

FICHE DEMETER

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

N° DEM 022

Succinate de diméthyle

Formule

C₆H₁₀O₄

Numéro CAS

106-65-0

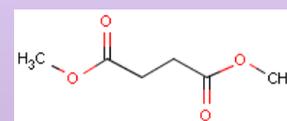
Famille chimique

Esters d'acide dicarboxylique

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 (pas d'effet avec le DBE : à confirmer avec le produit pur) |
| Fertilité femme | Pas de donnée disponible | Pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE : à confirmer avec le produit pur) |
| Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme | Pas de donnée disponible | Embryotoxicité : pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE aux doses non toxiques pour les mères : à confirmer avec le produit pur) |
| Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme | Fœtotoxicité : pas de donnée disponible | Fœtotoxicité : pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE aux doses non toxiques pour les mères : à confirmer avec le produit pur) |
| | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible | Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible (pas d'effet aux doses non toxiques pour les mères : à confirmer avec le produit pur) |
| Allaitement ou exposition post-natale | Pas de donnée disponible | Pas de donnée disponible (pas d'effet avec le DBE au cours de l'allaitement aux doses non toxiques pour les mères) |

Formule éclatée



Synonymes

Succinate diméthylique ;
Butanedioate de diméthyle

Names / Synonyms

Dimethyl succinate ;
Methyl succinate ;
Succinic acid dimethyl ester

FT INRS

N° 252

www.inrs.fr/fichetox

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. |
| Valeurs limites d'exposition professionnelle | - |

Biotox

Pas de fiche

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

| | |
|---|--|
| Propriétés physicochimiques | Forme : solvant liquide incolore, d'odeur légère et agréable. |
| | Solubilité : soluble dans les alcools, les cétones, les éthers et la plupart des hydrocarbures ; insoluble dans l'eau et les hydrocarbures aliphatiques à haut poids moléculaire. |
| | Volatilité : stable et modérément volatil. |
| | Autre : le succinate de diméthyle est présent dans un mélange commercial appelé « esters d'acides dicarboxyliques ou DBE », utilisé dans l'industrie de la peinture et du revêtement. |
| | Facteur de conversion : 1 ppm = 6,06 mg/m ³ |
| Toxicocinétique | Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive. |
| | Métabolisme : absorption rapide par voie digestive et déposition importante au niveau des voies aériennes supérieures par inhalation. Aucune donnée sur l'absorption par voie cutanée. L'hydrolyse du succinate de diméthyle peut conduire à la formation d'ester de monométhyl, d'acide malique et de méthanol. Chez le rat, la libération de métabolites acides catalysée par les carboxylestérases présentes dans l'épithélium nasal, est 100 à 1 000 fois plus importante que chez l'homme. L'acide malique est par ailleurs un composant naturel du métabolisme général intervenant dans la production d'énergie via le cycle de Krebs, et libérant en fin de chaîne de l'H ₂ O et du CO ₂ . |
| | |
| 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 | Pas de donnée disponible. |
|-------------------------------------|---------------------------|

| | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Principales données animales | Pas de donnée disponible. |
|-------------------------------------|---------------------------|

Données animales complémentaires (exposition au DBE, mélange d'esters d'acide dicarboxylique)

| Références bibliographiques | Protocole |
|---|--|
| <p>Kelly DP, Kennedy GL Jr, Keenan CM - Reproduction study with dibasic esters following inhalation in the rat. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1998 ; 21 (3) : 253-67.</p> | <p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle, mâle <i>Substance</i> : DBE (65 % glutarate + 18 % succinate + 17 % adipate de diméthyle)</p> <p><i>Doses</i> : 160, 400 et 1 000 mg/m³ (soit 33, 83 et 207 mg/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j - 5 j/sem, 14 semaines avant l'accouplement, puis 7 j/sem, 8 semaines durant l'accouplement, la gestation et la lactation <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : toute la gestation (interruption de j19 au 3^{ème} j post-partum) <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| Description des principaux effets observés | |
| <p>Les auteurs rapportent une baisse de poids chez les rates exposées à 400 mg/m³ lors de la dernière semaine de l'étude (soit la 21^{ème} semaine de traitement) et une baisse de poids des animaux des deux sexes à la concentration de 1 000 mg/m³. Aucune différence n'a été mentionnée concernant la fertilité, la durée de gestation, la taille des portées, la viabilité et la performance de lactation. La légère baisse statistiquement significative de l'indice de fertilité (nombre des nouveau-nés vivants / nombre total des nouveau-nés) dans le groupe exposé à 160 mg/m³, en absence de relation dose-effet, a été jugée comme non liée au traitement par les auteurs.</p> <p>Les poids des nouveau-nés et des petits au 21^{ème} jour de lactation étaient plus faibles chez les animaux exposés à 1 000 mg/m³. Une légère baisse du poids relatif des reins chez les nouveau-nés femelles dont les parents étaient exposés à 400 mg/m³ a été observée, en absence toutefois d'une relation dose-réponse.</p> <p>Les auteurs concluent que les DBE inhalés n'interfèrent pas de façon significative avec le processus de reproduction du rat en dépit d'effets toxiques faibles à modérés chez les géniteurs. En outre, l'absence de changements structuraux grossiers chez les nouveau-nés indiquerait également que ces substances ne sont pas toxiques pour le fœtus ou l'embryon en l'absence de toxicité maternelle dans cette espèce. La DSENO du DBE pour les paramètres de reproduction est équivalente à 207 mg/kg/j chez le rat.</p> | |
| Références bibliographiques | Protocole |
| <p>Alvarez L, Driscoll C, Kelly DP, Staples RE et al. - Developmental toxicity of dibasic esters by inhalation in the rat. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1995 ; 18 (4) : 295-314.</p> | <p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (corps entier) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DBE (65 % glutarate + 18 % succinate + 17 % adipate de diméthyle)</p> <p><i>Doses</i> : 160, 400 et 1 000 mg/m³ (soit 33, 83 et 207 mg/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j16 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> |
| Description des principaux effets observés | |
| <p>Les auteurs rapportent une diminution de la prise de poids chez les mères exposées à 400 et 1 000 mg/m³, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire durant les six premiers jours d'exposition dans ces deux mêmes groupes. Les mères de ces deux groupes ont également montré une baisse non significative du poids du foie.</p> <p>Aucune différence significative chez les fœtus des mères exposées comparativement aux fœtus témoins</p> | |

| | |
|--|---|
| | <p>n'a été décrite par les auteurs quant à la toxicité sur la reproduction et le développement. La valeur de DSENO du DBE est de 33 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et de 207 mg/kg/j pour les effets sur le développement.</p> |
|--|---|

COMMENTAIRES

- Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement, à notre connaissance, n'a été réalisée avec le succinate de diméthyle.
- Etant donné le peu d'études chez une seule espèce animale, et uniquement pour un mélange de DBE, il n'est pas possible de conclure sur l'absence d'effets délétères chez les fœtus et d'effets sur la reproduction d'animaux exposés au succinate de diméthyle.
- Il n'existe aucune norme légale d'exposition professionnelle pour les DBE. Un industriel (Dupont) propose une VME de 1,5 ppm de DBE totaux. Cette recommandation aurait été fixée pour prévenir la survenue des problèmes de vision brouillée chez les travailleurs. L'augmentation de la sécrétion d'insuline consécutive à l'administration de succinate de diméthyle serait secondaire à l'afflux important d'acide malique dans le cycle de Krebs des cellules de Langerhans.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Une étude exposant des rongeurs au succinate de diméthyle ne retrouve aucun effet sur la fertilité. Toutefois, cette étude teste un mélange d'esters de l'acide dicarboxylique, et cette étude se déroule sur une seule génération. Ainsi, on estime que le succinate de diméthyle n'a pas été testé conformément aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. 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.

Exposition durant la grossesse

Le produit a été testé selon une étude de bonne qualité dans une espèce animale, mais les règles considérées comme actuellement optimales demandent que des études soient conduites sur deux espèces afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y aurait donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit. Cependant du fait des données partielles permettant de détecter des signaux d'alerte, nous proposons 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 IBE).

Il faut également tenir compte de l'effet « famille » des solvants organiques. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*. Cette position coïncide avec la précédente.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

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. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Succinate diméthylque (2003, actualisation 2009)

| Sources d'information | Date du dossier ou de la bibliographie |
|---|--|
| Étiquetage | Aucun |
| ECB | |
| Risk assessment | Aucun |
| Summary risk assessment report | Aucun |
| NTP CERHR | Aucun |
| NTP Organ systems toxicity abstracts | |
| NTP TER | Aucun |
| NTP RDGT | Aucun |
| NTP RACB | Aucun |
| CSST | 19/06/2001 (maj développement) |
| ATSDR | Aucun |
| EPA / OPPT | Aucun |
| IRSST | 1999 |
| Arbete och Hälsa | 1999 |
| TOXNET | |
| HSDB | 14/02/2003 |
| CCRIS | 10/11/1994 |
| GENE-TOX | Aucun |
| IRIS | Aucun |
| Bases de données bibliographiques | Février 2009 |
| INRS-Biblio | |
| Toxline | |
| DART | |
| Medline | |
| Reprotox | |
| CISME (CD docis) | |
| Ouvrages spécifiques reproduction | |
| Shepard et Thomas | Aucun |
| Lewis | Aucun |
| Frazier et Hage | Aucun |
| Ouvrages de toxicologie | |
| Patty's toxicology | Aucun |

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.