité néonatale et postnatale
Allaitement	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes

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

Formule

C₅H₁₀O₂

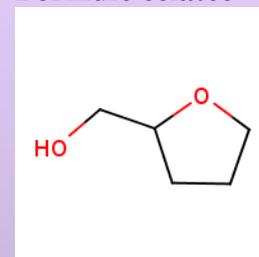
Numéro CAS

97-99-4

Famille chimique

Composés furaniques

Formule éclatée



Synonymes

Tétrahydro-2-furylméthanol ; THFA

Names / Synonyms

Tetrahydro-2-furylmethanol ; Tetrahydrofurfuryl alcohol ; 2-Furanmethanol, tetrahydro- ; THFA

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non classée IARC : non évaluée
Classification Mutagène	UE : non classée
Classification Reproduction	UE : catégorie 1B, H360Df
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : -

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore
	Solubilité : soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques
	Volatilité : modérément volatil (tension de vapeur : 186 Pa à 25 °C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 102,15 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = -0,11$ à 20 °C
	Autre : faible odeur éthérée
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,17 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme de vapeurs et d'aérosols
	Métabolisme : on ne dispose d'aucune donnée sur l'absorption, le métabolisme ou l'élimination de l'alcool tétrahydrofurfurylique, aussi bien chez l'humain que chez l'animal. Son passage transplacentaire ou dans le lait maternel n'est pas documenté.
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
	<i>Étude</i> : - <i>Population</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -
	<i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	Résultats
	-
Synthèse des données humaines	
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA). CLH Report. ECHA, 2011 (https://echa.europa.eu/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling/-/substance-rev/2129/term?viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=202-625-6&viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true).	<i>Étude</i> : - <i>Voie d'exposition</i> : - <i>Animal</i> : - <i>Sexe</i> : - <i>Substance</i> : -
	<i>Doses</i> : - <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : - <i>Méthode OCDE</i> : - <i>Cotation Klimisch</i> : -
	Description des principaux effets observés
	-

Résumé et discussion relatifs aux effets sur la reproduction

Effets sur la fertilité

Une atteinte testiculaire, caractérisée par une atrophie des testicules associée à une altération de la production de spermatozoïdes, a été observée dans les études de toxicité à doses répétées (28 et 90 jours) et dans une étude de dépistage sur la reproduction et le développement (OCDE 421). Dans cette dernière étude, l'absence d'effet sur la capacité de reproduction pourrait s'expliquer par le fait que chez les rongeurs, la production de spermatozoïdes est très supérieure au seuil pouvant entraîner un problème de fertilité et également par le fait que les mâles n'ont été exposés qu'un temps limité avant la phase d'accouplement. Cependant, on ne peut pas exclure que des effets similaires puissent, chez l'humain, entraîner des troubles de la fertilité.

De plus, bien que les effets sur les organes de la reproduction des mâles soient généralement observés en présence d'une diminution de croissance pondérale, ces effets ne sont pas considérés comme étant secondaires à une toxicité générale :

- Légère nécrose de l'épithélium des tubes séminifères au niveau des testicules de 2 mâles sur 5 dans le groupe exposé à 150 mg/kg/j, en absence d'effet sur la croissance pondérale (étude de toxicité par voie orale de 28 jours chez le rat).
- Altération de la spermatogenèse dans les groupes exposés à 300 et 1 000 mg/kg/j, comprenant une diminution du nombre moyen de spermatozoïdes dans les testicules et une diminution du taux de production des spermatozoïdes, en absence d'effet sur la croissance pondérale à ces doses (étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours chez le rat).
- Diminution du poids relatif de l'épididyme à la dose de 10 000 ppm (\approx 720 mg/kg/j) (étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le rat).
- Diminution du poids relatif de l'épididyme à la dose de 5 000 ppm (\approx 360 mg/kg/j) et diminution du poids relatif des testicules à la dose de 10 000 ppm (\approx 720 mg/kg/j) (étude de toxicité par voie orale de 90 jours chez le rat).
- Diminution du poids relatif de la prostate (100 et 150 ppm) et de l'épididyme (500 ppm) (étude de toxicité par inhalation de 90 jours chez le rat).
- Diminution du poids relatif des testicules et de l'épididyme chez les mâles exposés à 500 mg/kg/j (étude OCDE 421).

La baisse du poids relatif des organes de la reproduction montre bien que la perte de poids de ces organes est plus importante que la perte générale de masse corporelle. Les effets sur les organes sexuels des mâles ne sont par ailleurs pas considérés comme étant secondaires à un autre effet toxique.

Dans l'étude OCDE 421, un allongement de la durée du cycle œstral et de la gestation a été observé. Bien que cet allongement du cycle œstral puisse évoquer un effet possible sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'intensité de l'effet est considéré comme étant trop faible pour avoir une signification toxicologique.

Effets sur le développement

Le THFA provoque également des effets sur le développement chez le rat. Dans l'étude combinée de dépistage sur la reproduction et le développement, les pertes embryonnaires ont été totales chez les femelles exposées à la dose de 500 mg/kg/j. La plupart des femelles ont mis bas (8/11 femelles gestantes) dans le groupe exposé à 150 mg/kg/j. Néanmoins, seule près de la moitié des femelles avaient encore leurs petits le jour suivant la parturition, le nombre total des jeunes petits ayant fortement diminué. Ceci pourrait être lié au cannibalisme des mères.

À la naissance, environ la moitié des petits étaient mort-nés et parmi les vivants, la moitié des petits sont morts dans les 4 jours suivant la naissance au cours de l'allaitement. À noter également que les effets sur ou *via* la lactation n'ont pas pu être exhaustivement évalués (période d'exposition trop courte, entre J0 et J4 postnatal).

Dans cette étude OCDE 421, l'absence de mise bas à la plus forte dose de 500 mg/kg/j n'a pas permis de réaliser les examens fœtaux, ni d'évaluer les effets sur le développement.

Dans l'étude de dépistage se rapportant aux effets sur le développement (huit femelles par groupe, traitées de J6 à J15 de la gestation aux doses de 0, 10, 50, 100, 500 et 1 000 mg/kg/j), il a été observé une incidence de 100 % du nombre de résorptions précoces dans les groupes exposés à 500 et 1 000 mg/kg/j et une diminution du poids des fœtus dans le groupe exposé à 100 mg/kg/j (en absence de toxicité maternelle).

En ce qui concerne l'incidence des malformations externes et internes, aucune différence entre les groupes traités et témoins n'a été mentionnée dans chacune des deux études. Seules des malformations de la queue (filamenteuse), bien que non significatives, ont été observées sur 5 des 124 fœtus (dans 4 portées sur 8) exposés à 100 mg/kg/j. Les NOAEL pour la toxicité maternelle et sur le développement ont été respectivement de 100 et 50 mg/kg/j.

L'examen du dossier par le RAC (*Committee for Risk Assessment* de l'ECHA) a abouti aux conclusions suivantes :

- les effets sur la fertilité sont basés sur une toxicité testiculaire et un retard de la parturition, de même que sur l'issue de la gestation, en tenant compte cependant que celle-ci puisse être liée à un effet direct ou indirect du THFA.
- En ce qui concerne le développement, le dossier initial indiquait que la pertinence des effets sur la baisse de poids des fœtus et l'observation de queues en forme de filament était incertaine. Le rapporteur a noté que les résorptions, la baisse du nombre de petits vivants à la naissance, la baisse du nombre de petits vivants après la naissance (de 0 à 4 jours), de même que les effets sur la parturition et l'indice de viabilité n'étaient pas liés à la toxicité maternelle et a considéré qu'une classification dans la catégorie Repr. 1B était appropriée.

Dans sa discussion, le RAC a confirmé ce point de vue et a proposé de classer l'alcool tétrahydrofurfurylique comme Repr. 1B, H360Df selon les critères du CLP.

L'ECHA a adopté cette classification par consensus.

Final Minutes of the 23rd Meeting of the Committee for Risk Assessment (RAC-23) (27-30 November 2012). ECHA, 2012 (<https://echa.europa.eu/meetings-of-the-rac>).

Synthèse des données animales

Le THFA entraîne des effets toxiques (atrophie des testicules associée à une altération de la production de spermatozoïdes) sur l'appareil reproducteur des rats mâles. Chez les rats femelles, il entraîne un faible allongement de la durée du cycle œstral et de la gestation (signification toxicologique limitée). Le THFA entraîne des effets pour le développement embryonnaire et fœtal chez le rat (baisse de poids des fœtus, mortalité embryonnaire et fœtale). Les effets de la lactation sur le développement postnatal du rat (mortalité entre J0 et J4) sont à confirmer par des études complémentaires.

Autres données pertinentes

Les effets mutagènes sur cellules germinales n'ont pas été testés.

COMMENTAIRES

- Aucune donnée sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée chez l'humain.
- Chez l'animal, aucune étude de reproduction sur une ou plusieurs générations n'est disponible. Des effets sur l'appareil reproducteur des rats mâles ont été observés au cours d'une étude de dépistage reproduction/développement et confirmés dans des études de toxicité à doses répétées.
- La toxicité du THFA sur le développement de l'embryon et du fœtus a été observée dans une étude de dépistage reproduction/développement et dans une étude sur le développement chez le rat. Il n'existe que peu de données sur l'allaitement (mortalité au cours de l'allaitement, mais période d'exposition trop courte entre J0 et J4).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Les études réalisées chez le rat mettent en évidence une atteinte testiculaire (atrophie testiculaire, trouble de la production des spermatozoïdes). L'ECHA a classé l'alcool tétrahydrofurfurylique dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, H360Df. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Il est conseillé que les résultats soient inférieurs à la valeur du LOAEL/1 000 soit 0,1 ppm (en prenant la valeur LOAEL par inhalation de l'effet sur l'appareil reproducteur la plus basse, soit 100 ppm). Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. En cas d'impossibilité, toutes les mesures doivent être prises pour limiter les expositions notamment cutanée et digestive. Chez l'homme comme chez la femme, des difficultés de conception 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 fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

L'ECHA a classé l'alcool tétrahydrofurfurylique Repr. 1B, H360Df, en raison des effets observés chez le rat, caractérisés notamment par une augmentation des résorptions et de la mortalité néonatale, non liée à la toxicité maternelle. Du fait de cette classification, l'exposition professionnelle est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent. Si malgré tout une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification de l'alcool tétrahydrofurfurylique dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Les données animales montrent des effets qui demandent à être confirmés. Si une exposition devait se produire, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

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

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

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.