

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 079

### Formule

C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N

### Numéro CAS

75-05-8

## Acétonitrile

### Famille chimique

### Formule éclatée



### Synonymes

Cyanure de méthyle ;  
Cyanométhane ;  
Ethanenitrile

### Names / Synonyms

Methyl cyanide ;  
Cyanomethane ;  
Ethyl nitrile

### FT INRS

N°104

([www.inrs.fr/fichetox](http://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 (à confirmer)
Fertilité femme	Pas d'effet (à confirmer)	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas d'effet (à confirmer)	Embryotoxicité : pas d'effet (en absence de toxicité maternelle rat, souris, lapin) (effet tératogène uniquement chez le hamster à forte dose)
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Pas d'effet (à confirmer)	Fœtotoxicité : pas d'effet (en absence de toxicité maternelle)
	Pas d'effet (à confirmer)	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas d'effet 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 classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP août 2001).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP (8 h) = 40 ppm (70 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme :</b> liquide incolore, d'odeur étherée, relativement stable en conditions normales de température et de pression.
	<b>Solubilité :</b> miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité :</b> très volatil (tension de vapeur 5,86 kPa à 25 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 41,05 g</li> <li>• Pka : 29,1</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (K<sub>OW</sub>) : log = 0,34</li> </ul>
	<b>Autre :</b> Pur à 99,5 % (le proprionitrile est le principal contaminant).
	<b>Facteur de conversion :</b> 1 ppm = 1,68 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions :</b> principalement par voie respiratoire (vapeurs) et cutanée ; occasionnellement par voie digestive.
	<b>Métabolisme :</b> facilement absorbé dans l'organisme par l'une ou l'autre des voies d'exposition. L'acétonitrile se répartit dans tout l'organisme. Chez l'animal, on le retrouve rapidement au niveau du foie et des reins, puis plus tardivement dans le tractus gastro-intestinal, le thymus et les organes reproducteurs. Il ne semble pas y avoir d'accumulation dans les tissus. Il est principalement métabolisé dans le foie par le système des monooxygénases à cytochrome P450 pour former du cyanhydrine de méthyle instable qui se décompose en formaldéhyde et cyanure d'hydrogène, étant lui-même un poison de la respiration cellulaire. Le cyanure d'hydrogène peut se conjuguer, en présence d'oxygène et de NADPH, au thiosulfate pour former du thiocyanate. L'élimination se fait sous forme inchangée dans l'air expiré ou les urines, et sous forme de métabolites libres ou conjugués dans les urines. Chez l'homme, les demi-vies d'élimination urinaire sont de 32 heures pour l'acétonitrile et 15 heures pour le cyanure d'hydrogène. La souris est l'animal qui métabolise l'acétonitrile le plus rapidement, c'est aussi le plus sensible à sa toxicité. Son passage dans le lait maternel n'est pas documenté.
<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 1 <sup>ère</sup> 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

<b>Principales données humaines</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Synthèse de l'évaluation des risques</b>
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Acetonitrile. EUR 19839 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 126 p.</p>	<p><b>Effets sur la reproduction :</b> Les effets de l'acétonitrile sur la fertilité ne sont pas documentés dans l'espèce humaine, ni effets ovariens, ni effets testiculaires.</p> <p><b>Effets sur le développement :</b> Une étude cas-contrôle réalisée sur des femmes finlandaises travaillant en laboratoire n'a pas mis en évidence d'effet significatif entre l'exposition à l'acétonitrile et l'augmentation du risque d'avortements spontanés ou de malformations (Taskinen et al., 1994). Le nombre d'avortements spontanés parmi les 206 femmes exposées à l'acétonitrile n'était pas significativement supérieur à celui des 329 femmes du groupe témoin (Odds ration 1,4 [0,4-4,7]). De même, aucune association positive entre l'exposition au solvant et le risque malformatif n'a été trouvée parmi 36 femmes exposées sur 105 non exposées. Enfin, cette étude réalisée sur 500 femmes n'a pas révélé d'effet du solvant sur le poids de naissance des enfants.</p> <p>Toutefois le nombre de sujets exposés à l'acétonitrile dans cette étude était faible et ne permet pas de conclure de façon définitive.</p>
<b>Synthèse des données humaines</b>	
<p>Aucune association entre l'exposition à l'acétonitrile et le risque d'altération de la fertilité du couple ou du développement embryonnaire n'a été observé (avortement spontané, malformation ou retard de croissance chez des femmes exposées en milieu professionnel). Ce résultat reste à confirmer.</p>	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Synthèse de l'évaluation des risques</b>
<p>European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Acetonitrile. EUR 19839 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2002 : 126 p.</p>	<p><b>Effets sur la reproduction :</b> Aucune étude n'a été spécifiquement menée chez l'animal. Néanmoins, l'exposition de rats ou de souris à 100, 200 ou 400 ppm pendant 13 semaines n'a pas mis en évidence d'altérations du poids de l'épididyme ou du testicule droit, ni d'effet sur la motilité spermatique (Morrissey et al., 1988).</p> <p><b>Effets sur le développement :</b> De nombreuses études sur le développement ont été réalisées chez l'animal.</p> <p>Chez le rat, les résultats d'une étude d'exposition par inhalation, de bonne qualité, n'ont pas mis en évidence d'effets fœtotoxiques significatifs, y compris aux doses fortement toxiques pour les mères. Cette étude a permis d'établir une même valeur de DSENO (NOAEL) de 1 200 ppm à la fois pour la toxicité maternelle et la toxicité sur le développement (Mast et al., 1994).</p> <p>Au cours d'une autre étude d'exposition par inhalation sur le développement chez le rat, les auteurs ont déterminé des valeurs de DSENO de 1 200 ppm pour la toxicité maternelle et de 1 500 pour la toxicité sur le développement (Saillenfait et al., 1993).</p> <p>Toujours chez le rat, aucune anomalie fœtale n'a été observée au cours de deux études d'exposition d'acétonitrile par voie orale de femelles au cours de la gestation (Smith et al., 1987 ; IRDC, 1981). La toxicité embryonnaire (augmentation des résorptions et diminution des portées viables) n'est visible qu'aux doses entraînant une forte toxicité maternelle.</p> <p>Dans une autre étude réalisée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoires (GLP), des lapines ayant reçu des doses orales de 2, 15 ou 30 mg/kg entre les 6 et 18<sup>èmes</sup> jours de gestation ont montré aux deux plus fortes doses des signes de toxicité maternelle. Elle s'est exprimée à la dose intermédiaire de 15 mg/kg par une perte de poids qui a débuté à l'arrêt du traitement (J19). Une embryotoxicité a été observée uniquement à la plus forte dose de 30 mg/kg. Le traitement n'a entraîné l'apparition d'aucune anomalie externe, tissulaire, ou de malformations et variations squelettiques.</p> <p>Chez le Hamster exposé par inhalation à 5 000 ou 8 000 ppm d'acétonitrile au 8<sup>ème</sup> jour de gestation, une augmentation de l'incidence des résorptions et des malformations (exencéphalie, encéphalocèle,</p>

	<p>fusion des côtes) a été décrite (Willhite, 1983). Par voie orale ou intra-péritonéale (100 à 400 mg/kg au 8<sup>ème</sup> jour de gestation), des malformations identiques à celles obtenues par inhalation apparaissent sporadiquement et sur un nombre limité de fœtus.</p> <p>Dans la plupart des essais, les effets tératogènes sont observés en présence d'une toxicité maternelle. Par ailleurs, les résultats d'une étude réalisée chez le hamster selon un protocole non standard sont difficiles à interpréter.</p> <p>Aucune classification n'a été proposée.</p>
--	--

### **Synthèse des données animales**

L'acétonitrile est embryotoxique (résorptions) uniquement à des fortes doses (supérieures à 1 500 ppm) toxiques pour les mères. Des effets tératogènes sont observés uniquement chez le hamster au cours d'essais non standardisés.

<p><b>Autres données pertinentes</b></p>	<p>La toxicité de l'acétonitrile est liée à la production de cyanure d'hydrogène (poison de la respiration cellulaire).</p> <p>Non mutagène sur cellules ovariennes de Hamster chinois (CHO), mais provoque une légère augmentation, considérée comme équivoque, des échanges entre chromatides sœurs sans activation métabolique, ainsi que des aberrations chromosomiques après activation toujours sur cellules CHO.</p>
--	---

## COMMENTAIRES

- L'administration de thiosulfate bloque la formation du cyanure d'hydrogène formé lors de la métabolisation de l'acétonitrile et diminue la toxicité maternelle et fœtale.
- La valeur de DSENO de 1 200 ppm sur le développement (étude animale) est très éloignée de celle de 100 ppm recommandée dans le cadre de la caractérisation du risque (European Chemicals Bureau, 2002), ainsi que de la VME de 40 ppm. À noter que cette dernière valeur tient compte de facteurs d'incertitude adaptés à l'espèce humaine.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Une étude animale relate des données évaluant la toxicité de l'acétonitrile sur la fertilité des mâles. Elle ne trouve pas de signe de toxicité sur les organes reproducteurs mâles. Cependant, cette étude n'est pas conforme aux règles actuellement considérées comme adéquates pour détecter des signaux d'alerte d'atteinte à la fertilité (une étude de bonne qualité sur 2 générations - OCDE 416).

Aucune donnée expérimentale n'est disponible concernant l'impact de l'acétonitrile sur la fertilité féminine.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles 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

L'acétonitrile a été testé dans plusieurs espèces, rongeurs et non rongeurs, selon des études généralement de bonne qualité. La plupart ne montrent pas d'effet, une seule montre des malformations chez le hamster. Bien qu'on puisse penser que ce produit n'entraîne pas d'effet spécifique pour la grossesse, cette dernière étude nous oblige à prendre une marge de sécurité supplémentaire et 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 et/ou VLB).

### 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 1) Acétonitrile (2007, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Final RAR 006 (2002)
<b>IUCLID</b>	19/02/2000
<b>Etiquetage</b>	Non cherché
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	TER 91039 (février 1994) Aucun Aucun
<b>TOXNET</b> HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	24/06/2005 Aucun 05/04/2006 15/08/2005 10 références (42 trouvées)
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 1998

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.