

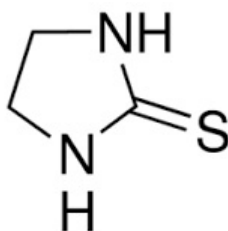
Ethylène thiourée

Fiche toxicologique n°316

Généralités

Edition _____ Juillet 2017

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₃ H ₆ N ₂ S	Nom Ethylène thiourée
	Numéro CAS 96-45-7
	Numéro CE 202-506-9
	Numéro index 613-039-00-9
	Synonymes Imidazolidine-2-thione, 2-imidazoline-2-thiol, 2-mercaptoimidazoline, ETU.

Etiquette




Ethylène thiourée

Danger

- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H360D - Peut nuire au fœtus

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

202-506-9

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H360, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 2]

- Accélérateur de vulcanisation.
- Fabrication de fongicides.
- Intermédiaire de synthèse pour la fabrication d'antioxydants, colorants, produits pharmaceutiques.

Propriétés physiques

[1, 3, 4]

L'éthylène thiourée est un solide blanc sous forme poudreuse ou cristalline. Elle est modérément soluble dans l'eau (27,4 g/L à 20 °C), dans les alcools (méthanol, éthanol, éthylène glycol) et est insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme.

Nom Substance	Détails
Ethylène thiourée	N° CAS 96-45-7
	Etat Physique solide
	Solubilité Eau : 27,4 g/L à 20 °C
	Masse molaire 102, 2
	Point de fusion compris entre 198 et 201 °C
	Point d'ébullition Décomposition à partir de 240 °C
	Densité 1,42 g/mL à 20 °C
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) - 0,67

A 25 °C, 1 ppm = 4,18 mg/m³

Propriétés chimiques

[1, 5]

Lorsqu'elle est conservée à la lumière, l'éthylène thiourée est un composé stable dans les conditions normales de température et de pression.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune VLEP n'a été spécifiquement établie en France pour l'éthylène thiourée. En Europe, 2 pays (Finlande et Pologne) ont établi une VME à 0,1 mg/m³.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement au travers d'une cassette contenant 2 filtres en fibre de verre, désorption à l'eau, dosage par chromatographie en phase liquide avec détection UV [6].
- Prélèvement au travers d'une cassette contenant une membrane en ester de cellulose ou en PVC, extraction à l'eau par chauffage au bain d'eau à 60°C pendant 45 min, dérivation par un agent complexant, le pentacyanonitrosylferrate de sodium dihydraté, dosage du complexe de coordination formé avec l'ETU par spectrophotométrie d'absorption visible, comparaison avec la coloration obtenue pour une gamme d'étalons préparés en parallèle et de la même façon [7].

Incendie - Explosion

[8 à 11]

Dans les conditions normales d'utilisation, l'éthylène thiourée n'est pas considérée comme un produit inflammable.

Cependant, c'est un produit combustible solide dont les poussières peuvent, dans certaines conditions, former des mélanges explosifs avec l'air.

Lorsque l'éthylène thiourée est impliquée dans un incendie, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement l'eau pulvérisée avec additif et les mousses anti-alcool. Les poudres chimiques ou le dioxyde de carbone sont à éviter car ils peuvent remettre en suspension les particules et générer des atmosphères susceptibles d'exploser.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de l'éthylène thiourée (oxydes de carbone, de soufre et d'azote), les intervenants qualifiés et entraînés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[12]

Chez l'animal, l'éthylène thiourée est absorbée par voies orale et cutanée. Sa distribution est relativement uniforme dans tous les organes mais elle est surtout retrouvée au niveau de la thyroïde; elle traverse la barrière placentaire. Son élimination est quasi-totale, principalement dans les urines sous forme inchangée. Très peu d'informations sont disponibles chez l'Homme.

Chez l'animal

Des cobayes ont reçu par gavage 5 mL d'éthylène thiourée radiomarquée mélangés à 2 mL d'eau (correspondant à une dose de 5 mg/kg pc) ; une heure après l'administration, l'éthylène thiourée est distribuée dans tous les tissus et organes, excepté les tissus adipeux. Une baisse rapide de la radioactivité est observée ensuite ; la totalité de la radioactivité administrée a été éliminée de tous les organes sauf de la thyroïde 48 heures après. L'éthylène thiourée est principalement excrétée sous forme inchangée (7 % sous forme de métabolites non identifiés), à hauteur de 80 % dans les urines et 10 % dans les fèces [13]. Chez le rat, les mêmes observations peuvent être faites après administration unique par gavage de 40 mg/kg pc : moins de 1 % de la radioactivité initiale est retrouvée dans les tissus 48 heures après l'exposition, l'excrétion urinaire est majoritaire (82 %) surtout dans les 24 premières heures, sous forme inchangée [1]. Le principal métabolite chez le rat est l'éthylène-urée (12 à 18 %) ; les autres métabolites identifiés sont l'imidazolone (5 %), l'imidazole (2 %) ainsi que des traces de métabolites souffrés.

Chez le cobaye, à la suite d'une application sous pansement occlusif de 15 mg/mL d'éthylène thiourée en solution (eau distillée) pendant 24 heures, une absorption cutanée de 14 % a été déterminée sur peau saine ; sur peau abimée, l'absorption est de 42 %. L'éthylène thiourée se distribue dans tous les organes, surtout dans la thyroïde, et est ensuite excrétée principalement dans les urines sous forme inchangée [13].

L'éthylène thiourée traverse la barrière placentaire. A la suite de l'administration de 200 mg/kg d'éthylène thiourée à des rates gestantes (gavage, 12^{ème} jour de gestation), la concentration retrouvée dans le liquide amniotique atteint un pic 2 heures après l'administration avant de diminuer progressivement jusqu'à complète disparition 48 heures après. Dans les embryons, le pic de concentration est atteint après 30 min [14].

Aucune donnée n'est disponible par inhalation.

Chez l'homme

Très peu d'informations sont disponibles chez l'Homme. Chez des volontaires ayant bu pendant 8 jours du vin contenant 8,8 µg/L d'éthylène thiourée, 48,3 % sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines [15].

Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage de l'éthylène thiourée (ETU) urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail pourrait être proposé pour apprécier l'exposition des salariés à l'éthylène thiourée mais il n'existe pas de donnée en milieu professionnel (les seules données disponibles concernent les sujets exposés aux fongicides de la famille des éthylène bis-dithiocarbamates). La moyenne des concentrations urinaires d'éthylène thiourée de la population générale est le plus souvent inférieure à 1,3 µg/g de créatinine.

Il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation pour ce paramètre pour la population professionnellement exposée.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Par voies orale et cutanée chez le rat, la toxicité aiguë de l'éthylène thiourée est faible à modérée. De légères irritations oculaire et cutanée peuvent être observées et un faible potentiel sensibilisant cutané est mis en évidence.

Chez le rat, les DL50 par voie orale sont comprises entre 545 et 1832 mg/kg ; les symptômes observés sont une salivation et une perte de poids. Les autopsies pratiquées chez les animaux morts révèlent la présence d'œdèmes pulmonaires [16].

La DL50 cutanée est de 2250 mg/kg chez le rat ; une salivation excessive et une perte de poids sont rapportées [17].

Aucune donnée n'est disponible par inhalation.

Irritation, sensibilisation [18]

Sous sa forme solide, l'éthylène thiourée n'entraîne aucune irritation cutanée chez le lapin. L'instillation de 500 mg dans l'œil de lapin pendant 24 heures est à l'origine d'une légère irritation.

L'application d'une solution aqueuse d'éthylène thiourée à 10 % sur la peau de cobaye pendant 24 heures, sous pansement occlusif, produit une légère irritation.

Les résultats positifs obtenus au cours d'un test de Magnusson et Kligman indiquent que l'éthylène thiourée est un sensibilisant cutané léger à modéré [12].

Toxicité subchronique, chronique

[12]

Par voies orale (rat, souris) et respiratoire (rat), la glande thyroïde est le principal organe cible, quelle que soit la durée de l'exposition. Plus rarement, des effets rénaux, hépatiques ou hypophysaires sont rapportés.

Chez le rat mâle, à la suite de l'administration de 300 mg/L d'éthylène thiourée dans l'eau de boisson pendant 28 jours (i.e. 10,6 - 23,4 mg/kg pc/j), la sécrétion de thyroxine et triiodothyronine diminue alors que celle de thyrostimuline (ou TSH) est multipliée par 10. Des modifications histologiques sont observées dans la thyroïde et se caractérisent par une dilatation du réticulum endoplasmique granuleux et une vacuolisation des cellules épithéliales des follicules [19].

Des rats ont été exposés à 50, 100, 500 ou 750 mg/kg pc/j d'éthylène thiourée pendant 30, 60, 90 ou 120 jours *via* la nourriture. Chez les animaux exposés aux deux plus fortes concentrations, une diminution du poids corporel et une hyperplasie de la thyroïde sont rapportées, pour toutes les durées d'exposition. Une baisse du niveau d'incorporation d'iode dans la thyroïde est aussi notée chez les animaux exposés à 100, 500 et 750 mg/kg pc/j, pour toutes les durées d'exposition [16]. A la suite d'une exposition des rats à 125 ou 625 mg/kg pc/j d'éthylène thiourée (dans la nourriture, pendant 90 jours), une diminution des taux sanguins de triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4) est mesurée [20].

Au cours d'une étude chronique (2 ans, mélange avec la nourriture) menée chez le rat, une augmentation des taux sanguins de T3 est détectée dès 0,4 mg/kg pc/j d'éthylène thiourée ; à cette même dose, une légère hyperplasie folliculaire est observée de même qu'une diminution de l'absorption d'iode [21]. A partir de 4-5 mg/kg pc/j, la concentration sanguine en T4 diminue, celle de TSH augmente et des changements histopathologiques de la thyroïde sont observés (hyperplasie, kystes hémorragiques). Pour des concentrations de l'ordre de 10-11 mg/kg pc/j, des carcinomes thyroïdiens apparaissent.

Chez la souris, dans une étude sur 2 ans, par voie orale dans la nourriture, des effets similaires sont rapportés mais pour des concentrations supérieures : à partir de 47 mg/kg pc/j pour les effets sur la thyroïde et le foie, à partir de 143 mg/kg pc/j pour les effets sur l'hypophyse [12].

Une étude récente a évalué les effets sur la thyroïde pour de très faibles doses. Des rates gestantes ont ainsi été exposées par gavage à 0-0,1-0,3 ou 1 mg/kg pc/j, pendant la gestation (du 7^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) et la lactation. Chez les mères, des modifications histologiques de la thyroïde dose-dépendantes sont observées dès 0,1 mg/kg pc/j et aboutissent à la présence de follicules de petite taille, contenant moins de colloïde et avec un épithélium plus important. Les taux sériques d'hormones thyroïdiennes sont aussi modifiés avec une diminution significative des taux de T4 pour tous les groupes, des taux de T3 pour 0,1 mg/kg pc/j et des taux de TSH pour 0,3 mg/kg pc/j [22].

A la suite d'une exposition par inhalation (nez seul, 6 h/j, 5 j/sem, 28 jours), une NOEC de 11 mg/m³ a été déterminée chez le rat. Parmi les animaux exposés à 43 mg/m³, seules les femelles présentent une diminution des taux sanguins de T4 et des changements histologiques au niveau de la thyroïde (épaississement de l'épithélium folliculaire, diminution du colloïde, hyperplasie diffuse avec augmentation de la vascularisation). A la plus forte dose (197 mg/m³), les effets suivants sont rapportés dans les 2 sexes, en plus de ceux précédemment cités : dépilation, hyperkératose, diminution du nombre de réticulocytes et modifications histologiques au niveau de l'hypophyse et des glandes salivaires mandibulaires [12, 18].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[12]

De très nombreuses études sont disponibles concernant la génotoxicité de l'éthylène thiourée mais les données sont difficilement interprétables compte tenu des faibles doses utilisées, des écarts méthodologiques ou de résultats insuffisamment rapportés. L'éthylène thiourée semble posséder un léger potentiel génotoxique in vitro après application de fortes concentrations mais n'est pas génotoxique in vivo, dans les tests classiques. Des tests réalisés sur cellules thyroïdiennes donnent, quant à eux, des résultats positifs.

In vitro

Les tests d'Ames donnent des résultats différents en fonction des souches utilisées : en présence d'activation métabolique, des résultats faiblement positifs (substitutions de base) sont obtenus pour des fortes concentrations (> 1 mg/boîte) avec les souches TA1535, TA1530, TA1950 ou TA98 alors qu'ils sont négatifs pour toutes les autres souches, classiquement utilisées. La grande majorité des tests réalisés sur *E coli*, avec des concentrations inférieures à 1 mg/boîte, donne des résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique (+/- S9) ; une seule étude, réalisée sur une souche spécifique et avec des concentrations comprises entre 2 et 200 µg/mL, retrouve une augmentation des mutations en présence de S9.

Aucune augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs n'est mise en évidence sur des cellules ovariennes de hamsters, avec ou sans activation métabolique, et pour des concentrations allant de 100 µg/mL à 10 mg/mL. Des résultats négatifs ont été observés au cours de tests évaluant l'induction d'aberrations chromosomiques, d'hyperploïdie et d'aneuploïdie sur des fibroblastes pulmonaires de hamster (dose maximale 3,2 mg/mL) ou sur des cellules hépatiques de rat (dose maximale 200 µg/mL), sans activation métabolique. Toutefois, dans une étude, une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques est observée sur des cellules ovariennes de hamster, avec ou sans activation métabolique et pour des concentrations comprises entre 1,67 et 5 mg/mL.

Au cours d'un test sur des cellules de lymphome de souris, aucune induction de mutation génique n'est mise en évidence sans activation métabolique (concentration maximale 3,6 mg/mL) ; en présence de S9, la fréquence des mutations est doublée entre 3 et 3,6 mg/mL. Dans d'autres essais de mutations géniques de différents gènes (HPRT, TK ou ATPase), réalisés sur des cellules ovariennes de hamster, des résultats négatifs sont obtenus avec ou sans activation métabolique (dose maximale 2 mg/mL).

Un test des comètes a été réalisé sur des cellules humaines thyroïdiennes : une augmentation légère mais significative de la fragmentation de l'ADN est observée à toutes les doses testées (1,25-2,5 et 5 mM) [23].

In vivo

Tous les tests réalisés *in vivo* donnent des résultats négatifs : mutations létales récessives ou recombinaisons chez la drosophile, morphologie des spermatozoïdes chez la souris (ip, 166 à 2655 mg/kg pc pendant 5 jours), échanges de chromatides sœurs chez la souris (ip, cellules de moelle osseuse et hépatique, 1000 mg/kg pc), aberrations chromosomiques chez le rat (cellules de moelle osseuse, dose unique de 200 ou 400 mg/kg pc, ou doses répétées pendant 5 jours de 50, 100 ou 400 mg/kg pc) ou micronoyaux chez la souris (différentes souches, ip ou gavage, de 150 à 1416 mg/kg pc dans du DMSO).

Un test des comètes a été réalisé au cours duquel des rats ont reçu par gavage une dose unique de 916 mg/kg d'éthylène thiourée : une augmentation significative de la fragmentation de l'ADN dans les cellules de la thyroïde est observée [23].

En présence de pH acide, l'éthylène thiourée réagit avec les nitrites pour former la N-nitrosoéthylène thiourée, métabolite fortement génotoxique aussi bien *in vitro* que *in vivo*.

Effets cancérogènes

L'éthylène thiourée est cancérogène chez l'animal et provoque l'apparition d'adénomes et de carcinomes de la thyroïde chez les rongeurs. Chez le rat, des leucémies et des tumeurs de la glande de Zymbal sont aussi rapportées. Chez la souris, des tumeurs hépatiques et hypophysaires sont aussi observées. Le CIRC considère l'éthylène thiourée comme inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme, les effets cancérogènes observés chez l'animal n'étant pas extrapolables à l'Homme.

Un essai de transformation cellulaire, mené sur des fibroblastes de souris (dose maximale de 1 mg/mL), donne des résultats négatifs [12].

A la suite d'une exposition de rats pendant 2 ans à l'éthylène thiourée, dans la nourriture (0-5-25-125-250-500 ppm), une hyperplasie de la thyroïde est observée dès 5 ppm (soit 0,3 mg/kg pc/j) ; les adénomes de la thyroïde apparaissent à partir de 250 ppm (17 mg/kg pc/j) et les carcinomes de la thyroïde sont observés à 250 et 500 ppm (33 mg/kg pc/j) [21].

Des adénomes de l'hypophyse sont rapportés chez des rats mâles exposés à 125 ppm (9 mg/kg pc/j) d'éthylène thiourée pendant 2 ans *via* la nourriture ; à cette même dose, l'incidence des hyperplasies, des adénomes et des carcinomes de la thyroïde augmente chez les mâles et les femelles [12].

Les études menées par le NTP chez le rat et la souris ont évalué les effets d'une exposition vie entière à l'éthylène thiourée [24]. Chez le rat, les animaux ont été exposés dans la nourriture à 0-9-30 ou 90 ppm (correspondant à 0-0,6-2 ou 6 mg/kg pc/j), pendant 2 ans. Une augmentation de l'incidence des hyperplasies et des adénomes folliculaires de la thyroïde est observée chez les mâles et les femelles dès 83 ppm alors que l'incidence des carcinomes de la thyroïde n'est augmentée qu'à la plus forte dose.

Les souris ont été exposées à 0-100-330 ou 1000 ppm (correspondant à 0-14-47 ou 143 mg/kg pc/j), dans la nourriture pendant 2 ans. Au niveau de la glande thyroïde, sont rapportés une vacuolisation et une hyperplasie à partir de 330 ppm, des adénomes folliculaires chez les mâles et les femelles exposés à 1000 ppm et des carcinomes uniquement chez les femelles exposées à 1000 ppm. Sont aussi observés des adénomes/carcinomes hépatocellulaires pour les mâles et les femelles exposés à 330 et 1000 ppm, des hépatoblastomes uniquement chez les mâles à 1000 ppm et des adénomes de l'hypophyse pour les 2 sexes à 1000 ppm. Chez le rat et la souris, l'exposition périnatale (exposition uniquement pendant la gestation et la lactation) n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des cancers. L'exposition combinée périnatale puis vie entière est à l'origine chez le rat, en plus d'une augmentation de l'incidence des tumeurs de la thyroïde, d'une légère augmentation significative de l'incidence de leucémies à cellules mononucléaires et de tumeurs de la glande de Zymbal, aux plus fortes doses (F0 – 6 mg/kg pc/j, F1 – 17 mg/kg pc/j) [25].

Malgré des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'animal, l'éthylène thiourée a été considérée **"inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme (groupe 3)"** [19]. Selon ces experts, l'éthylène thiourée provoque des tumeurs de la thyroïde chez les souris et les rats par un mécanisme non génotoxique (interférence avec le fonctionnement de la peroxydase thyroïdienne entraînant une réduction de la concentration d'hormones thyroïdiennes circulantes et une augmentation de la sécrétion d'hormones stimulant la thyroïde). Par conséquent, l'éthylène thiourée ne devrait pas provoquer de cancer de la thyroïde chez l'homme exposé à des concentrations qui n'altèrent pas l'homéostasie de l'hormone thyroïdienne.

Effets sur la reproduction

[26]

Les données existantes sont insuffisantes pour conclure quant aux effets de l'éthylène thiourée sur la fertilité. L'éthylène thiourée est embryotoxique, fœtotoxique et tératogène, en absence de toxicité maternelle, dans différentes espèces. Les effets sont dose-dépendants ; le système nerveux central, le squelette et l'appareil urogénital sont les principaux systèmes touchés.

Fertilité

Très peu d'informations sont disponibles concernant spécifiquement les effets de l'éthylène thiourée sur la fertilité. Seule une étude sur une génération est disponible et ne montre aucun effet néfaste sur les paramètres de reproduction, le nombre et le poids des fœtus, chez des rats et des souris femelles exposées 2 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et la lactation (dans la nourriture, rat : 0-0,6-1,9-6,2-18,8 mg/kg pc/j ; souris : 0-5-15-49,5-150 mg/kg pc/j) [24].

A la suite d'expositions par gavage, du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation (0-15-25-35 mg/kg pc/j), aucune incidence sur le nombre d'implantations n'est observée [27].

Chez les nouveau-nés, le développement des appareils reproducteurs mâle et femelle ou leur maturation sexuelle ne sont pas affectés, après une exposition pré et post natale à 0, 0,1 - 0,3 ou 1 mg/kg pc/j (gavage, du 7^{ème} au 20^{ème} jour de gestation puis descendance exposée jusqu'à la maturité sexuelle, correspondant au 60^{ème} et 70^{ème} jour, chez les mâles et femelles respectivement) [22].

Développement

Des rates gestantes ont été exposées par gavage à 0-0,1-0,3 ou 1 mg/kg pc/j, pendant la gestation (du 7^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) et la lactation. 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 pc/j (soit 6,7 et 7 %), et 4 des 20 femelles exposées à la plus forte dose, ainsi qu'un cas de dystocie (soit au total 25 %). Des écarts de croissance pondérale sont également visibles dans les groupes exposés à 0,1 et 0,3 mg/kg pc/j, alors que la prise alimentaire ne varie pas. Dans le groupe exposé à la plus forte dose, une diminution du nombre de petits vivants/portée est observée. Aucun effet sur la survie des petits au cours de la lactation n'est rapporté. Par contre, une précocité de l'éruption des incisives, du dépiement des oreilles et de l'ouverture des yeux est observée 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). Aucun NOAEL ne peut être déterminé pour les effets sur le développement à partir de ces résultats [22].

A la suite d'une exposition de rates du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation (par gavage, 0-15-25 ou 35 mg/kg pc/j), aucun signe de toxicité maternelle n'est rapporté. Chez les animaux issus des femelles exposées à 25 et 35 mg/kg pc/j, une augmentation de l'incidence des dilatations ventriculaires du cerveau et des variations squelettiques (corps vertébraux bilobés ou en haltère et/ou ossification crânienne réduite) sont mises en évidence. A la plus forte dose, les petits présentent des malformations externes (ménincoèle, méninorrhagie, sévères malformations des membres et de la queue) et des hydro-urétéres ; par ailleurs à 35 mg/kg pc/j, le poids des fœtus est significativement réduit pour les 2 sexes. Un NOAEL de 35 mg/kg pc/j a été déterminé pour la toxicité maternelle et un NOAEL de 15 mg/kg pc/j pour les effets tératogènes [27].

Au cours d'une étude sur le développement prénatal de rats (exposition avant et pendant la gestation, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation ou du 7^{ème} au 20^{ème}, par gavage, 0-5-10-20-40 ou 80 mg/kg pc/j), aucune toxicité maternelle n'a été rapportée par les auteurs à 40 mg/kg pc/j (forte mortalité à 80 mg/kg pc/j). Les effets sur le développement ont été observés de manière identique, indépendamment de la durée du traitement. Dans les groupes des femelles exposées à 10 mg/kg pc/j, les fœtus présentent des exencéphalies et des dilatations des ventricules. A partir de 20 mg/kg pc/j, les auteurs décrivent des hydrocéphales, des encéphalocèles, des ménincoèles, des micrognathies et des anomalies de la queue. A partir 40 mg/kg pc/j, les effets suivants sont rapportés : une baisse de poids des fœtus, des retards d'ossification du crâne, des têtes bombées et, à la plus forte dose également, des fentes palatines, des lésions rénales, des syndactylies et plusieurs types d'anomalies du squelette. Les auteurs ont déterminé une dose sans effet sur la toxicité maternelle de 40 mg/kg pc/j et une dose sans effet sur le développement de 5 mg/kg pc/j [28].

L'ensemble de ces études montrent aussi une diminution du poids des fœtus, une augmentation du nombre de résorptions et de fœtus morts par portée et/ou une diminution de la survie des petits après la naissance.

Chez la souris, aucun effet sur le développement prénatal ou la croissance des fœtus n'est observé, y compris à la plus forte dose testée (gavage, 0-200-400-800 mg/kg pc/j, GD 7-15) [29].

Par voie cutanée, à la suite de l'application sur la peau de rates de 50 mg/kg pc d'éthylène thiourée (en solution dans du DMSO) au 12^{ème} et 13^{ème} jour de gestation, la totalité des fœtus présente des malformations (encéphalocèle, queue raccourcie ou totalement absente, absence d'os au niveau des pattes, mâchoire raccourcie, côtes fusionnées....) [17].

Effets perturbateurs endocriniens

Chez les mères et leur descendance, un hypothyroïdisme est observé, même pour de faibles doses. L'éthylène thiourée interfère dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (inhibition de l'activité de la peroxydase thyroïdienne).

Une étude récente de développement pré/post natal a évalué les effets sur la thyroïde à la suite d'une exposition à de très faibles doses d'éthylène thiourée. Des rates gestantes ont ainsi été exposées par gavage à 0-0,1-0,3 ou 1 mg/kg pc/j, pendant la gestation (du 7^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) et la lactation ; leur descendance a ensuite été exposée aux mêmes doses par gavage jusqu'à la maturité sexuelle (soit 60 jours pour les mâles et 70 jours pour les femelles). Chez les mères et les petits, des modifications histologiques de la thyroïde (présence de follicules de petite taille, contenant moins de colloïde et avec un épithélium plus important) et une diminution des taux sériques d'hormones thyroïdiennes (T3, T4) sont observées dès 0,1 mg/kg pc/j et sont caractéristiques d'une hypothyroïdie. Chez les mères se rajoute une augmentation du poids relatif de la thyroïde. Des résorptions totales sont respectivement observées chez 6,7 – 7 et 25 % des femelles exposées aux différentes doses ; la durée de la gestation est réduite dans tous les groupes traités (de 13 à 64 % selon la dose), par comparaison au groupe témoin. Chez les nouveau-nés, une précocité de l'éruption des incisives pour tous les groupes exposés, du dépliement du lobe de l'oreille et de l'ouverture des yeux est rapportée à 0,1 et 0,3 mg/kg pc/j. L'ensemble des autres effets traduit un hypothyroïdisme présent dès la plus faible dose d'exposition : diminution de la taille des follicules et de leur contenu en colloïde, baisse des taux sériques de T3 et T4, altération des cycles œstraux (augmentation de leur durée, baisse de leur nombre) [22].

Toxicité sur l'Homme

Les données sur la toxicité aiguë de l'éthylène thiourée chez l'Homme sont limitées. Seuls quelques cas de sensibilisation cutanée ont été publiés. En cas d'exposition chronique, des effets à type d'hypothyroïdie et de nodules thyroïdiens sont suspectés mais doivent être confirmés. Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer d'éventuels effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction chez l'Homme.

Toxicité aiguë

[30 à 34]

Quelques cas de sensibilisation cutanée à l'éthylène thiourée ont été publiés, principalement dans le cadre d'expositions à des accélérateurs de vulcanisation utilisés lors de la production d'articles en caoutchouc, ainsi qu'à des fongicides de la famille des éthylène bis-dithiocarbamates.

Toxicité chronique

[19, 30, 35]

Une légère augmentation des taux sériques de TSH sans modification des taux de T4, par rapport à des témoins non exposés, a été mise en évidence chez des travailleurs exposés à l'éthylène thiourée lors de la pulvérisation de pesticides, notamment du mancozèbe, sur des plants de tomates, et n'utilisant aucun équipement de protection individuelle. La responsabilité de l'éthylène thiourée dans la survenue de cet effet ne peut être affirmée avec certitude en raison de l'existence de nombreuses co-expositions. Il est par ailleurs à noter que les valeurs des taux sériques de TSH de l'ensemble des travailleurs se trouvent toutes dans la gamme des valeurs normales du laboratoire [36].

Dans une étude anglaise réalisée dans l'industrie du caoutchouc, une diminution de la moyenne des taux sériques de T4 (de l'ordre de 20 % par rapport à des témoins non exposés) a été mise en évidence chez 5 travailleurs exposés à l'éthylène thiourée, entre 1977 et 1981, lors de la manipulation de cette substance sous forme pulvérulente. Ces résultats concernaient l'ensemble des employés affectés aux opérations de mélange de l'éthylène thiourée avec le monomère de caoutchouc. A l'exception de l'un d'entre eux, qui présentait par ailleurs un taux sérique de TSH particulièrement élevé (10 fois la normale) associé à des signes cliniques en faveur d'un myxoedème, aucun de ces travailleurs ne présentait d'hypothyroïdie clinique et/ou biologique. Le faible effectif des travailleurs exposés limite la portée des résultats de cette étude [37].

Dans une étude plus récente de 2004, réalisée aux Philippines dans 4 bananeraies, une élévation des taux sériques de TSH a été mise en évidence chez les travailleurs directement ou indirectement exposés à différents fongicides, notamment des éthylène bis-dithiocarbamates, par rapport à des témoins non exposés. Toutefois, les taux sériques de TSH chez les sujets exposés étaient dans la gamme des valeurs normales du laboratoire et la différence entre les différents groupes d'exposition (exposition directe ou indirecte, témoins) n'était pas statistiquement significative. Par ailleurs, 9 des 88 travailleurs exposés présentaient des nodules thyroïdiens à l'échographie (versus 3 dans le groupe témoin), avec une bonne corrélation entre la taille des nodules et les concentrations sanguines d'éthylène thiourée [35].

Dans les 3 études citées précédemment, les potentiels effets hépatiques et rénaux n'ont pas été évalués.

Effets génotoxiques

[19, 30]

Deux études ont mis en évidence une augmentation significative, par rapport à des témoins non exposés, de la fréquence des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes périphériques de travailleurs indirectement exposés à l'éthylène thiourée, en tant que métabolite d'un fongicide de type éthylène bis-dithiocarbamate, lors de la production et de l'utilisation de mancozèbe [36, 38]. Toutefois, la responsabilité de l'éthylène thiourée dans la survenue de ces effets est impossible à déterminer en raison notamment de l'existence de co-expositions.

Effets cancérogènes

[19]

Parmi 1929 travailleurs employés en Angleterre dans une usine de production d'éthylène thiourée, ainsi que dans diverses entreprises du secteur de la production de caoutchouc où est utilisée cette substance, le registre régional des cancers de Birmingham ne rapporte aucun cas de cancer de la thyroïde pour la période située entre 1957 et 1971. Le manque d'information sur la méthodologie ainsi que sur le nombre de cas attendus rend difficile l'évaluation des données. Par ailleurs, les risques de cancers autres que ceux de la thyroïde n'ont pas été évalués [39].

Bien que les travailleurs de l'industrie du caoutchouc et ceux chargés de l'application des pesticides puissent être exposés à l'éthylène thiourée, aucune étude épidémiologique relative au risque de cancer ne fait mention de cette substance.

Effets sur la reproduction

[19, 26, 30]

Dans le cadre d'une étude rétrospective réalisée entre 1963 et 1971 chez 699 femmes en âge de procréer et employées dans une usine de fabrication de caoutchouc contenant de l'éthylène thiourée, 255 mères ont été comptabilisées, ayant donné naissance à 420 enfants. 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 son emploi. Aucune association entre exposition à l'éthylène thiourée et l'existence de malformations chez les enfants de mères exposées n'a pu être déduite à partir de cette étude [39].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Avril 2017.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Classification et étiquetage :

a) **substance** éthylène thiourée :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de l'éthylène thiourée, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 : H302
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B : H360D(***)

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

b) **mélanges** (préparations) contenant de l'éthylène thiourée :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits CMR

- Règlement (UE) n° 109/2012 de la Commission du 9 février 2012 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1A ou 1B).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité de l'éthylène thiourée, des mesures très sévères de protection collective, ou à défaut individuelle, s'imposent lors de la manipulation de cette substance. Chaque fois que l'usage et le procédé le permettent, il est recommandé d'utiliser un autre produit moins dangereux, après une étude comparative approfondie des risques encourus.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker l'éthylène thiourée dans un récipient hermétique et dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur (flammes, étincelles, rayonnements solaires...), de la lumière et à l'écart des produits incompatibles (oxydants forts, acides, acroléine...). Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et sera réalisé de façon à permettre le lavage et l'évacuation contrôlée des eaux de nettoyage.
- Conserver de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.
- Prévoir des appareils de protection respiratoire isolants autonomes à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé l'éthylène thiourée. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Une information spécifique devra être organisée, en liaison avec le médecin du travail, pour les femmes en âge de procréer.
- Entreposer dans les locaux de travail des quantités ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête (fabrication de l'éthylène thiourée). Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, lunettes de sécurité et gants imperméables. Ces équipements seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Les appareils servant à l'application du produit seront vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu de l'éthylène thiourée sans prendre les précautions d'usage [40].
- Contenir et collecter le matériel répandu à l'aide d'un matériau absorbant non combustible (par exemple sable, terre, kieselgur, vermiculite) et le mettre dans un conteneur pour l'élimination.
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par l'éthylène thiourée.
- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

Suivi médical :

- **Eviter d'exposer** les personnes atteintes d'affections thyroïdienne, hépatique ou rénale, et celles qui présentent des antécédents d'allergie à l'éthylène thiourée. Il est nécessaire de tenir compte de la présence d'éthylène thiourée dans certains équipements de protection individuelle (gants en caoutchouc) en cas d'antécédent d'allergie signalés.
- **Lors des visites initiales et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Rechercher plus particulièrement des signes d'atteintes thyroïdienne, hépatique ou rénale.
 - **Examens complémentaires :** L'examen clinique initial pourra être complété par un bilan biologique évaluant les fonctions thyroïdienne, hépatique et rénale, qui servira de référence. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (bilans thyroïdienne, hépatique et rénal) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Fertilité :**

Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.
- **Femmes enceintes et/ou allaitantes :**

L'exposition à l'éthylène thiourée des femmes enceintes ou qui allaitent est réglementairement interdite.

Informar les salariées en âge de procréer des dangers de cette substance pour le développement embryonnaire et fœtal. Leur rappeler l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Une surveillance de la fonction thyroïdienne pourrait être mise en place en fonction des résultats de l'évaluation des risques

Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Conduite à tenir en cas d'accident :

- **En cas de projection cutanée ou oculaire**, retirer les vêtements souillés et rincer la peau et/ou les yeux immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes ; En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire et/ou cutanée apparaît ou si la contamination cutanée est étendue ou prolongée, consulter un médecin et/ou ophtalmologiste.
- **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre anti poison. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, pas tenter de provoquer des vomissements. En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- **En cas d'inhalation massive**, appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire. (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.

Bibliographie

- 1 | Ethylene thiourea. Dossier d'enregistrement REACH, 2017 (echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.002.280).
- 2 | Ethylène thiourée. Fiche de données toxicologiques et environnementales. INERIS, 2014 (www.ineris.fr/substances/fr/).
- 3 | Ethylene thiourea. In : . In : HSDB. US NLM, 2010 (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Ethylene thiourea. In : Répertoire toxicologique. CNESST, 1986, (www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx).
- 5 | Ethylene thiourea. In : CAMEO Chemicals. National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) (<https://cameochemicals.noaa.gov/>).
- 6 | Ethylene thiourea. Method OSHA 95, 1992. In : OSHA Analytical Methods Manual. Salt Lake City, UT : U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.
- 7 | Ethylene thiourea. Method NIOSH 5011. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 8 | Petit JM - Les mélanges explosifs, 2. Poussières combustibles. Édition ED 944. INRS, 2006 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20944).
- 9 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique ED 945. INRS ; 2011 (www.inrs.fr).
- 10 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise – Guide méthodologique ED 970. INRS ; 2012 (www.inrs.fr).
- 11 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes – Brochure ED 6054. INRS ; 2014 (www.inrs.fr).
- 12 | MAK Documentation - Ethylene thiourea. DFG, 1998.
- 13 | Teshima R Nagamatsu K, Kido Y et Terao T – Absorption, distribution, excretion and metabolism of ethylenethiourea in guinea pigs. *Eisei Kagaku*. 1981 ; 27(2) : 85-90.
- 14 | Iwase T, Yamamoto M, Shirai M, Akahori F et al. – Time course of ethylene thiourea in maternal plasma, amniotic fluid and embryos in rats following single oral dosing. *J Vet Med Sci*. 1996 ; 55(12) : 1235-1236.
- 15 | Aprea C, Betta A, Catenacci G, Colli A et al. – Urinary excretion of ethylenethiourea in five volunteers on a controlled diet (multicentric study). *Sci Total Environ*. 1997 ; 203.
- 16 | Graham SL et Hansen WH – Effects of short-term administration of ethylenethiourea upon thyroid function of the rat. Rapport FDA 1972
- 17 | Stula EF et Krauss WC – Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1977 ; 41 : 35-55.
- 18 | Ethylene thiourea - In : GESTIS Substance Database on hazardous substance. IFA, 2010 (www.dguv.de/ifa/gestis-database).
- 19 | Ethylenethiourea. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Vol. 79. Lyon : IARC ; 2001 (www.iarc.fr).
- 20 | Freudenthal RI, Kerchner G, Persing R et Baron RL - Dietary subacute toxicity of ethylene thiourea in the laboratory rat. *J Environ Pathol Toxicol*. 1977 ; 1 : 147-161.
- 21 | Graham SL, Davis KJ, Hansen WH, Graham CH – Effects of prolonged ethylene thiourea ingestion on the thyroid of the rat. *Food Cosmet Toxicol*. 1975 ; 13 : 493-499.
- 22 | Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F et al – Reproductive toxicity and thyroid effect in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. *Food Chem Toxicol*. 2013 ; 59 : 261-271
- 23 | Mattioli F, Martelli A, Gosmar M, Garbero C et al. – DNA fragmentation and DNA repair synthesis induced in rat and human thyroid cells by chemicals carcinogenic to the rat thyroid. *Mutat Res*. 2006 ; 609 : 146-153.
- 24 | Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea (CAS NO. 96-45-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Technical Report Series No. 388. National Toxicology Program ; 1992.
- 25 | Chhabra RS, Eustis S, Haseman JK, Kurtz PJ et al. – Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fund Appl Toxicol*. 1992 ; 18 : 405-417.
- 26 | Ethylène thiourée. DEM 184. In : Demeter. INRS, 2017 (www.inrs.fr/demeter).
- 27 | Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I et De Ceaurriz J – Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three N,N'-substituted thiourea derivatives in rats. *Fund Appl Toxicol*. 1991 ; 17 : 399-408.
- 28 | Khera KS – Ethylenethiourea : teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology*. 1973 ; 7 : 243-252.
- 29 | Teramoto S, Shingu A, Kaneda M et Saito R – Teratogenicity studies with ethylenethiourea in rats, mice and hamsters. *Cong Anom*. 1978 ; 28 : 11-17.
- 30 | Scientific basis for Swedish occupational standards XXII. Arbete Och Hälsa. Consensus report for ethylenethiourea. Stockholm. 2001 : 20. (<https://gupea.ub.gu.se>).

- 31** | Houeto P, Bindoula G, Hoffman JR. Ethylenebisdithiocarbamates and ethylenethiourea : possible human health hazards. *Environ Health Perspect.* 1995 ; 103(6) :568-73.
- 32** | CREPY M.N. - Dermatoses professionnelles au caoutchouc. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 75. Doc Méd Trav. 2007 ; 109 : 73-86.
- 33** | CREPY M.N. - Dermatitis de contact aux équipements de protection individuelle (EPI). Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 81. Doc Méd Trav. 2009 ; 117 : 89-104.
- 34** | CREPY M.N. - Dermatoses professionnelles aux produits phytosanitaires. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 83. Doc Méd Trav. 2009 ; 119 : 347-364.
- 35** | Panganiban L, Cortes-Maramba N, Dioquino C, Suplido MI et al. - Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112 (1) :42-45.
- 36** | Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, Cruz V. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect.* 1997 ; 105(10) :1126-30.
- 37** | Smith D. Ethylene thiourea : thyroid function in two groups of exposed workers. *Br J Ind Med.* 1984 ; 41(3) :362-6.
- 38** | Jablonicka, A, Polakova, H, Karellova, J, Vargova, M. Analysis of Chromosome Aberrations and Sister-Chromatid Exchanges in Peripheral Blood Lymphocytes of Workers with Occupational Exposure to the Mancozeb-containing Fungicide Novozir Mn80. *Mutation Research.* 1989 ; 224:143-146.
- 39** | Smith D. Ethylene thiourea – a study of possible teratogenicity and thyroid carcinogenicity. *J Soc Occup Med.* 1976 ; 26(3) :92-4.
- 40** | Cuves et réservoirs. Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 (<http://www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php>).

Historique des révisions

1 ^{ère} édition	Avril 2017
2 ^{ème} édition (mise à jour partielle) : ■ Recommandations médicales	Juillet 2017