

FICHE DEMETER

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

N° DEM 062

Formule

C₃H₂ClF₅O

Numéro CAS

26675-46-7

Isoflurane

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

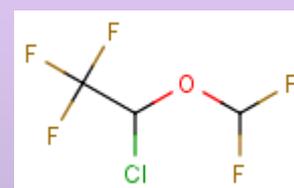
	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Oligospermie (forte dose uniquement chez le lapin et sur une étude)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet en absence de toxicité maternelle
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
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse de capacité aux tests neurocomportementaux
Allaitement ou exposition post-natale	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

Famille chimique

Hydrocarbure halogéné

Formule éclatée



Synonymes

1-Chloro-2,2,2-trifluoroéthyle-(difluorométhyl)éther

Names / Synonyms

1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé.
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (exposition aux anesthésiques volatils) (1987). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 10 ppm (Finlande).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore.
	Solubilité : peu soluble dans l'eau, mais miscible avec de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (31,5 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur âcre, agent anesthésiant.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 7,69 mg/m ³
Toxicocinétique	<p>Voies d'expositions : principalement respiratoire, mais aussi percutanée et digestive.</p> <p>Métabolisme : facilement absorbé par inhalation, faiblement par voie cutanée. Chez le rat, l'absorption cutanée est 2 à 4 fois supérieure à celle des humains.</p> <p>L'isoflurane est faiblement métabolisé (0,2 % de la quantité inhalée). Il est principalement métabolisé en acide trifluoracétique et fluorure inorganique via la voie oxydative. L'élimination s'effectue principalement par voie respiratoire. Une grande partie de l'isoflurane est exhalée sous forme inchangée.</p> <p>Il n'est pas exclu que l'isoflurane puisse également former, par la voie réductive, des métabolites réactifs capables d'induire une réponse immunitaire susceptible de provoquer une atteinte hépatique.</p> <p>L'isoflurane traverse le placenta chez la femme enceinte. Il a également été démontré que l'acide trifluoracétique et l'ion fluorure traverse le placenta (Dwyer R, Fee JPH, Moore J – Uptake of halothane and isoflurane by mother and baby during caesarean section. <i>Br J Anaesth.</i> 1995 ; 74 (4) : 379-83). Il est présent dans le lait maternel (Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R et al. – Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. <i>Am Ind Hyg Assoc J.</i> 1997 ; 58 (6) : 425-31).</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	Pas de donnée.
-------------------------------------	----------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Mazze RI - Fertility, reproduction, and postnatal survival in mice chronically exposed to isoflurane. <i>Anesthesiology</i>. 1985 ; 63 (6) : 663-67.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle (mâle non traité)</p> <p><i>Substance</i> : Isoflurane</p> <p><i>Doses</i> : 0,1 et 0,4 % (1 000 et 4 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4h/j, 2 semaines avant l'accouplement</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : de j1 à j18</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Les auteurs n'ont mis en évidence aucun effet du traitement sur le gain de poids chez les femelles exposées à l'Isoflurane. Un état léthargique rythmé par les phases d'exposition a uniquement été observé dans le groupe d'animaux exposés à la plus forte dose.</p> <p>Les indices de fertilité et de reproduction étaient comparables dans les groupes d'animaux traités ou non à l'Isoflurane (% de paires fertiles, nombre de portées, nombre d'implantations/femelle, nombre de fœtus vivants/portée, % de résorptions, nombre de petits vivants/portée, etc.).</p> <p>Par ailleurs, l'observation des petits dans les groupes de femelles ayant mis bas n'a pas permis aux auteurs de mettre en évidence un effet du traitement sur le développement post-natal : la croissance pondérale des animaux est restée comparable d'un groupe à l'autre de la naissance jusqu'au 28^{ème} jour post-natal. Le traitement au cours de la gestation n'a pas eu d'effet sur la lactation des femelles.</p> <p>La DSENO sur la fertilité des femelles, la reproduction et le développement post-natal est de 0,4 % (4 000 ppm).</p>
Références bibliographiques	Protocole
<p>Mazze, RI - Fertility, reproduction, and postnatal survival in mice chronically exposed to isoflurane. <i>Anesthesiology</i>. 1985 ; 63 (6) : 663-67.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : mâle (femelle non traité)</p> <p><i>Substance</i> : Isoflurane</p> <p><i>Doses</i> : 0,1 et 0,4 % (1 000 et 4 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4h/j, 6 semaines avant l'accouplement (spermatogénèse) et pendant l'accouplement</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>La fertilité des mâles n'a pas été altérée par le traitement à l'Isoflurane. Tous les animaux ont procréé et les indices de reproduction chez les femelles gestantes n'ont pas été altérés par le traitement des mâles. L'étude ne mentionne aucune donnée sur la morphologie des spermatozoïdes.</p> <p>La DSENO sur la fertilité des mâles et la reproduction est de 0,4 % (4 000 ppm).</p>

Références bibliographiques	Protocole	
Ceyhan A, Cincik M, Bedir S, Ustun H et al. - Effects of exposure to new inhalational anesthetics on spermatogenesis and sperm morphology in rabbits. <i>Arch Androl.</i> 2005 ; 51 (4) : 305-15.	<i>Étude</i> : fertilité	<i>Doses</i> : 1,3 % (13 000 ppm) (dose anesthésiante)
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : mâle <i>Substance</i> : Isoflurane	<i>Modalité de traitement</i> : 4h/j. pendant 5 jours. <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les auteurs ont observé une baisse de la concentration des spermatozoïdes dès le 12^{ème} jour après le début de l'exposition (1^{er} examen), significative à partir du 26^{ème} jour. Une baisse de la motilité a également été mise en évidence au cours des deux derniers examens (33 et 41^{ème} jours). Le groupe témoin a été constitué par des animaux exposés uniquement à l'oxygène.</p> <p>L'examen histologique des testicules des animaux sacrifiés 41 jours après le début de l'exposition a permis d'observer une hypospermatogénèse (8/16), une motilité réduite et l'augmentation du taux de spermatozoïdes anormaux comparable chez les animaux traités à l'Isoflurane (n = 8) ou au Sévoflurane (n = 8). Les auteurs ont pu observer chez quelques animaux des groupes traités (l'exposition à l'Isoflurane ou au Sévoflurane n'est pas précisée) une atrophie complète ou non des tubes séminifères (n = 2) et un arrêt de la maturation (n = 2).</p> <p>Les auteurs concluent chez le lapin à un effet de l'Isoflurane sur la fertilité des mâles.</p> <p>La DMENO sur la fertilité des mâles est de 1,3 %.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB et al. - Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. <i>Anesthesiology.</i> 1986 ; 64 (3) : 339-44.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 1,05 % (10 500 ppm)
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Isoflurane	<i>Modalité de traitement</i> : 6h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j14 - j16 (période I) ou j11 - j13 (période II) ou j8 - j10 (période III) <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>L'effet anesthésiant de l'Isoflurane a été observé au cours des différentes phases d'exposition. Les animaux retrouvaient un comportement normal dans les 10 à 15 minutes suivant l'arrêt de l'exposition. Les femelles exposées ont souffert d'une baisse de croissance pondérale, particulièrement marquée dans les groupes exposés pendant les périodes I et III.</p> <p>L'examen des fœtus (en moyenne 250 par groupe) n'a révélé aucune malformation externe ou interne. Seule une baisse de poids des fœtus a été observée chez les animaux dont les mères ont été exposées pendant les périodes I et III. Tous les indices de reproduction étaient comparables entre les groupes traités et le groupe témoin (nombre d'implantations, nombre de fœtus vivants/portée, nombre des résorptions/portée).</p> <p>La DMENO pour la toxicité maternelle et le développement foetal est de 1,05 % (10 500 ppm). DSENO effet tératogène est de 1,05 %.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Fujinaga M, Baden JM, Yhap EO, Mazze RI - Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. <i>Anesthesiology.</i> 1987 ; 67 (6) : 960-64.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 0,35 % (3 500 ppm)
	<i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Isoflurane	<i>Modalité de traitement</i> : 24 heures <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j8 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Un léger effet sédatif de l'Isoflurane a été décrit chez les femelles pendant l'exposition (déplacements restreints). Une baisse de croissance pondérale a été observée entre les 12 et 16^{èmes} jours de gestation. À j20, l'effet du traitement n'était plus visible.</p>	

	<p>Le traitement n'a entraîné aucun effet sur les paramètres de la reproduction (nombre total d'implantations, nombre de fœtus vivants/portée, nombre des résorptions précoces ou tardives, rapport des sexes), ni sur le poids des fœtus.</p> <p>L'examen des fœtus n'a révélé aucune malformation externe, des organes ou du squelette. Les variations squelettiques observées n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe traité que dans le groupe témoin.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et le développement fœtal est de 0,35 % (3 500 ppm).</p>
Références bibliographiques	Protocole
Mazze RI, Wilson AI, Rice SA, Baden JM - Fetal development in mice exposed to isoflurane. <i>Teratology</i> . 1985 ; 32 (3) : 339-45.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : Isoflurane</p> <p><i>Doses</i> : 0,006 ; 0,06 et 0,6 % (60, 600 et 6 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>La toxicité maternelle s'est traduite uniquement à la plus forte dose par une ataxie pendant les phases d'exposition, accompagnée d'une baisse de gain pondéral (9,7 %).</p> <p>Les auteurs ont également pu observer à cette dose une augmentation du nombre de résorptions tardives et une baisse de poids significative des fœtus. Les expositions à 0,006 et 0,06 % d'Isoflurane n'ont eu aucune incidence sur les indices de reproduction ou sur le poids des fœtus.</p> <p>L'examen externe des fœtus du groupe le plus exposé a mis en évidence l'augmentation de l'incidence du nombre de fentes palatines. Dans ce groupe, les auteurs ont également pu observer une augmentation significative de la fréquence des variations squelettiques (retard d'ossification, anomalies des doigts des pattes et du sternum) et d'anomalies internes (hydronéphrose discrète, cavitation pelvienne du rein). À noter que la plupart de ces effets sont révélateurs d'un retard de maturation des fœtus.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et le développement est de 0,6 % (600 ppm).</p>
Références bibliographiques	Protocole
Rice SA - Behavioral effects of in utero isoflurane exposure in young SW mice. <i>Teratology</i> . 1986 ; 33(3) : 100C-01C.	<p><i>Étude</i> : développement post-natal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : inhalation</p> <p><i>Animal</i> : souris</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : Isoflurane</p> <p><i>Doses</i> : 0,1 et 0,4 % (1 000 et 4 000 ppm)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 4h/j</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15</p> <p><i>BPL</i> : oui</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : -</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 4</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>Les auteurs n'ont observé aucun effet du traitement sur le poids des animaux au cours de la période précédant le sevrage.</p> <p>Les examens comportementaux réalisés au 5,7 et 9^{ème} jour post-natal ont mis en évidence une géotaxie négative réduite (baisse de capacité de réponse aux tests d'orientation) dans le groupe exposé à la plus forte dose.</p> <p>Les auteurs ont également constaté une baisse de la capacité de coordination neuromotrice des animaux exposés à la plus forte dose : le test d'acquisition de la nage a été réalisé sur les animaux au cours du 6 et 20^{ème} jour post-natal.</p> <p>La DSENO sur le développement post-natal est de 0,1 % (1 000 ppm) pour la toxicité maternelle et la toxicité fœtale est 1 500 ppm.</p>
Autres données pertinentes	<p>Pas d'étude sur cellules germinales disponible <i>in vivo</i> (Test <i>in vitro</i> négatif sur spermatozoïdes de souris ; Wyrobek AJ, Gordon LA, Burkhart JG, Francis MW et al. – An evaluation of the mouse sperm morphology test and other sperm tests in nonhuman mammals. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. <i>Mutat Res</i>. 1983 ; 115(1) : 1-72).</p>

COMMENTAIRES

- Chez l'animal, l'Isoflurane ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité des femelles et des mâles (dans la plupart des espèces), ni sur la reproduction.
- Chez l'animal (rat et souris), l'Isoflurane n'a aucun effet sur le développement embryonnaire et fœtal des animaux aux doses non toxiques pour les mères. L'étude chez le rat n'a cependant pas concerné toute la gestation, et il n'y a pas de donnée chez le lapin.
- Une étude réalisée sur des brebis en gestation a montré que l'Isoflurane est sans effet sur l'hémodynamique et le système cardiovasculaire des mères et des fœtus (Stein D et al., 1991).
- Seule une étude chez la souris a mis en évidence un effet tératogène de l'Isoflurane en présence d'une toxicité maternelle (dose anesthésiante). Une étude *in vitro* a démontré les effets toxiques de l'Isoflurane sur le développement d'embryons de souris.
- En France, le groupe pluridisciplinaire « Anesthésie et qualité de l'air » a rédigé un guide pour la prévention des expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques édité par la CRAMIF. Des experts français, après avoir rappelé les difficultés à établir un éventuel lien de causalité entre expositions professionnelles et troubles de la reproduction, concluent à un effet nocif probable des gaz anesthésiques incitant à maîtriser les niveaux d'exposition (Guide pour prévenir les expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques. DTE 101. Paris : CRAMIF ; 1996 : 62 p.).

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'influence de l'exposition à l'isoflurane sur la fertilité masculine et féminine a été testée chez le rongeur et chez le lapin selon des études de bonne qualité. Aucun effet n'a été observé. Toutefois, il manque une étude sur deux générations, ainsi on ne peut pas dire que l'isoflurane a 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

L'effet de l'exposition *in utero* à l'isoflurane a été testé selon plusieurs études, généralement partielles, chez le rongeur. Une étude a détecté des effets létaux, malformatifs et neuro-comportementaux, chez la souris (augmentation des résorptions tardives, de l'incidence des fentes palatines et des malformations viscérales) mais à des doses toxiques pour la mère. Aucun effet n'est observé en absence de toxicité maternelle. Une autre étude, de qualité méthodologique toutefois insuffisante, a mis en évidence des troubles neuro-comportementaux après la naissance.

Le produit ayant été testé selon des méthodes considérées comme n'étant pas conformes aux règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal et des signaux d'alertes, bien que douteux, étant signalés, 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 VLB).

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. Le produit passe cependant dans le lait.

Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un produit anesthésiant, susceptible d'influer le développement neuropsychique. 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.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Isoflurane (2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	Aucun
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
CSST	30/08/2001
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
INCHEM CICADS EHC HSG ICSC PIM SIDS	Aucun Aucun Aucun 03/2002 Aucun Aucun
NIOSH Pocket Guide Pocket Guide RTECS	Aucun Aucun
NIOSH Health Guidelines	Aucun
TOXNET HSDB CCRIS GENE-TOX IRIS	Aucun 06/11/1991 07/04/1999 Aucun
Bases de données bibliographies INRS-Biblio Toxline DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	2001 1991 Aucun
Ouvrages de toxicologie Patty's toxicology Lauwery's SAX'S	Aucun Aucun 2004

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.