

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 107

### Formule

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O

### Numéro CAS

78-59-1

## Isophorone

### Famille chimique

Cétones cycliques

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

### Formule éclatée



	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'évaluation possible
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'évaluation possible
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

### Synonymes

### Names / Synonyms

Isophorone

#### Légende



Pas d'effet



Pas d'évaluation possible



Preuves limitées d'un effet



Preuves suffisantes d'un effet

### FT INRS

N° 118

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

## CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

### Biotox

Pas de fiche

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé (ATP décembre 1998).
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : cancérogène cat. 3, R40 (ATP décembre 1998). IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : non classé (ATP Décembre 1998).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLE = 5 ppm (25 mg/m <sup>3</sup> ) (valeur française).

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore à jaune pâle.
	<b>Solubilité</b> : peu soluble dans l'eau, miscible avec de nombreux solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : modérément volatil (0,04 kPa à 20 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 138,2</li> <li>• Pka : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{OW}</math>) : <math>\log K_{OW} = 1,67</math></li> </ul>
	<b>Autre</b> : odeur camphrée perceptible dès 0,2 ppm.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 5,71 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : essentiellement respiratoire et cutanée.
	<p><b>Métabolisme</b> : il n'y a pas de donnée sur la toxicocinétique humaine.</p> <p>Chez l'animal, l'isophorone est bien absorbée par inhalation et par ingestion, et probablement également par voie cutanée.</p> <p>Après absorption, elle se distribue rapidement dans tout l'organisme. Chez le rat l'élimination se fait rapidement (93 % après 24 heures) majoritairement dans l'urine, mais aussi dans les fèces et l'air expiré, soit sous forme inchangée (dans l'air expiré et les urines), ou sous forme de métabolites (isophorol, 3,5,5-triméthylcyclohexanone et 5,5-triméthylcyclohexanol) libres ou glucuroconjugués. Le rat excrète, dans l'urine, plus de 3,5,5-triméthylcyclohexanone et moins d'isophorol que le lapin (FT 118).</p> <p>Aucune information sur le transfert placentaire de l'isophorone ou sa présence dans le lait n'a été identifiée.</p>
<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>Résultats</b>
	Pas de donnée disponible.
<b>Synthèse des données humaines</b>	
Il n'existe pas de donnée publiée permettant d'évaluer les effets reprotoxiques chez l'humain.	

<b>Principales données animales</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Toxicological profile for isophorone. Atlanta : ATSDR ; 1989 : 116 p.	<i>Étude</i> : reproduction sur 1 génération <i>Voie d'exposition</i> : Inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle et femelle <i>Substance</i> : Isophorone <i>Doses</i> : 500 ppm (2 872 mg/m <sup>3</sup> ) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j, 5 j/sem. pendant 3 mois <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : oui <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Dans cette étude non conventionnelle, 10 mâles et 10 femelles ont été exposés 3 mois à 500 ppm d'isophorone. Après 3 mois, 5 mâles exposés ont été accouplés avec 5 femelles témoins, les 5 autres étant accouplés avec des femelles exposées. Un schéma similaire a été appliqué aux femelles. Les femelles ont été exposées durant toute la durée de la gestation jusqu'à la parturition.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune conséquence sur les taux de gestation, la taille des portées, et aucune anomalie n'a été décrite chez les petits.</p>

<b>Synthèse des données animales</b>
La qualité des études réalisées jusqu'à présent ne permet pas d'évaluer correctement les effets de l'isophorone sur la fertilité. Néanmoins, les résultats disponibles, incluant les études de toxicité à doses répétées (voir commentaires) semblent indiquer que l'isophorone n'entraîne pas d'effet toxique sur les organes de la reproduction des mâles, ni des femelles (rat, souris, chien). Seule une baisse transitoire du taux de GSH épидидymal et testiculaire a été observée chez le rat exposée à une dose unique d'isophorone.

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Inhalation teratology study in rats and mice. Final Report 3223772. Unpublished study performed by Bio/dynamics Inc. East Millstone, NJ for Exxon Biomedical Science, East Millstone NJ. OTS Section 4 submission Dot. ID 40-855049. In: Toxicological profile for isophorone. Atlanta : ATSDR ; 1989 : 116 p.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : Isophorone <i>Doses</i> : 25, 50, 115 ppm (144, 289 et 664 mg/m <sup>3</sup> ) <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 4
3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-one. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1997 (non publié).	<b>Description des principaux effets observés</b>
	<p>Le traitement a entraîné chez les femelles exposées à 115 ppm une baisse de poids entre les 12 (-6,1 %) et 15<sup>èmes</sup> jours (-6,8 %) de traitement, de même qu'une baisse de la consommation de nourriture. Des cas d'alopécie, ainsi qu'une décoloration des régions cervicales et anogénitales ont été observés d'autant plus fréquemment que les animaux ont été exposés à des doses croissantes d'isophorone.</p> <p>Les résultats de cette étude n'ont montré aucun effet embryotoxique ou tératogène significatif. Néanmoins, des cas d'exencéphalies ont été observés sur quelques fœtus du groupe exposé à la plus forte dose. Cet effet tératogène a également décrit au cours de l'étude pilote dans laquelle les animaux ont été exposés à 150 ppm (866 mg/m<sup>3</sup>).</p> <p>Un retard de croissance intra-utérin a également été observé dans le groupe exposé à 115 ppm.</p>

Références bibliographiques	Protocole	
<p>Inhalation teratology study in rats and mice. Final Report 3223772. Unpublished study performed by Bio/dynamics Inc. East Millstone, NJ for Exxon Biomedical Science, East Millstone NJ. OTS Section 4 submission Dot. ID 40-855049. In: Toxicological profile for isophorone. Atlanta : ATSDR ; 1989 : 116 p.</p> <p>3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-one. Classification and labelling of dangerous substances. Brussels : Commission of the European Communities ; 1997 (non publié).</p>	<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> : Isophorone</p>	<p><i>Doses</i> : 25, 50, 115 ppm (144, 289 et 664 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : 6 h/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> : 4</p>
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	<p>Une baisse de poids significative des femelles au 18<sup>ème</sup> jour de gestation (corrigé du poids de l'utérus) a été observée dans le groupe exposé à 115 ppm. Seul un cas d'alopécie a été noté dans ce même groupe.</p> <p>Les résultats de cette étude n'ont donné lieu à aucun effet embryotoxique ou tératogène significatif. Néanmoins, comme dans l'étude précédente, des cas d'exencéphalies ont été observés uniquement parmi les animaux traités. L'étude pilote avait également permis de révéler 3 cas d'exencéphalies (2 fœtus à la naissance et un cas suite à une résorption tardive) sur les animaux exposés <i>in utero</i> à 150 ppm (866 mg/m<sup>3</sup>).</p>	
<b>Synthèse des données animales</b>		
<p>La qualité des études réalisées ne permet pas de conclure quant aux effets de l'isophorone sur le développement. L'isophorone présente un effet tératogène équivoque.</p>		

<b>Autres données pertinentes</b>	<p>Génotoxicité : <i>In vitro</i>, l'isophorone n'a pas induit de mutation dans les souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de <i>Samonella typhimurium</i>, avec ou sans activation métabolique ; en revanche, sans activation métabolique (mais pas avec), elle a induit des mutations dans plusieurs souches de <i>Bacillus subtilis</i> et dans des cellules de lymphome de souris en culture. Elle n'a pas produit d'aberrations chromosomiques, mais a été responsables d'échanges de chromatides sœurs dans des cultures de cellules d'ovaires de hamsters chinois, en l'absence d'activation métabolique (mais pas avec). <i>In vivo</i> des tests des micronoyaux sont négatifs chez la souris, par voies orale et intrapéritonéale (3,5,5-Triméthylcyclohex-2-enone. In: IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/</a>) / 3,5,5-Triméthylcyclohex-2-enone (isophorone) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 16. Paris : OECD ; 2003 : 186 p. / NTP (1986) National Toxicology Program – Toxicological and carcinogenesis studies of isophorone (CAS n° 78-59-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical Report Series n° 291. In: Stringer DA (Ed) – Isophorone. Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC 10. Bruxelles : ECETOC ; 1989 : 56 p.).</p>
-----------------------------------	---

## COMMENTAIRES

- **Commentaires dossier ECB** : il n'est pas fait mention des effets non significatifs observés dans les études sur le développement chez le rat et la souris. Aucune classification n'a été requise quant aux effets sur la reproduction.
- Il est précisé dans le document de l'ECETOC (Stringer DA (Ed) – Isophorone. Joint Assessment of Commodity Chemicals JACC 10. Bruxelles : ECETOC ; 1989 : 56 p.), que les examens histologiques des organes de la reproduction de mâles et de femelles chez des rats ou des souris traités oralement 13 ou 103 semaines par 1 000 mg d'isophorone/kg n'ont révélé aucune anomalie (NTP, 1986). D'autres travaux réalisés sur des chiens exposés 90 jours jusqu'à la dose maximale de 150 mg d'isophorone/kg n'ont pas davantage montré d'effet sur les organes de la reproduction des mâles ou des femelles.

En revanche, une déplétion réversible du taux de GSH testiculaire et épидидymal a été observée chez le rat après une administration unique de 500 mg/kg d'isophorone.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

L'isophorone a été testé selon une étude non conforme aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté. 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 des études qui n'ont été publiées que sous forme de résumés. Des effets sont observés (baisse de poids, exencéphalies) dont il est difficile d'évaluer la pertinence dans les documents accessibles. Les données publiées ne sont cependant pas conformes aux règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Il manque une étude sur les lapins. Du fait de signaux d'alerte bien que douteux, 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 et/ou VLB).

Par ailleurs, 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 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 valeur correspond à celle précédemment citée.

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 information publiée chez l'être humain ou l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère durant l'allaitement. Dans le doute, et ce produit étant un solvant, on n'exposera pas la mère à des niveaux supérieurs à ceux tolérés 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.

\* 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<sup>er</sup> trimestre 2005 : 9-20.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) Isophorone (2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
<b>IUCLID</b>	19/02/2000
<b>Etiquetage</b>	T017 (05/02/1997)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b> NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
<b>INRS</b>	FT 118 (2006)
<b>TOXNET</b> HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	24/06/2005 Aucun 04/12/2006 28/10/2003 9 références
<b>Bases de données bibliographiques</b> INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	> = 1992 3 références 1 référence 0 référence 09/2007 2006
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b> Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun Aucun Aucun
<b>Classification cancérogène</b> IARC CE EPA	Aucun