

FICHE DEMETER

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

N° DEM 148

EDTA

Formule

C₁₀H₁₆N₂O₈

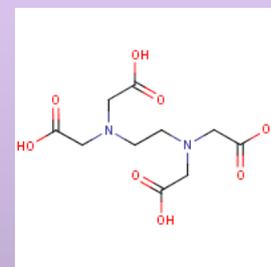
Numéro CAS

60-00-4

Famille chimique

Acides organiques
dérivés de
l'éthylènediamine

Formule éclatée



Synonymes

Acide édétique ; Acide
éthylènediaminetétracé-
tique

Names / Synonyms

EDTA, Edetic acid,
Ethylenediaminetetra-
acetic acid

FT INRS

FT 276

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

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 d'effet (sels de calcium)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet (sels de calcium)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétal et tératogène en présence d'une toxicité maternelle
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité fœtale et baisse de croissance pondérale en présence d'une toxicité maternelle
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet (sels de calcium)
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

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 classée
Classification Cancérogène	UE : non classée IARC : non évaluée
Classification Reproduction	UE : non classée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : -

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : cristaux incolores
	Solubilité : l'acide est peu soluble dans l'eau et insoluble dans de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : non déterminée
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 292,3 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = -5$ à $-3,34$ selon les sources
	Autre : agent chélateur
	Facteur de conversion : $1 \text{ ppm} = 11,96 \text{ mg/m}^3$
Toxicocinétique	Voies d'exposition : essentiellement respiratoire (sous forme de poussière) et cutanée.
	<p>Métabolisme : les données chez l'humain comme chez l'animal sont peu nombreuses et concernent uniquement l'exposition aux sels de l'EDTA.</p> <p>Les études par voie orale réalisées avec des sels radiomarqués au C^{14} ont montré que l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est faible, aussi bien chez l'animal (2 à 18 %) que chez l'humain (élimination de 5 % de la dose administrée en 24 heures). L'absorption par contact cutané ne dépasserait pas 0,001 % chez l'humain. L'absorption par inhalation n'est pas documentée.</p> <p>Les rares données métaboliques disponibles indiquent que l'EDTA n'est pratiquement pas métabolisé chez l'humain et rapidement éliminé dans les urines.</p> <p>Son passage transplacentaire et sa présence dans le lait maternel ne sont pas documentés.</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
European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Edetic acid (EDTA). EUR 21314 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2004 : 154 p.	<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	
Des femmes enceintes traitées par EDTA (CaNa ₂ EDTA) dans le cadre d'une intoxication au plomb ont accouché d'enfants normaux (traitements administrés tardivement au cours de la grossesse). Ces données sont insuffisantes pour évaluer les effets de l'EDTA sur la reproduction ou le développement.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Edetic acid (EDTA). EUR 21314 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2004 : 154 p.	Résumé des effets sur la reproduction Les résultats d'une étude sur plusieurs générations chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fonction reproductive et la gestation jusqu'à des doses de 250 mg/kg/j de sels disodiques de calcium de l'EDTA (CaNa ₂ EDTA). D'après une autre étude moins fiable, la reproduction a abouti à un échec total (absence de portée) chez des animaux exposés à des doses alimentaires de 3 000 mg/kg/j de sels disodiques de l'EDTA. Les études de toxicité sur le développement avec l'EDTA, des sels de sodium et d'agents chélateur comme le calcium et le zinc ont été réalisées chez le rat, le plus souvent à des doses uniques. Des effets sur le développement embryonnaire et fœtal ont été observés au cours de l'exposition répétée à différentes phases de la gestation chez des femelles exposées par différentes voies d'administration (alimentaire, gavage, sous-cutanée, intramusculaire). Toutes ces études à l'exception d'une (Schardein et al, 1981) ont montré un profil malformatif important incluant fentes palatines, malformations graves du cerveau, anomalies oculaires, micrognathie ou agnathie, syndactylie, pattes arquées et anomalies de la queue. Ces effets ont été le plus souvent observés à des doses entraînant une toxicité maternelle. Les études réalisées par voie orale ont mis en évidence que les effets sur le développement étaient plus marqués lorsque la substance était administrée dans l'alimentation plutôt que par gavage. La plupart de ces études étant réalisées à partir de doses uniques, aucune valeur de NOAEL pour la toxicité sur le développement ou la toxicité maternelle n'a pu être déterminée. On a cependant pu établir une relation effet-dose à partir de la seule étude par voie alimentaire de Swenerton et Hurley (1971), dans laquelle les animaux ont reçu des doses de 2 ou 3 % de sels disodiques de l'EDTA (correspondant à des doses de 1 000 et 1 500 mg/kg/j). Dans cette étude, les effets sur le développement ont clairement pu être établis à la dose de 1 500 mg/kg/j à partir de l'augmentation du rapport du nombre de fœtus morts ou de résorptions (40 à 54 %), l'augmentation du nombre des sites d'implantations présentant des résorptions, morts ou malformations fœtales (97 à 100 %), l'augmentation de l'incidence des petits vivants malformés (87 à 100 %), la diminution du nombre de petits par portée et la diminution du poids des fœtus. Des effets, bien que moins importants, ont également été observés au cours de l'exposition de doses alimentaires de 1 000 mg/kg/j (l'augmentation de 11 % du nombre des sites d'implantations présentant des résorptions, morts ou malformations fœtales, augmentation de l'incidence des petits vivants malformés (7 %) et diminution du poids des fœtus). Par conséquent, nous pouvons en conclure que la pente relative à la relation dose-réponse des effets sur le développement est forte.

Bien que la toxicité maternelle soit concomitante aux effets tératogènes observés à ces deux doses d'exposition par l'alimentation, il semble que la nature même des malformations observées chez les petits ne soit pas secondaire aux effets de la substance sur les mères (baisse de l'alimentation et de la croissance pondérale, diarrhées), mais plutôt le résultat de l'interférence directe de la substance avec l'homéostasie du zinc endogène. Cette hypothèse est étayée par les observations suivantes :

- L'administration du complexe zinc/calcium de l'EDTA a entraîné les mêmes baisses de croissance pondérale des mères et de poids des fœtus que dans le groupe ayant reçu le CaEDTA, mais n'a en revanche pas mis en évidence d'effet tératogène sur la progéniture (Brownie et al., 1986). De même, l'administration de ZnEDTA à doses entraînant une toxicité maternelle (baisse de prise de nourriture, perte significative de poids) n'a pas mis en évidence de toxicité fœtale ou d'effet tératogène.
- Il a été montré, à partir de l'étude de Swenerton and Hurley (1971), qu'un supplément alimentaire en zinc suffisant pouvait enrayer les effets tératogènes (et fœtotoxiques) de la progéniture de femelles exposées à des sels d'EDTA, malgré la persistance des diarrhées modérées à sévères observées chez les mères.

De plus, il a été rapporté à plusieurs reprises que le profil des malformations observées après l'exposition de femelles gestantes à des sels de l'EDTA ou sel de calcium de l'EDTA était comparable à celui observé chez des femelles ayant un régime alimentaire déficient en zinc, aussi bien sur une courte période que tout au long de la gestation.

Cependant, la relation entre la déplétion en zinc des femelles gestantes, celle des petits et les effets observés a été examinée dans une seule étude où les sels de calcium ou de zinc ont été administrés par voie sous-cutanée à différentes doses (Brownie et al, 1986). La réduction, chez les mères, de la concentration plasmatique de zinc de 30 à 40 % provoquée par l'injection de 4 mmol/m²/j de CaEDTA semble être la dose critique induisant des effets toxiques (baisse de la consommation alimentaire et du gain de masse corporelle). Dans la même étude, les concentrations tissulaires en zinc des fœtus d'environ 12 µg/g et la concentration d'environ 4 µg/fœtus semblent être les doses critiques induisant des malformations et des troubles du développement des petits, les niveaux de doses étant similaires à ceux entraînant une toxicité maternelle.

Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques en zinc des mères et la concentration en zinc des petits n'a été démontrée.

Aucune investigation supplémentaire n'a été menée pour comparer l'étendue de la déplétion en zinc lors de l'administration de sels de l'EDTA, supposée être plus importante que lors de l'administration de sels de calcium de l'EDTA.

Dans la mesure où il a été démontré qu'un régime carencé en zinc était en lui-même la cause des effets sur le développement et des effets tératogènes sur la progéniture (Hurley et Swenerton, 1966 ; Hurley et al., 1971), la déplétion de la nourriture en zinc et/ou la déplétion de la concentration tissulaire endogène en zinc provoquée par l'administration d'EDTA semble être l'élément déterminant dans l'apparition de la toxicité embryonnaire et/ou fœtale et l'induction des malformations.

Un apport suffisant en zinc permettrait de prévenir ou d'atténuer les effets fœtotoxiques et tératogènes de l'EDTA. L'effet chélateur de l'EDTA vis-à-vis du zinc entraîne, de toute évidence, une déficience spécifique en zinc potentiellement tératogène.

Synthèse des données animales

Fertilité

L'EDTA n'a pas d'effet sur la fonction reproductrice des rats mâles ou femelles jusqu'à la dose de 250 mg/kg/j (sels de calcium de l'EDTA) administrée par voie orale.

Développement

L'EDTA (sels de calcium) est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez l'animal en présence d'une toxicité maternelle. Ces effets seraient consécutifs au potentiel chélateur de l'EDTA vis-à-vis du zinc en particulier. La LOAEL développement est de 1 000 mg/kg/j.

Autres données pertinentes

La génotoxicité de l'EDTA sur cellules germinales a été testée dans 4 études *in vivo* chez la souris. Le sel de sodium de l'EDTA a induit un résultat positif uniquement au test du micronoyau sur les spermatozoïdes à une forte dose de 186 mg/kg (proche de la DL50) administrée par voie intra-péritonéale (I.P.). Les trois autres études (test d'aneuploïdie sur spermatogonies (186 mg/kg I.P.), test de dominance létale (10 mg/kg, eau de boisson pendant 5 jours) se sont révélées négatives. L'effet aneugène mis en évidence à partir du test du micronoyau a donc été observé au cours d'une phase spécifique de la spermatogénèse, et à une très forte dose. Le mécanisme donnant lieu à un effet aneugène étant basé sur un effet seuil, ce potentiel pourrait ne pas s'exprimer à de faibles doses (European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Edetic acid (EDTA). EUR 21314 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2004 : 154 p.).

Les effets neurotoxiques de l'EDTA ont été mis en évidence chez l'animal à partir d'études où les expositions ont été réalisées par des voies considérées comme non usuelles (intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale). *In vitro*, l'EDTA (1 mM) interfère dans la différenciation des cellules embryonnaires de cerveau de rats (FT 276, INRS (www.inrs.fr/fichetox)).

COMMENTAIRES

- Les effets de l'EDTA sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés chez l'humain. Toutefois, de nombreuses femmes enceintes ont reçu des traitements chélateurs du plomb à base d'EDTA. Il n'a pas été signalé d'effet particulier sur la grossesse du fait de ces traitements.
- Les effets de l'EDTA sur la reproduction n'ont pas été étudiés chez l'animal. On dispose uniquement d'une étude sur plusieurs générations réalisée avec le sel disodique de calcium de l'EDTA. Aucun effet sur la capacité de reproduction des mâles ou des femelles n'a été mis en évidence à la dose maximum de 250 mg/kg/j.
- Plusieurs études sur le développement ont mis en évidence une toxicité embryonnaire et fœtale, de même qu'un effet tératogène en présence d'une toxicité maternelle. La toxicité sur le développement de l'EDTA serait liée à son potentiel chélateur, en particulier vis-à-vis du zinc (et du calcium). La LOAEL développement est de 1 000 mg/kg/j.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Seuls les effets du sel disodique de calcium de l'EDTA ont été étudiés ; aucun signal d'alerte n'a été mis en évidence.

En cas de difficulté à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner le produit.

Exposition durant la grossesse

Plusieurs études chez le rat ont montré des effets tératogènes, embryotoxiques et fœtotoxiques concomitants à la présence d'une toxicité maternelle. Ces effets semblent liés à l'interférence directe de l'EDTA avec le métabolisme du zinc endogène ; ces signes doivent donc être considérés comme des signes d'alerte notables.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme jusqu'au *conceptus*. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la LOAEL/1 000, soit 1 mg/kg/j. Pour une personne de 60 kg, cela correspond à 60 mg/j. Les femmes sont considérées comme inhalant au travail chaque jour 10 m³ sur 8 heures ; la concentration atmosphérique à ne pas dépasser sera de 6 mg/m³ (0,5 ppm).

Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque d'exposition accidentelle susceptible de dépasser ces doses, même sur un temps court (quelques heures).

En l'absence de mesure précise d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte 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 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 retrouvé aucune étude publiée chez l'homme et l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère durant 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, 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.