

FICHE DEMETER

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

N° DEM 184

Ethylène thiourée

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 |
| Fertilité femme | Pas de donnée disponible | Données insuffisantes |
| Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme | Données insuffisantes | Embryotoxicité : résorptions, malformations squelettiques et viscérales en absence de toxicité maternelle (rat/hamster) |
| Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme | Fœtotoxicité : données insuffisantes | Fœtotoxicité : baisse de croissance pondérale, mortalité fœtale (rat/lapin/hamster) |
| | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible | Effet sur le développement post-natal : baisse de croissance pondérale et mortalité (rat et souris), précocité des marqueurs du développement postnatal (rat) |
| Allaitement | Pas de donnée disponible | Baisse de croissance pondérale et mortalité (rat, souris), hypothyroïdie (rat) |

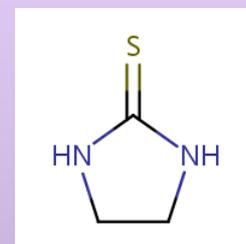
Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Formule
C₃H₆N₂S

Numéro CAS
96-45-7

Famille chimique
Imidazole et dérivés

Formule éclatée



Synonymes
ETU

Names / Synonyms
Ethylene thiourea ;
ETU ; 2-imidazolidinethione ;
imidazolidine-2-thione ; 2-imidazoline-2-thiol

FT INRS
317

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

| | |
|---|--|
| Classification Cancérogène | UE : non classée IARC : groupe 3 |
| Classification Mutagène | UE : non classée |
| Classification Reproduction | UE : Repr. 1B, H360D : peut nuire au fœtus |
| Valeurs limites d'exposition professionnelle | VLEP 8h : - |

CARACTÉRISTIQUES

| | |
|--|--|
| Propriétés physicochimiques | Forme : cristaux de couleur blanche à vert pâle |
| | Solubilité : soluble dans l'eau (20 g/l à 30 °C) et l'éthanol, insoluble dans l'acétone, l'éther et le benzène. |
| | Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $2,93 \cdot 10^{-4}$ Pa à 20 °C). |
| | Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 102,16 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = -0,66$ |
| | Autre : - |
| | Facteur de conversion : 1 ppm = 4,18 mg/m ³ |
| Toxicocinétique | Voies d'expositions : essentiellement respiratoire (poussière) et contact cutané. |
| Ethylenethiourea. In: Some thyrotropic agents. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 79. IARC, 2001 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol79/index.php). | <p>Métabolisme : chez l'Homme, les seules données disponibles mentionnent que chez des volontaires ayant bu pendant 8 jours du vin contenant 8,8 µg/l d'éthylène thiourée, 48,3 % de l'éthylène thiourée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.</p> <p>Chez l'animal (cobaye, rat), l'éthylène thiourée est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption par voie cutanée sur peau saine est relativement faible (14 % en 24 heures chez le cobaye). Aucune donnée n'est disponible par inhalation. Après absorption, l'éthylène thiourée se répartit rapidement dans tout l'organisme et s'accumule aux fortes concentrations dans la thyroïde. Chez le rat, sa présence dans le sang est détectée 5 minutes après une absorption par voie orale d'une dose de 100 mg/kg. L'élimination, quasi complète (82 à 99 %) dans les 48 heures, se fait essentiellement par voie urinaire (70 %), peu par les fèces (1 %). Le profil d'élimination est similaire chez la souris. En revanche, chez le singe, l'élimination est plus lente (55 % <i>via</i> les urines et 1,5 % dans les fèces, 48 heures après l'administration).</p> <p>Chez le rat, le principal métabolite est l'éthylène urée (12 à 18 %) ; les autres métabolites identifiés sont l'imidazolone (5 %), l'imidazole (2 %) ainsi que des traces de métabolites soufrés. Une partie de l'éthylène thiourée, variable selon les espèces, est éliminée sous forme inchangée dans les urines (63 % chez le rat).</p> <p>Il a été montré que les concentrations d'éthylène thiourée chez la mère et le fœtus sont équivalentes après l'administration d'une dose unique au cours de la gestation (200 mg/kg au 12^{ème} jour) aussi bien chez la rate que chez la souris. Néanmoins, l'élimination chez la souris est plus rapide que chez la rate (demi-vies respectives de 5,5 et 9,4 heures) (IARC monographs volume 79, 2001). L'éthylène thiourée est retrouvé dans le lait maternel et le liquide amniotique.</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 | |
| | <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 | | |
| Les études humaines ne permettent pas de conclure quant aux effets potentiels de l'éthylène thiourée sur la reproduction ou le développement chez l'humain. | | |
| Résumé des données humaines (IARC monographs volume 79, 2001) | | |
| Effets sur la reproduction et le développement : | | |
| <p>Dans le cadre d'une étude rétrospective (Smith, 1976), les auteurs ont suivi 699 femmes en âge de procréer et employées dans une usine de fabrication de caoutchouc contenant de l'éthylène thiourée entre 1963 et 1971. Les auteurs ont pu comptabiliser 255 mères ayant donné 420 naissances. Parmi ces femmes, 59 étaient employées dans l'usine au cours de leur première grossesse et aucune n'a donné naissance à un enfant malformé. Sur les 420 enfants, 11 étaient porteurs de malformations. Trois d'entre eux étaient nés avant l'emploi de leur mère dans l'usine et 8 plus d'un an après que leur mère ait quitté leur emploi. Aucune association entre exposition à l'ETU et l'existence de malformations chez les enfants de mères exposées n'a pu être déduite à partir de cette étude.</p> | | |

| Principales données animales | | |
|---|---|---|
| Références bibliographiques | Protocole | |
| Toxicology and carcinogenesis studies of Ethylene Thiourea (CAS N° 96-45-7) in F344/N Rats and B6C3F ₁ Mice (Feed Studies). Technical Report Series N° 388. National Toxicology Program, 1992 (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr388.pdf). | <i>Étude</i> : étude préliminaire de reproduction sur 1 génération (traitement des femelles uniquement) <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat (F344/N) <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : ETU (pureté 99 %) | <i>Doses</i> : 0, 8, 25, 83 et 250 ppm <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 2 semaines avant l'accouplement, la gestation, la lactation. Exposition des petits par gavage après sevrage pendant 9 semaines. <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : non <i>Cotation Klimisch</i> : 2 |
| | Description des principaux effets observés | |
| | <p>Aucun effet néfaste sur les paramètres de reproduction, le nombre et le poids des fœtus, ni aucune malformation externe consécutive au traitement n'ont été observés. Les auteurs ont néanmoins observé une baisse de la survie des petits entre les 1^{er} et 4^{ème} jours après la naissance dans le groupe traité à la plus forte dose. Après le sevrage, le traitement administré par gavage a entraîné, à la plus forte dose (250 ppm soit environ 18,8 mg/kg/j), une baisse de croissance pondérale uniquement chez les mâles. À noter que dans son rapport, le NTP ne donne aucune indication sur la présence ou non de toxicité maternelle.</p> <p>La dose sans effet sur le développement a été déterminée comme étant de 83 ppm (soit environ 6,2 mg/kg/j).</p> | |

| Références bibliographiques | Protocole | |
|--|---|---|
| <p>Toxicology and carcinogenesis studies of Ethylene Thiourea (CAS N° 96-45-7) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Feed Studies). Technical Report Series N° 388. National Toxicology Program, 1992 (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr388.pdf).</p> | <p><i>Étude</i> : étude préliminaire de reproduction sur 1 génération (traitement des femelles uniquement)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : souris (C57B1/6N)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : ETU (pureté 99 %)</p> | <p><i>Doses</i> : 0, 33, 100, 330 et 1 000 ppm</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 2 semaines avant l'accouplement, la gestation, la lactation. Exposition des petits après sevrage pendant 9 semaines.</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : non</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| Description des principaux effets observés | | |
| <p>Aucun effet néfaste sur les paramètres de reproduction, le nombre et le poids des fœtus, ni aucune malformation externe consécutive au traitement n'ont été observés. Les auteurs ont néanmoins observé une baisse de la survie des petits âgés de 28 jours, ainsi qu'une baisse de croissance pondérale dans le groupe traité à la plus forte dose de 1 000 ppm (LOAEL : soit environ 150 mg/kg/j). À noter que dans son rapport, le NTP ne donne aucune indication sur la présence ou non de toxicité maternelle. La dose sans effet sur le <i>développement</i> a été déterminée comme étant de 330 ppm (soit environ 49,5 mg/kg/j).</p> | | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| <p>Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F et al. - Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2013 ; 59 : 261-71.</p> | <p><i>Étude</i> : développement pré/post-natal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : rat</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : ETU (pureté 98 %)</p> | <p><i>Doses</i> : 0, 0,1, 0,3 et 1 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J7-J20 + lactation. Exposition des petits par gavage du sevrage au 60^e et 70^e jour après la naissance pour les mâles et les femelles respectivement.</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| Description des principaux effets observés | | |
| <p>Le traitement a entraîné des résorptions totales chez 1 des 15 et 14 femelles des groupes exposés respectivement aux doses de 0,1 et 0,3 mg/kg/j (soit 6,7 et 7 %) et 4 des 20 femelles exposées à la plus forte dose, ainsi qu'1 cas de dystocie (soit au total 25 %). De même la durée de la gestation est réduite dans tous les groupes traités (de 13 à 64 % selon la dose), par comparaison au groupe témoin. Des écarts de croissance pondérale sont également visibles dans les groupes exposés à 0,1 et 0,3 mg/kg/j, alors que l'alimentation ne varie pas d'un groupe à l'autre. Le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur la taille des portées, malgré quelques animaux mort-nés décrits dans les groupes exposés aux doses de 0,1 et 0,3 mg/kg/j (aucun dans le groupe exposé à la plus forte dose). En revanche, dans le groupe exposé à la plus forte dose, les auteurs ont pu observer une diminution du nombre de petits vivants/portée, consécutive à des résorptions précoces mises en évidence par la présence de corps jaunes à l'autopsie. À la fin de l'allaitement, une augmentation du poids relatif de la thyroïde associée à des lésions histologiques est également mentionnée chez les mères (significative dans le groupe exposé à 0,1 mg/kg/j). La fonction thyroïdienne (TSH, T3, T4) est également perturbée chez les femelles traitées au cours de la lactation, caractéristique d'une hypothyroïdie. En ce qui concerne les petits, le traitement n'a pas eu d'effet sur la survie au cours de la lactation. Les auteurs décrivent au cours de cette phase précédant le sevrage une précocité de l'éruption des incisives, du dépliement des oreilles et de l'ouverture des yeux dans la plupart des groupes traités. Après le sevrage, les effets se limitent à des altérations histologiques de la thyroïde (diminution de la taille des follicules) et des modifications de la sécrétion de certaines hormones thyroïdiennes (T3 et T4) tout au long du développement post-natal (jusqu'au 60^{ème} jour pour les mâles et 70^{ème} pour les femelles). Les auteurs n'ont en revanche pas observé de variation de la croissance pondérale, ni d'effet sur le développement de l'appareil reproducteur des mâles et des femelles ou la maturation sexuelle (poids absolu et relatif des testicules, des ovaires, histologie, séparation du prépuce, ouverture vaginale). En revanche, une augmentation du nombre de jours par cycle est rapportée dans tous les groupes traités par comparaison aux femelles du groupe témoin (femelles de 75 jours environ).</p> | | |

| | | |
|---|---|--|
| | Les résultats de cette étude ont montré les effets de faibles doses d'ETU sur la reproduction et la fonction thyroïdienne au cours de l'exposition des femelles gestantes et de la progéniture (aucune dose sans effet sur le développement n'a été déterminée par les auteurs). | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I, de Ceaurriz J - Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three N,N'-substituted thiourea derivatives in rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1991 ; 17 (2) : 399-408. | <i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : ETU (pureté > 98 %) | <i>Doses</i> : 0, 15, 25 et 35 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : équivalent 414 <i>Cotation Klimisch</i> : 2 |
| | Description des principaux effets observés | |
| | <p>Aucun signe clinique de toxicité maternelle n'a été observé. Seule la croissance pondérale des femelles entre les 12^{ème} et 15^{ème} jours de gestation a baissé significativement dans les groupes exposés à 15 et 35 mg/kg/j. Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le nombre d'implantations, le nombre de fœtus vivants ou de pertes post-implantatoires.</p> <p>Une baisse significative de poids des fœtus a toutefois été observée à la fois chez les mâles et les femelles du groupe exposé à 35 mg/kg/j.</p> <p>Des malformations externes (méningocèle, méningorragie, sévères malformations des membres et de la queue) sont fréquemment observées dans le groupe exposé à 35 mg/kg/j. Les examens histologiques ont également révélé une augmentation significative de petits présentant des dilatations ventriculaires du cerveau aux deux plus fortes doses et des hydro-uretères ou dilatation des uretères à la dose de 35 mg/kg/j. L'incidence des variations squelettiques (corps vertébraux bilobés ou en altère et/ou ossification crânienne réduite) a également été augmentée dans ces deux groupes exposés par comparaison au groupe témoin.</p> <p>Il a été déterminé un NOAEL de 35 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et un NOAEL de 15 mg/kg/j pour les effets tératogènes.</p> | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| Khera KS - Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. <i>Teratology.</i> 1973 ; 7 (3) : 243-52. | <i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : ETU (pureté 100 %) | <i>Doses</i> : 0, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 21 à 42 jours avant la gestation jusqu'à J15/J6-J15/J7-J20 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2 |
| | Description des principaux effets observés | |
| | <p>La plus forte dose de 80 mg/kg/j a entraîné, après 7 à 8 jours de traitement, une forte mortalité des mères (9 sur 11). En revanche, la dose de 40 mg/kg/j, administrée 42 jours avant puis 15 jours pendant la gestation n'a pas provoqué de toxicité visible.</p> <p>Aucune toxicité maternelle n'a été rapportée par les auteurs.</p> <p>Les effets sur le développement ont été observés de manière identique, indépendamment de la durée du traitement.</p> <p>Dans les groupes exposés à 10 mg/kg/j, les effets se sont manifestés par la présence d'animaux présentant des exencéphalies, dilatations des ventricules. À partir de 20 mg/kg/j, les auteurs décrivent des hydrocéphales, encéphalocèles, méningocèles, micrognathies et anomalies de la queue, à partir 40 mg/kg/j des retards d'ossification du crâne, têtes bombées et à la plus forte dose également des fentes palatines, lésions rénales, des syndactylies et plusieurs types d'anomalies du squelette.</p> <p>Une baisse de poids des fœtus a également été observée à partir de 40 mg/kg/j (56 % à la plus forte dose).</p> <p>Les auteurs ont déterminé une dose sans effet sur la toxicité maternelle de 40 mg/kg/j et une dose sans effet sur le développement de 5 mg/kg/j.</p> | |
| Références bibliographiques | Protocole | |
| Teramoto S, Shingu A, Kaneda M, Saito R - Teratogenicity studies with | <i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : souris | <i>Doses</i> : 0, 200, 400 et 800 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J7-J15 |

| | | |
|---|--|---|
| <p>ethylenethiourea in rats, mice and hamsters. <i>Cong Anom.</i> 1978 ; 18 (1) : 11-17.</p> | <p><i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : ETU</p> | <p><i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| <p>Description des principaux effets observés</p> | | |
| <p>Le traitement n'a pas entraîné de toxicité maternelle, ni aucun effet sur le développement prénatal ou la croissance des fœtus, y compris à la plus forte dose testée de 800 mg/kg/j. Aucune malformation externe n'a été observée, en dehors de 3 cas spontanés (absence de paupières (2/65) et anomalie de la queue (1/171)). L'examen des viscères ou du cerveau n'a pas permis de mettre en évidence d'effet lié au traitement, alors qu'une faible incidence de fœtus présentant des anomalies de l'arche des vertèbres cervicales a été notée dans tous les groupes (8/52 groupe témoin, 13/89, 14/59 et 17/41 dans les groupes respectivement exposés <i>in utero</i> à 200, 400 et 800 mg/kg/j). Les auteurs ont conclu à une absence d'effet tératogène chez la souris (NOAEL sur le développement de 800 mg/kg/j).</p> | | |
| <p>Références bibliographiques</p> | <p>Protocole</p> | |
| <p>Khera KS - Ethylenethiourea: teratogenicity in rats and rabbits. <i>Teratology.</i> 1973 ; 7 (3) : 243-52.</p> | <p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : ETU (pureté 100 %)</p> | <p><i>Doses</i> : 0, 10, 20, 40 et 80 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J7-J20 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| <p>Description des principaux effets observés</p> | | |
| <p>Aucune toxicité maternelle n'a été rapportée par les auteurs. Une augmentation significative ($p < 0,05$) du nombre de résorptions et de fœtus morts par portée a été observée dans le groupe exposé à la plus forte dose (80 mg/kg/j). Les auteurs ont également noté à cette dose des lésions rénales et une baisse significative du poids du cerveau des petits, également visible uniquement chez les petits du groupe le moins exposé (10 mg/kg/j) (pas d'effet dose). Aucune anomalie du squelette consécutive au traitement n'a été rapportée. Les auteurs n'ont pas retenu les effets observés à 10 mg/kg et ont déterminé une dose sans effet sur la toxicité maternelle de 80 mg/kg/j et une dose sans effet sur le développement de 40 mg/kg/j.</p> | | |
| <p>Références bibliographiques</p> | <p>Protocole</p> | |
| <p>Teramoto S, Shingu A, Kaneda M, Saito R - Teratogenicity studies with ethylenethiourea in rats, mice and hamsters. <i>Cong Anom.</i> 1978 ; 18 (1) : 11-17.</p> | <p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : hamster <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : ETU</p> | <p><i>Doses</i> : 0, 90, 270 et 810 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J13 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| <p>Description des principaux effets observés</p> | | |
| <p>Aucune toxicité maternelle n'a été observée. À partir de la dose intermédiaire de 270 mg/kg/j, les auteurs observent une diminution du poids des fœtus, ainsi qu'une augmentation de l'incidence dose-dépendante des malformations au niveau de la queue, des côtes et des vertèbres. Les auteurs rapportent à la plus forte dose une mortalité fœtale, une baisse de poids et des malformations du type fentes palatines, oligodactylies et atrésies anales. Un excès de mortalité embryonnaire (43,6 % de mortalité) est observé à la plus forte dose de 810 mg/kg/j. Aucune malformation ou effet embryo/fœtotoxique n'est rapporté à la dose de 90 mg/kg/j (NOAEL).</p> | | |
| <p>Synthèse des données animales (fertilité)</p> | | |
| <p>Les données publiées ne permettent pas de conclure quant aux effets de l'éthylène thiourée (ETU) sur la fertilité : les seules études disponibles sont incomplètes et il n'y a pas d'étude multi-génération ni d'étude sur la fertilité des mâles.</p> | | |
| <p>Synthèse des données animales (développement)</p> | | |
| <p>L'éthylène thiourée (ETU) est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le rat (espèce la plus sensible) et le hamster. Elle est également fœtotoxique chez le lapin. Une exposition <i>in utero</i> et/ou pendant l'allaitement peut entraîner une baisse de croissance pondérale et une mortalité néonatale chez le rat et la souris, ainsi que l'apparition précoce des marqueurs du développement</p> | | |

postnatal (redressement du pavillon de l'oreille, ouverture des yeux, éclosion des dents) chez le rat. Une exposition postnatale au cours de l'allaitement peut conduire à une hypothyroïdie chez le rat.

Autres données pertinentes

Pas d'étude *in vivo* sur cellules germinales.

Effet perturbateur endocrinien : chez le rat, les effets de l'exposition à l'éthylène thiourée sur la durée de la gestation et sur le cycle œstral sont observés chez les mères et la descendance, dans un contexte d'hypothyroïdisme, même pour de faibles doses. L'éthylène thiourée interfère dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (inhibition de l'activité de la peroxydase thyroïdienne) (Maranghi, 2013).

COMMENTAIRES

- Les études humaines ne permettent pas de conclure quant aux effets de l'éthylène thiourée sur la reproduction ou le développement.
- Aucune étude réglementaire sur une ou plusieurs générations n'a été réalisée avec l'éthylène thiourée. Les seules données disponibles indiquent une diminution de la durée de la gestation chez la rate, observée dans un contexte d'hypothyroïdisme (voir effet perturbateur endocrinien).
- De nombreuses études sur le développement ont mis en évidence des effets toxiques sévères de l'éthylène thiourée sur l'embryon (résorptions) chez le rat et le hamster, ainsi que sur le fœtus (baisse de croissance pondérale et mortalité) chez le rat, le lapin et le hamster. Des effets tératogènes ont été observés chez

le rat et le hamster par voies orale et cutanée, parfois après l'administration d'une dose unique (Daston et al., 1988 ; Hirai et Kuwabara, 1990 ; Lewerenz et Bleyl, 1980 ; Hung et al., 1986, 1992 ; Lemos et al., 2012 ; Stula et Krauss, 1977). Seules les principales études ont été rapportées. L'éthylène thiourée entraîne de nombreuses malformations et des variations du squelette, y compris à des doses non toxiques pour les mères, mais il existe une forte susceptibilité inter-espèce. Chez le rat et la souris, des effets sur le développement postnatal (précocité du redressement du pavillon de l'oreille, ouverture des yeux, éclosion des dents, baisse de croissance pondérale, mortalité) ont également été observés. Une exposition au cours de l'allaitement peut conduire à une hypothyroïdie chez le rat (Maranghi, 2013).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'éthylène thiourée a été testée selon des études non conformes aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité (absence de donnée chez l'Homme, les seules études de fertilité chez la femelle disponibles sont incomplètes, absence d'étude sur 2 générations et de donnée permettant d'évaluer la fertilité chez le mâle). Cependant, des effets perturbateurs endocriniens touchant la fonction thyroïdienne sont fortement suspectés, avec des conséquences sur la durée de gestation et sur le cycle œstral.

Chez l'homme et 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, 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. Une surveillance de la fonction thyroïdienne pourrait être mise en place en fonction des résultats de l'évaluation des risques.

Exposition durant la grossesse

L'éthylène thiourée a été testée selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Des signaux d'alerte forts ont été détectés (toxicité embryonnaire et fœtale sévère, tératogénicité, effets sur le développement postnatal). Par ailleurs, l'éthylène thiourée a été classée dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison de ses effets sur le développement embryonnaire et fœtal. L'exposition professionnelle à l'éthylène thiourée est donc réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est 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. Un contrôle de la fonction thyroïdienne pourrait être effectué en fonction des résultats de l'évaluation des risques.

Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification de l'éthylène thiourée 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. Chez l'animal, une baisse de croissance pondérale, une mortalité ainsi qu'une hypothyroïdie ont été mises en évidence chez les petits lors d'une exposition *via* l'allaitement. Si une exposition à l'éthylène thiourée devait se produire chez une femme allaitant, 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 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 chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou *via* l'allaitement (art. D. 4152-10 du Code du travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.