

FICHE DEMETER

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

N° DEM 056

Tétrahydrofurane (THF)

Formule

C₄H₈O

Numéro CAS

109-99-9

Famille chimique

Ethers

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	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle, non tératogène, (résorptions en présence de toxicité chez les mères)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle (retard de croissance et retard d'ossification en présence de toxicité chez les mères)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet en absence de toxicité maternelle (baisse de croissance pondérale en présence de toxicité chez les mères)
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet en absence de toxicité maternelle (baisse de croissance pondérale en présence de toxicité chez les mères)

Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

Names / Synonyms

Tetrahydrofuran

FT INRS

N° 42

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

(www.inrs.fr/biotox)

Glossaire

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	VME = 50 ppm (150 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, d'odeur étherée, stable en conditions normales de température et de pression.
	Solubilité : miscible à l'eau et la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (tension de vapeur : 23,5 kPa à 25 °C).
	Autre : odeur détectable par l'homme, selon les opérateurs, à partir de 2 à 30 ppm.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,164 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : absorption efficace par voie respiratoire (60 à 70 %), mais aussi par voies cutanée et digestive. Sa distribution et son métabolisme sont mal connus. Après un passage sanguin rapide, il serait au moins partiellement dégradé par la voie à cytochrome P450 dépendant pour former du gamma-butyrolactone et de l'acide gamma-hydrobutyrique. Le THF est pour une part éliminé sous forme inchangée dans les urines (élimination totale en 24 heures) et dans l'air expiré. Chez la femme, le THF a été retrouvé dans le lait maternel (Tetrahydrofuran. In: HSDB. NLM, 2002 (http://toxnet.nlm.nih.gov/)).
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	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Hellwig G, Gemhardt C, Jasti S - Tetrahydrofuran: two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2002 ; 40 (10) : 1515-23.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : THF</p> <p><i>Doses</i> : 1 000, 3 000 et 9 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 10 semaines avant l'accouplement, puis durant l'accouplement, la gestation et la lactation (en continue sur génération F1) <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : entière + lactation <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : 416 <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
Description des principaux effets observés	
<p>L'administration du traitement a été sans effet sur les capacités de reproduction des parents de génération F0 et F1. Cependant une toxicité générale a clairement été identifiée chez les deux générations parentales exposées à 9 000 ppm (baisse de la consommation d'eau et de nourriture, et diminution de la croissance pondérale). Une augmentation du poids relatif et/ou absolu des reins a été décrite dans le groupe des parents F0 exposés à la plus forte dose. Une baisse de la consommation d'eau considérée équivoque par les auteurs (mauvaise qualité de l'eau) a également été observée dans les deux générations parentales exposées à 3 000 ppm, mais jugée comme biologiquement insignifiante et sans conséquence. Le traitement n'a entraîné aucun effet sur les parents F0 et F1 exposés à 1 000 ppm.</p> <p>Une toxicité sur le développement, se traduisant par la baisse de croissance des petits F1 et F2 durant la lactation, ainsi que par un retard de l'ouverture des yeux des petits de première génération, a été observée uniquement à la plus forte dose d'exposition. Les expositions à 3 000 et 1 000 ppm n'ont entraîné aucun effet sur les petits F1 et F2.</p> <p>Les DSENO pour la toxicité parentale (systémique) et les petits F1 et F2 sont de 3 000 ppm, et de 9 000 ppm pour la fertilité et les capacités de reproduction des animaux adultes.</p>	
Références bibliographiques	Protocole
<p>BASF AG: Abteilung Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung (16R0144/93020), 15.04.1994 (Range-finding study). In: Tetrahydrofuran. IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (http://ecb.jrc.ec.europa.eu/).</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle et mâle <i>Substance</i> : THF</p> <p><i>Doses</i> : 4 000, 8 000, 12 000 ppm (455, 797 et 1 098 mg/kg/j) <i>Modalité de traitement</i> : 10 semaines avant l'accouplement, puis 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> : oui <i>Méthode OCDE</i> : 415 <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
Description des principaux effets observés	
<p>Les auteurs rapportent une baisse significative, dose-dépendante, de la consommation d'eau chez les mâles et femelles de la génération parentale, de même que la baisse de prise de nourriture chez les mâles uniquement exposés à 12 000 ppm. Il est également noté à la plus forte dose une diminution du poids relatif des reins de ces animaux des deux sexes exposés à 12 000 ppm, et également chez les femelles exposées à 8 000 ppm. Par ailleurs, le traitement, y compris à la plus forte de 12 000 ppm, n'a eu aucune incidence sur les paramètres hématologiques, urinaires, sur le plan clinique et n'a entraîné aucune lésion particulière.</p> <p>Rien n'indique que le traitement ait perturbé les fonctions de reproduction des mâles ou des femelles de génération parentale, y compris à la plus forte dose.</p> <p>Un retard de croissance pondérale a été observé chez les petits du groupe exposé à 12 000 ppm, et également de manière moins prononcée chez les petits exposés à la dose intermédiaire.</p> <p>La DMENO est de 4 000 ppm pour les animaux de génération parentale et la DSENO de 4 000 ppm pour les petits de génération F1.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Mast TJ, Weigel RJ, Westerberg RB, Schwetz BA et al. - Evaluation of the potential for developmental toxicity in rats and mice following inhalation exposure to tetrahydrofuran. <i>Fund Appl Toxicol.</i> 1992 ; 18 (2) : 255-65.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : THF</p>	<p><i>Doses</i> : 600, 1 800 et 5 000 ppm (1,8 ; 5,4 et 15 mg/L) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 7 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>	
	<p>L'exposition à la plus forte dose de 5 000 ppm a seulement eu pour conséquence une baisse de la croissance pondérale des femelles gestantes, sans aucun cas de mortalité observé. Cependant, l'absence d'effet du traitement à cette même dose sur des femelles non fécondées signifie que la gestation constitue un élément déterminant vis-à-vis de la toxicité du THF. Le taux de gestation était de 93 %. La moyenne du poids des utérus et du poids extra-gestationnel des femelles exposées à 5 000 ppm était inférieure à celle du groupe témoin, mais la différence n'était pas significative.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur le nombre des implantations, sur la moyenne des nombres de petits/portée et de résorptions/portée, ou encore sur le rapport des deux sexes des fœtus. Une baisse significative du poids des fœtus a été observée dans le groupe exposé à 5 000 ppm.</p> <p>Aucune augmentation du nombre de malformations, de variations individuelles ou combinées n'a été significativement observée dans les différents groupes traités.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et sur le développement est de 1 800 ppm.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
<p>Dupont Haskell Laboratory, unpublished study (520-80) (1980) ; TSCATS OTS0535909, Doc I.D 88-920001525, submitted 30 March 1992. In: Tetrahydrofuran. IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (http://ecb.jrc.ec.europa.eu/).</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> : THF</p>	<p><i>Doses</i> : 0,6 ; 1,5 ; 3 ; 7,4 et 15 mg/L (200, 500, 1 000, 2 500 et 5 000 ppm) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 7 j/sem. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p>	
	<p>L'exposition à la plus forte dose (15 mg/L) a mis en évidence une toxicité maternelle qui s'est traduite par une diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral durant la période d'exposition, un état léthargique et des troubles de la coordination persistants environ chaque jour 1 heure après l'arrêt de l'exposition, ainsi que l'absence quotidienne de réponse à un stimuli sonore pendant les phases d'expositions. Dans les groupes exposés à 7,4 ou 3 mg/L, le THF a uniquement entraîné une baisse de réponse aux simulations sonores au cours des phases d'expositions. Aucun effet n'a été observé dans les groupes de femelles exposées à 1,5 ou 0,6 mg/L de THF.</p> <p>L'incidence du nombre des malformations n'a pas augmenté en fonction des doses croissantes d'exposition. Cependant, le poids des fœtus exposés à la plus forte dose était en moyenne inférieur à celui du groupe témoin, et leur sternum à un stade d'ossification moins avancé.</p> <p>La DSENO est de 1,5 mg/L (500 ppm) pour la toxicité maternelle et de 7,4 mg/L pour la toxicité sur le développement.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Mast TJ, Weigel RJ, Westerberg RB, Schwetz BA et al. - Evaluation of the potential for developmental toxicity in rats and mice following inhalation exposure to tetrahydrofuran. <i>Fund Appl Toxicol.</i> 1992 ; 18 (2) : 255-65.	<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : THF	<i>Doses</i> : 600, 1 800 et 5 000 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 7 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j17 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les expositions à 1 800 et 5 000 ppm ont entraîné plusieurs effets toxiques chez les femelles gravides. Environ 30 % des femelles exposées à 1 800 ppm et la totalité de celles exposées à la plus forte dose ont été atteintes de narcose. Dans le groupe exposé à 5 000 ppm, 27 % des femelles gestantes et 30 % des femelles non fécondées sont mortes au cours des 5 premiers jours d'exposition ; en conséquence, l'exposition a été stoppée afin de prévenir d'autres cas de mortalité. Il n'y a pas eu de mortalité dans les groupes de femelles exposées à 600 ou 1 800 ppm. Au moment du sacrifice, le poids moyen des femelles gestantes des groupes exposés à 5 000 et 1 800 ppm était significativement inférieur à celui des femelles du groupe témoin. Il en était de même pour le poids moyen des utérus, ainsi que pour le poids moyen extra gestationnel (uniquement à 5 000 ppm).</p> <p>Le traitement n'a eu aucun effet sur le nombre des implantations par femelle, et la moyenne sur tous les accouplements du taux de fécondité était de 86 %. Il y a eu une réduction significative du nombre de fœtus vivants/portée dans les groupes exposés à 1 800 et 5 000 ppm, correspondant à une augmentation du nombre de résorptions/portée. Les femelles gestantes du groupe exposé à 5 000 ppm et ayant survécu jusqu'au jour du sacrifice initialement prévu ont eu des portées avec une incidence des résorptions de 95 %. Le poids des fœtus et le rapport des deux sexes n'ont pas été modifiés par les expositions à 600 ou 1 800 ppm.</p> <p>Le nombre moyen des malformations individuelles ou combinées observées sur les fœtus par portée n'a pas été significativement différent d'un groupe à l'autre, y compris avec le groupe témoin. Les auteurs ont néanmoins pu établir une corrélation entre l'exposition au THF et l'augmentation de l'incidence d'un retard d'ossification des sternèbres, mais aucune différence significative entre les groupes n'a été établie.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et sur le développement est de 600 ppm.</p>	

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

- Chez l'animal, les signes de toxicité sur la reproduction ou le développement apparaissent à des doses supérieures à celles entraînant une toxicité systémique (narcoïse, troubles du comportement). La souris est plus sensible que le rat aux effets toxiques du THF. Aucun effet tératogène n'a jamais été mis en évidence expérimentalement.
- À noter que les doses sans effet toxique sur la reproduction ou le développement déterminées à partir des études expérimentales sont le plus souvent très supérieures à la VME.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le THF a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité dans les deux sexes, répondant aux règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte d'atteinte à la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a été détecté.

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

Exposition durant la grossesse

Le produit a été testé selon les règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté (les effets observés dans une étude ne le sont qu'à des doses très élevées, entraînant une toxicité importante chez la mère). 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 pour ce produit, l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. 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*.

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.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement, par contre du THF a été retrouvé dans du lait maternel lors d'exposition. 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.

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 autre « 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.

* 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 1) Tétrahydrofurane (THF) (2005, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
Étiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	08/1988
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
IUCLID	18/02/2000
TOXNET	
HSDB	16/10/2002
GENE-TOX	Aucun
CCRIS	01/12/2003
IRIS	Aucun
Toxline	13 références
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	Aucun
Frazier et Hage	Aucun

Seules 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.