

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 196

## Cyclohexylamine

### Formule

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N

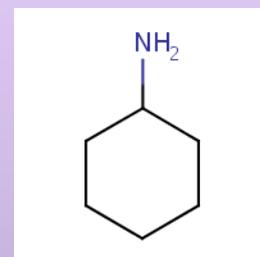
### Numéro CAS

108-91-8

### Famille chimique

Amines alicycliques

### Formule éclatée



## 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	Lésions testiculaires, atteinte sévère de la spermatogénèse et légère baisse de la fertilité chez le rat
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet sur la fertilité
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétale chez la souris (toxicité maternelle inconnue)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse du poids fœtal en présence d'une toxicité maternelle (rat)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris)

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

### Synonymes

Aminocyclohexane, Cyclohexanamine

### Names / Synonyms

Cyclohexylamine

### FT INRS

N° 230

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

### Biotox

Pas de fiche

### [Glossaire](#)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé IARC : non évalué
<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé
<b>Classification Reproduction</b>	UE : Repr. 2, H361f, susceptible de nuire à la fertilité
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP 8h : 10 ppm (40 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur indicative non réglementaire en France – circulaire de 1987). Valeur en Allemagne (MAK) : 2 ppm (8,2 mg/m <sup>3</sup> )

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b> Cyclohexylamine. FT 230. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2011 ( <a href="http://www.inrs.fr/fichetox">www.inrs.fr/fichetox</a> ).	<b>Forme :</b> liquide incolore à jaunâtre
	<b>Solubilité :</b> miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
	<b>Volatilité :</b> volatil (tension de vapeur : 1,5 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 : 99,17</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 1,49</math> (calculé)</li> </ul>
	<b>Autre :</b> -
<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 4,18 mg/m <sup>3</sup>	
<b>Toxicocinétique</b> Cyclohexylamine. FT 230. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2011 ( <a href="http://www.inrs.fr/fichetox">www.inrs.fr/fichetox</a> ).  Cyclohexylamine. In: HSDB. NLM, 2014 ( <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/">toxnet.nlm.nih.gov/</a> ).	<b>Voies d'expositions :</b> essentiellement respiratoire (sous forme de vapeurs ou de brouillards) et contact cutané
	<p><b>Métabolisme :</b> L'absorption par voie orale est quasi-totale, aussi bien chez l'animal (rat, chien, cobaye, lapin) que chez l'humain. Les autres voies d'exposition n'ont pas été étudiées.</p> <p>Après absorption, elle se distribue dans tout l'organisme et se concentre chez le rat dans les poumons, la rate, le foie, les surrénales, le cœur, le tractus gastro-intestinal et les reins.</p> <p>Chez le rat, seuls 8 % de la dose sont liés aux protéines plasmatiques contre 33 % chez l'homme. Chez la souris, les concentrations plasmatiques et testiculaires de cyclohexylamine suivent une relation linéaire, y compris à de fortes doses de 900 mg/kg/j administrées par voie alimentaire.</p> <p>La demi-vie sanguine est d'environ 1 à 2 heures chez le rat et 3 heures chez le chien. Chez l'homme, le pic est atteint en 1h30 à 2 heures et la demi-vie sanguine est de 3 à 5 heures.</p> <p>Une faible partie de la dose administrée est métabolisée : 10 % chez le rat et le cobaye, 30 % chez le lapin et seulement 1 à 2 % chez l'homme. Les voies principales comprennent une hydroxylation du noyau (rat, cobaye et lapin) et une désamination (chien, cobaye, lapin, homme).</p> <p>L'excrétion se fait très majoritairement par voie urinaire sous forme inchangée (80 à 90 %) chez la plupart des espèces. La clairance rénale est inversement proportionnelle à la dose, suggérant une saturation du processus. Chez l'homme, la clairance rénale est plus élevée que celle de la créatinine, indiquant une élimination par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. L'élimination dans les fèces et l'air expiré est négligeable.</p> <p>La cyclohexylamine diffuse librement à travers la membrane placentaire et est retrouvée chez le fœtus (singe). Sa présence dans le lait maternel n'est pas documentée.</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 1ère 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

#### Synthèse des données humaines

Les études humaines ne permettent pas de conclure quant aux effets potentiels de la cyclohexylamine sur la fertilité chez l'homme. Aucune étude sur la fertilité chez la femme ou sur le développement n'a été identifiée.

#### Résumé des données humaines

Revised opinion on cyclamic acid and its sodium and calcium salts (expressed on 9 March 2000). Scientific Committee on Food SCF/CS/EDUL/192 final. European Commission, 2000 ([https://ec.europa.eu/food/sci-com/scf\\_en](https://ec.europa.eu/food/sci-com/scf_en))

#### Étude épidémiologique : fertilité des travailleurs employés dans la fabrication du cyclamate :

Sur les 18 travailleurs de l'étude employés dans la fabrication du cyclamate, 4 d'entre eux ont été directement exposés à la cyclohexylamine pendant environ 20 ans et 1 a également été directement exposé pendant 2 ans. Les antécédents en termes de reproduction, ainsi qu'un échantillon de sperme et d'urine ont été fournis par les travailleurs. Dans la mesure où les salariés ont été exposés à d'autres situations susceptibles d'agir sur la fertilité, telles que des températures élevées sur le lieu de travail, la consommation élevée d'alcool ou le tabagisme, les résultats rapportés dans cette étude de cas n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse statistique. Dans l'ensemble du groupe, seul un homme avait un spermogramme normal, ainsi qu'une mobilité spermatique conforme à la norme établie par les critères de l'OMS. Les 5 salariés directement fortement exposés à la cyclohexylamine ont présenté des analyses du sperme (numération et mobilité) et une capacité reproductrice similaires à celles des salariés non exposés directement à la cyclohexylamine. De même, les résultats de 10 travailleurs avec de fortes concentrations urinaires de cyclohexylamine (0,12 - 1,45 mg/kg/j) étaient similaires à ceux avec une faible concentration urinaire de cyclohexylamine. L'apparente absence d'effet de l'exposition à la cyclohexylamine sur ces paramètres chez les 4 travailleurs exposés reste difficile à interpréter et ne peut être extrapolée à la population générale.

### Principales données animales

#### Synthèse des données animales (Fertilité)

Les testicules sont la cible privilégiée de la cyclohexylamine administrée à doses répétées par voie orale chez le rat, impactant faiblement la fertilité. Néanmoins, elle est sans effet sur la fertilité des femelles (rat, souris)

#### Synthèse des données animales (Développement)

La cyclohexylamine est embryolétale (souris). Elle est fœtotoxique uniquement à des doses toxiques pour les mères chez le rat. Elle n'est pas tératogène (rat, souris). La baisse de croissance et de la survie des petits au cours de l'allaitement chez la souris et le rat demandent à être confirmées.

Références bibliographiques	Protocole
<p>Khera KS, Stoltz DR, Gunner SW, Lyon DA et al. - Reproduction study in rats orally treated with cyclohexylamine sulfate. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1971 ; 18 (2) : 263-68.</p>	<p><i>Étude</i> : étude de reproduction sur 1 génération</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : rat (Wistar albinos)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle/mâle</p> <p><i>Substance</i> : sulfate de cyclohexylamine (CHS)</p> <p><i>Doses</i> : 0, 22, 44, 89 et 178 mg/kg/j (CHS)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continu 17 jours (0, 22, 44 et 89 mg/kg/j) ou 21 jours (44, 89 et 178 mg/kg/j) avant les accouplements, puis pendant la gestation et la lactation</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : non</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Le traitement administré aux différentes doses n'a pas eu d'incidence sur la croissance pondérale des animaux sur une période de 119 jours (2 portées au cours de la première expérimentation réalisée aux doses de 0, 22, 44 et 89 mg/kg/j) ou 69 jours (1 portée au cours de la seconde expérimentation réalisée aux doses de 44, 89 et 178 mg/kg/j).</p> <p>La fertilité des femelles n'a pas été altérée par le traitement. Concernant les mâles, les résultats indiquent une légère baisse du taux de conception chez les mâles exposés (au premier des trois accouplements successifs) par comparaison aux mâles des groupes témoins (les résultats incluant, dans la seconde expérimentation, des accouplements entre mâles traités et des femelles témoins).</p> <p>Le traitement n'a en revanche pas eu d'effet sur la viabilité embryonnaire ou le nombre de résorptions, y compris à la plus forte dose testée de 178 mg/kg/j. À la naissance, la taille des portées, le nombre de petits vivants par portée, ainsi que la viabilité 24 heures après la naissance n'ont présenté aucune différence significative entre les groupes d'animaux traités ou témoins. De même, le traitement n'a pas entraîné d'effet sur le poids des petits 2, 7, 14 et 21 jours après la naissance (comparaison entre les portées et à l'intérieur des portées).</p>

	Les examens réalisés sur les petits de 1 jour n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur la présence de malformation ou de variation du squelette, ni des viscères. Aucune valeur de NOAEL n'a été déterminée par les auteurs.
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Oser BL, Carson S, Cox GE, Vogin EE et al. - Long-term and multigeneration toxicity studies with cyclohexylamine hydrochloride. <i>Toxicology</i> . 1976 ; 6 (1) : 47-65.	<p><i>Étude</i> : étude de reproduction sur 5 générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)</p> <p><i>Animal</i> : rat (FDRL)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle / mâle</p> <p><i>Substance</i> : chlorhydrate de cyclohexylamine (pureté 99 %)</p> <p><i>Doses</i> : 0, 15, 50, 100 et 150 mg/kg/j (CHA)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : exposition en continu</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : non</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> <p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les animaux de la génération parentale F0 ont produit 6 portées, les accouplements étant successivement réalisés 1 semaine après la fin du sevrage de la portée précédente, alors que les générations suivantes ont produit 2 portées.</p> <p>Dans cette étude multi-générationnelles, 15 couples (mâles et femelles) de la première portée de chaque génération ont été sélectionnés 13 semaines après le sevrage pour donner naissance à la génération suivante (F1, F2, F3 et F4). En parallèle, 15 mâles des groupes traités (première portée) ont été accouplés avec des femelles non traitées. Concernant les secondes portées, la première moitié des femelles ont été sacrifiées en fin de gestation (examen des fœtus), la seconde à la fin du sevrage. Seuls les petits F4 ont été suivis jusqu'à maturité.</p> <p>Le traitement n'a pas entraîné l'apparition de signes cliniques. Il a néanmoins été observé, dans les groupes exposés à la plus forte dose de 150 mg/kg/j, une baisse de croissance pondérale associée à une diminution de la prise de nourriture en lien avec la palatabilité des aliments.</p> <p>Concernant les animaux F0, les auteurs ont relevé une légère diminution des indices de fertilité au cours des 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> portées dans les groupes exposés à la plus forte dose de 150 mg/kg/j. Les résultats de la 6<sup>ème</sup> portée, fortement altérés par l'âge des animaux, n'ont pas été rapportés. Les autres critères observés, gestation, parturition, viabilité, taille et poids des portées n'ont pas été altérés par le traitement administré aux différentes doses. Les analyses histologiques ont néanmoins permis d'observer une atrophie testiculaire plus fréquente dans les deux groupes exposés à 50 et 150 mg/kg/j, respectivement 9 mâles/13 et 12 mâles/20, <i>versus</i> 5/19 dans le groupe témoin.</p> <p>Les données relatives aux portées observées sur les 5 générations consécutives n'ont pas montré de diminution progressive des indices de fertilité et seule une baisse transitoire du nombre de portées (respectivement 12 et 11, dans les groupes exposés à 50 et 150 mg/kg/j) a été observée à la 3<sup>ème</sup> génération. Le traitement a en revanche entraîné, à la plus forte dose, une baisse du nombre de petits vivants par portée, en moyenne de 7,5 toutes générations confondues (5,8 (F0) à 8,4 (F4)), <i>versus</i> 10,9 dans le groupe témoin (pas d'analyse statistique). Aucun cas de mortalité n'a été observé au cours de la lactation. Les auteurs ont également rapporté dans les 5 générations une baisse de poids des animaux de 28 jours dans les groupes les plus exposés (150 mg/kg/j), mais aucune baisse graduelle n'a été observée toutes doses confondues au cours des générations successives (66,9 g – 82,8 g – 82,7 g – 75,7 g et 78,3 g de la génération F0 à F4). Un lien possible avec la baisse de croissance pondérale maternelle (faible palatabilité des aliments) ne peut être écarté.</p> <p>Concernant les secondes portées (étude de tératogénèse), les résultats n'ont pas montré d'augmentation significative de mortalité in utero, ni d'effet dose-dépendant de la baisse du nombre d'implantations. Seule une augmentation du nombre de résorptions (10 sur 77 implantations) a été observée dans le groupe exposé à 150 mg/kg/j (F4), mais des effets similaires ayant été observés dans d'autres groupes, y compris un groupe témoin, la signification de l'effet reste douteuse.</p> <p>Les examens des fœtus n'ont pas montré d'effets malformatifs des viscères et/ou du squelette. Seule une augmentation de la fréquence de fœtus présentant une absence ou une ossification incomplète des sternèbres a été rapportée à la fois dans les groupes traités et témoins dans les générations F3 et F4 par rapport aux générations précédentes.</p> <p>Enfin, les analyses histologiques ont montré chez les mâles les plus exposés (seuls examinés) une atrophie testiculaire qui peut être en rapport avec la légère baisse transitoire de la fertilité rapportée chez les mâles F3 les plus exposés.</p> <p>Aucune valeur de NOAEL n'a été déterminée par les auteurs. En tenant compte des effets testiculaires (atrophie), un NOAEL de 15 mg/kg/j sur la fertilité des mâles pourrait être retenu.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Kroes R, Peters PW, Berkvens JM, Verschuuren HG et al. - Long term toxicity and reproduction study (including a teratogenicity study) with cyclamate, saccharin and cyclohexylamine. <i>Toxicology</i>. 1977 ; 8 (3) : 285-300.</p>	<p><i>Étude</i> : étude de reproduction sur 6 générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)</p> <p><i>Animal</i> : souris (Swiss SPF)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle / mâle</p> <p><i>Substance</i> : sulfate de cyclohexylamine (présence d'impuretés non quantifiée)</p>	<p><i>Doses</i> : 0 et 0,5 % (environ 1 000 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : le protocole d'exposition n'est pas précisé</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : non</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Dans le cadre de cette étude de reproduction sur 6 générations, les auteurs ont également réalisé des études périnatales (sacrifice après le sevrage pour les deux premières générations, puis sacrifice au 20<sup>ème</sup> jour in utero pour les générations F3, F4 et F5), ainsi qu'une étude de tératogénèse sur la dernière génération F6. Concernant les résultats avec la cyclohexylamine (d'autres substances ont été testées seules ou en mélange), il est indiqué un retard de croissance, en général plus prononcé chez les femelles que chez les mâles. Ces observations ont été obtenues à partir d'animaux (20 femelles et 10 mâles) observés à chaque génération pendant les 4 premiers mois, les effets étant plus marqués au cours des premières générations.</p> <p>Les auteurs ont également rapporté une baisse significative du nombre d'implantations, du nombre de fœtus vivants dans toutes les générations, ainsi que l'augmentation de la mortalité post-natale (petits vivants à PND5 ou PND20/nbre de petits vivants à la naissance) et la diminution de leur croissance pondérale (5 et 20 jours après la naissance).</p> <p>Les examens réalisés sur les petits F6 n'ont mis en évidence aucun effet tératogène dans les groupes traités par comparaison au groupe témoin. Il est uniquement fait mention de retards d'ossification possibles.</p> <p>À noter qu'aucune information relative à d'éventuels effets du traitement sur les mères n'est précisée (comportement, alimentation, poids).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
<p>Creasy DM, Ford GR, Gray TJ - The morphogenesis of cyclohexylamine-induced testicular atrophy in the rat: in vivo and in vitro studies. <i>Exp Mol Pathol</i>. 1990 ; 52 (2) :155-69.</p>	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (1, 3, 7, 9 ou 13 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : rat (Wistar)</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : Chlorhydrate de cyclohexylamine</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 400 mg/kg/j (CHA)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>Les effets du traitement sur la croissance pondérale et la prise de nourriture des mâles ont été visibles dès la première semaine avec une diminution significative tout au long de l'étude (13 semaines) (p&lt;0,001).</p> <p>Concernant les testicules, la diminution du poids absolu a significativement diminué à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine de traitement (p&lt;0,05), puis s'est accentuée jusqu'à la fin de l'étude (p&lt;0,001 à 13 semaines). En revanche, le poids relatif, initialement augmenté au début de l'étude, s'est révélé comparable aux valeurs du groupe témoin à partir de la 9<sup>ème</sup> semaine de traitement.</p> <p>Les examens histologiques ont permis d'observer les effets du traitement sur les testicules de rats à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine. Dans le groupe traité, une vacuolisation des cellules de Sertoli associée à la perte localisée de spermatocytes ou des spermatogonies (sur moins de 10 % des tubes séminifères) était visible sur 4 des 15 mâles. Après 7 semaines de traitement, ce type de lésion s'est généralisé à l'ensemble des mâles, l'étendue et l'intensité des lésions étant plus importantes qu'après 3 semaines. Une déplétion localisée des cellules germinales, le plus souvent au stade de maturation des spermatides a été observée. Un retard de la spermatogénèse a clairement été mis en évidence chez de nombreux rats. Au lieu que la spermiation se produise à l'étape VIII de la spermatogénèse, des spermatozoïdes aux stades IX, X et XI étaient encore présents dans les tubes séminifères. À 9 semaines, 5 animaux présentaient une déplétion généralisée des cellules germinales sur plus de 75 % des tubes séminifères. La vacuolisation des cellules de Sertoli était telle qu'une rupture de l'épithélium germinale a pu être observée.</p> <p>À la 13<sup>ème</sup> semaine, les auteurs ont pu observer de fortes variations individuelles des lésions selon les animaux. Si une dégénérescence généralisée des cellules germinales a été observée chez 10 mâles,</p>	

	<p>seuls 10 % des tubes séminifères de 5 autres rats du même groupe présentaient des lésions. Si les coupes histologiques réalisées à 3 semaines ne permettaient pas de différencier les épидидymes des animaux traités ou non, une réduction marquée du nombre des spermatozoïdes et une augmentation des cellules germinales exfoliées et de débris ont été observées à partir de 7 semaines de traitement, en particulier chez les animaux ayant une lésion testiculaire prononcée. À 13 semaines, une vacuolisation des cellules épithéliales au niveau de la tête épидидymaire était visible sur 3 des 15 mâles traités. En revanche, aucune anomalie du cordon spermatique consécutive au traitement n'a été observée par les auteurs. Aucun NOAEL n'a pu être déterminé à partir de cette étude.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Gaunt IF, Hardy J, Grasso P, Gangolli SD et al. - Long-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. <i>Food Cosmet Toxicol.</i> 1976 ; 14 (4) : 255-67.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (2 ans)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (alimentation)</p> <p><i>Animal</i> : rat (Wistar)</p> <p><i>Sexe</i> : mâle / femelle</p> <p><i>Substance</i> : Chlorhydrate de cyclohexylamine</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 600, 2 000 et 6 000 ppm (24, 82 et 300 mg/kg/j pour les mâles et 35, 120 et 440 mg/kg/j pour les femelles)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les auteurs ont attribué au traitement une baisse dose-dépendante de la mortalité (baisse significative de la mortalité des femelles à partir de 63 semaines et 87 semaines chez les mâles dans le groupe exposé à 6 000 ppm), une diminution également dose-dépendante de la croissance pondérale significative à partir de 600 ppm dans les deux sexes (baisse respective de 31 et 41 % chez les mâles et les femelles du groupe exposé à 6 000 ppm à 101 semaines) et associée à une baisse (en moyenne de 10 %) de la consommation d'aliments significative à de nombreuses périodes au cours de l'étude toujours dans les groupes les plus exposés (6 000 ppm), plus rarement dans les groupes exposés à 2 000 ppm.</p> <p>Les examens histologiques ont par ailleurs mis en évidence une augmentation significative de lésions testiculaires (atrophie bilatérale) chez les mâles exposés à 6 000 ppm, ainsi qu'à 2 000 ppm (peu ou absence de spermatozoïdes dans les tubes séminifères). Aucune incidence de lésions testiculaires a été relevée dans le groupe exposé à 600 ppm.</p> <p>Aucune lésion significative sur les organes de la reproduction des femelles (utérus/vagin) n'a été rapportée dans cette étude.</p> <p>LOAEL pour la toxicité générale de 600 ppm (24 et 35 mg/kg/j respectivement chez les mâles et les femelles) ; NOAEL de 600 ppm (24 mg/kg/j) pour les organes de la reproduction des mâles et supérieure à 6 000 ppm (440 mg/kg/j) pour les femelles.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
James RW, Heywood R, Crook D - Testicular responses of rats and dogs to cyclohexylamine overdosage. <i>Food Cosmet Toxicol.</i> 1981 ; 19 (3) : 291-96.	<p><i>Étude</i> : toxicité à doses répétées (9 semaines)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : rat (CD) / chien (Beagle)</p> <p><i>Sexe</i> : mâle</p> <p><i>Substance</i> : CHA</p>	<p><i>Doses</i> : 0 et 200 mg/kg/j (rat) ; augmentation progressive pour atteindre 250 mg/kg/j (chien)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Les effets du traitement se sont manifestés chez les rats par une baisse de l'activité motrice et de toilettage au cours de la première semaine, alors que chez les chiens des vomissements fréquents (35 % des doses administrées) ont duré pendant les 4 premières semaines. Le traitement a ensuite été mieux toléré (baisse des vomissements à 12 % des doses administrées).</p> <p>Pendant les 9 semaines de traitement, la perte de poids des chiens a été d'environ 10 % (alimentation réduite de 25 %), alors que la croissance pondérale des rats a été réduite de 25 % (alimentation réduite de 15 %) par comparaison au groupe témoin. 13 semaines après l'arrêt du traitement, les chiens avaient retrouvé un poids et un appétit comparable à celui des chiens non traités, alors que la croissance pondérale (- 13 %) et la prise de nourriture (- 10 %) sont restées en deçà de celles du groupe témoin chez les rats.</p> <p>Chez les chiens, le traitement n'a pas eu d'incidence sur les concentrations hormonales de LH ou de testostérone sériques à aucun des moments de l'étude. En revanche chez les rats, une augmentation de la FSH (p&lt;0,05) et une diminution de la testostérone (p&lt;0,05) ont été observées chez les rats à la fin du traitement uniquement.</p>	

	<p>Chez le chien ont été observé une diminution du compte spermatique et une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux (<math>p &lt; 0,05</math>) ; une totale réversibilité de ces effets a été observée 13 semaines après l'arrêt du traitement.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur le poids de l'hypophyse, des testicules ou des organes sexuels secondaires dans aucune des deux espèces.</p> <p>Enfin, l'analyse quantitative de la spermatogénèse a permis de montrer que l'exposition à la cyclohexylamine avait une action ciblée sur les spermatocytes au stade pachytène, ainsi que sur les spermatides (jeunes de stade 1 et matures de stade 8) aussi bien chez le chien que chez le rat après 9 semaines de traitement. Contrairement au chien, ces effets ont persisté au cours des 13 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement chez le rat.</p>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Lorke D, Machermer L - The effect of cyclohexylamine on the embryo following oral administration to mice and rats. <i>Toxicol Lett.</i> 1983 ; 17 (1-2) : 137-43.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat (Long Evans) <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Chlorhydrate de cyclohexylamine	<i>Doses</i> : 0, 10, 30 et 100 mg/kg/j (CHA) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J15 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Si le traitement n'a pas eu d'incidence sur le comportement des mères (aucun cas de mortalité), il a en revanche causé une baisse de croissance pondérale aussi bien pendant (<math>p &lt; 0,01</math>), qu'après la phase de traitement à la fin de la gestation (<math>p &lt; 0,05</math>) à la plus forte dose de 100 mg/kg/j.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le nombre d'implantations, le taux de résorptions, le sex ratio, y compris à la plus forte dose de 100 mg/kg/j. Les seuls effets visibles à cette dose de 100 mg/kg/j se sont limités à une baisse significative du poids des fœtus et du placenta (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>L'exposition in utero à la cyclohexylamine n'a pas entraîné d'effet tératogène, ni aucun signe de retard de croissance sur le squelette des fœtus.</p> <p>NOAELs maternel et fœtal de 30 mg/kg/j.</p>		
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Lorke D, Machermer L - The effect of cyclohexylamine on the embryo following oral administration to mice and rats. <i>Toxicol Lett.</i> 1983 ; 17 (1-2) : 137-43.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : souris (NMRI) <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Chlorhydrate de cyclohexylamine	<i>Doses</i> : 0, 10, 30 et 100 mg/kg/j (CHA) <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J15 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le comportement des mères (aucun cas de mortalité) ou la croissance pondérale des mères.</p> <p>Le nombre d'implantations, le taux de résorptions, le sex ratio, le poids des fœtus ou le poids des placentas n'ont pas été altérés par le traitement (aucune différence significative entre les groupes d'animaux traités ou témoins). Bien que non mentionné dans le texte, la plus forte dose de 100 mg/kg/j a entraîné une augmentation significative (<math>p &lt; 0,05</math>) des résorptions. L'exposition in utero à la cyclohexylamine n'a pas entraîné d'effet tératogène, ni aucun signe de retard de croissance sur le squelette des fœtus.</p> <p>NOAEL maternel de 100 mg/kg/j et fœtal de 30 mg/kg/j.</p>		

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

- Chez l'humain, les effets de la cyclohexylamine sur la reproduction ou le développement ne sont pas suffisamment documentés pour établir des liens de causalité. L'étude de cas présentée précédemment ne permet pas en particulier de statuer sur les effets de l'exposition à la cyclohexylamine sur la fertilité chez l'homme ([rapport du SCF](#)).
- En dehors des études décrites précédemment, la littérature dispose d'autres travaux plus anciens dont les données n'ont le plus souvent été que brièvement rapportées. Au vu des études réalisées chez le rat, les effets semblent se limiter à une atteinte de l'appareil reproducteur des mâles, impactant faiblement leur fertilité. À noter que la production particulièrement élevée de spermatozoïdes et l'existence d'une importante réserve épидидymaire chez le rat font qu'il est considéré comme une espèce peu sensible aux effets sur la fertilité. Par conséquent, l'atteinte, même faible, de la fertilité témoigne d'une atteinte sévère de la spermatogénèse qu'il convient de considérer comme un effet pertinent à prendre en compte.
- Les données, également issues de publications anciennes (Kennedy GL, Sanders PG, Weinberg MS, Arnolf WD et al. – Reproduction studies in rats and rabbits with cyclohexylamine sulfate. Abstracts of Papers for the Eighth Annual Meeting of the Society of Toxicology, 1969) résument les résultats de deux études où les rats et les lapines ont été exposés au sulfate de cyclohexylamine pendant la période critique de l'organogénèse, ainsi qu'une 3<sup>ème</sup> étude où des rates ont été exposées du 15<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au sevrage des petits (1,5 et 15 mg/kg/j). Il est seulement précisé une baisse de la survie des petits entre les 4<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> jours d'allaitement, dans 1 étude. Il n'est pas précisément fait mention des résultats sur le développement, une absence d'effet pouvant être sous-entendue. Les effets observés sur la progéniture à partir des études de reproduction sur plusieurs générations (survie néonatale et croissance) chez la souris sont difficiles à interpréter en absence de donnée sur la toxicité maternelle. Dans une étude de screening réalisée chez le singe Rhesus (1 femelle/dose), les résultats présentés uniquement sous forme de tableau ne semblent pas indiquer d'effet du traitement (4 jours à des doses de 25, 50 ou 75 mg/kg à des périodes variables de la gestation) sur le poids des fœtus (pas d'analyse statistique étant donné les faibles effectifs de l'étude) (Wilson JG - Use of primates in teratological investigations. *Med Primatol.* 1972 ; 3 : 286-95). Seule une anomalie des viscères (rate accessoire) et quelques rares cas d'anomalies du squelette (absence ou côte surnuméraire) ont été rapportés indépendamment des doses d'exposition. Le protocole ne permet pas d'établir de valeur sans effet (NOAEL), même si le traitement ne semble pas avoir eu d'effet sur le développement des fœtus (aucune malformation n'a en particulier été rapportée).

## Fertilité

La cyclohexylamine a été testée par voie orale dans plusieurs études de reproduction sur 1 ou plusieurs générations chez le rat et la souris ainsi que dans plusieurs études de toxicité à doses répétées de qualité chez le rat. Des lésions testiculaires ainsi qu'une atteinte sévère de la spermatogénèse ont été observées chez le rat, affectant faiblement la fertilité des mâles. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été observé chez le rat et la souris. En Europe, la cyclohexylamine est classée 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 d'atteinte de la fertilité masculine. 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. Chez l'homme, les résultats devraient être inférieurs à la VTR de 0,2 mg/kg/j publiée par l'US EPA, basée sur les effets testiculaires observés chez le rat (NOAEL 18 mg/kg/j). Après ajustement temporel (destiné à tenir compte de la différence entre la durée d'exposition en milieu professionnel et la durée d'exposition dans l'étude expérimentale), cette valeur devient 0,84 mg/kg/j  $((0,2 \times 24 \times 7) \div (8 \times 5) = 0,84)$ . En considérant qu'une personne inhale 10 m<sup>3</sup> d'air par jour de travail, la valeur à ne pas dépasser par inhalation serait de 5,88 mg/m<sup>3</sup>  $((0,84 \times 70) \div 10 = 5,88)$  pour un homme de 70 kg. Cependant, le précédent calcul conduit à une valeur supérieure au dixième de la valeur limite d'exposition professionnelle allemande (valeur MAK : 8,2 mg/m<sup>3</sup>) (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 0,82 mg/m<sup>3</sup>. Les contacts cutanés seront également à éviter.

Chez l'homme, 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 lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

En cas de difficulté à procréer chez la femme, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner la cyclohexylamine.

## Exposition durant la grossesse

La cyclohexylamine a été testée par voie orale chez le rat et la souris dans plusieurs études de reproduction sur 1 ou plusieurs générations, ainsi que dans plusieurs études de développement prénatal. Une embryolétalité a été mise en évidence chez la souris (toxicité maternelle inconnue), ainsi qu'une fœtotoxicité chez le rat en présence d'une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et la souris. Ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte douteux d'atteinte du développement embryonnaire et fœtal. Du fait de la présence de signaux d'alerte, bien que douteux, il est recommandé de tenter de substituer le produit. Si la substitution est impossible, il est nécessaire de prendre toutes les mesures de prévention afin de limiter la formation de vapeurs ou de brouillards et d'éviter les contacts cutanés. En l'absence de VTR basée sur les effets sur le développement, il est conseillé 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 VLB). En tenant compte de la valeur MAK allemande, la valeur à ne pas dépasser par inhalation est ainsi de 0,82 mg/m<sup>3</sup>.

En l'absence de mesure précise d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit, et ce durant toute la grossesse. 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. Chez le rat et la souris, une augmentation de la mortalité post-natale et une diminution de la croissance pondérale a été observée, qui demandent à être confirmées. Dans le doute, on évitera d'exposer à la cyclohexylamine 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.