

Guide de formation à l'intention des nouveaux intervenants en santé au travail

Guide 5 : maternité sans danger

Élaboré par :

*Robert Breton, médecin-conseil
Direction de la santé publique*

Avec la participation :

*Robert Alie, ergonome
Direction de la santé publique
de la Montérégie*

Août 1997

WA
400
G946
N.5
1997

INSPQ - Montréal



3 5567 00010 7638

SANTÉCOM

Le débat de l'opposition
sur les réformes
de la sécurité sociale en 2013-2014
et les défis à venir

Jean-Louis

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
CENTRE DE DOCUMENTATION
MONTRÉAL

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIF GÉNÉRAL	2
TABLEAU SYNTHÈSE DES OBJECTIFS SPÉCIFIQUES D'APPRENTISSAGE.....	3
CHAPITRE 1 : LA LOI ET SON INTERPRÉTATION (JURISPRUDENCE) EN REGARD DU PROGRAMME «POUR UNE MATERNITÉ SANS DANGER».....	4
1.1 Articles de la loi	4
1.2 Information sur la jurisprudence en regard du programme <i>«Pour une maternité sans danger»</i>	7
1.3 Post-test	9
CHAPITRE 2 : LES PRINCIPAUX DANGERS PHYSIQUES QUI PEUVENT ÊTRE RENCONTRÉS DANS LES MILIEUX DE TRAVAIL	13
2.1 Revue des connaissances	14
2.2 Éléments complémentaires	26
2.2.1 Risques biologiques.....	26
2.2.2 Contraintes physiques	26
2.2.3 Risques chimiques	27
2.2.4 Contraintes ergonomiques	28
2.2.4.1 Station debout prolongée.....	28
2.2.4.2 Torsion, flexion et extension du tronc	29
2.2.4.3 Soulèvement ou transport de charges	29
2.2.4.4 Position assise prolongée.....	29
2.2.4.5 Horaire de travail.....	29
2.2.4.6 Cadence imposée, rapide et forcée	30
2.2.4.7 Conclusion sur les contraintes ergonomiques.....	30
2.3 Post-test	31

CHAPITRE 3 : DÉMARCHE D'ANALYSE ET D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS LORS DE L'ÉVALUATION D'UNE DEMANDE DE RETRAIT OU DE RÉAFFECTATION	34
3.1 Comment utiliser une grille d'analyse	37
3.2 Exercice pratique à partir d'un cas	42
3.3 Quelques difficultés d'application du programme «Pour une maternité sans danger».....	45
3.3.1 Les problèmes scientifiques.....	45
3.3.2 Les problèmes administratifs	46
3.4 Les questions les plus fréquemment posées par les travailleuses	47
3.5 Questions - réponses faisant suite à une rencontre avec la CSST (20 janvier 1994 et 6 octobre 1994)	50
CONCLUSION	54
BIBLIOGRAPHIE	55
ÉVALUATION	57

ANNEXES

1. Lippel, K. Retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite : analyse jurisprudentielle.
2. Donald, J.M. et al. Reproductive and Developmental Toxicity of Toluene : A Review.
3. Nelson, B.K. Interactions in Developmental Toxicology : A Literature Review and Terminology Proposal.
4. Avis concernant les risques pour la grossesse en cas d'épidémie de rougeole, par Dr Gilles Delage, 1995.
5. Principaux produits chimiques retrouvés dans l'ensemble des retraits préventifs analysés, 1994.
6. Guide d'utilisation du Formulaire de traitement des demandes de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite.
7. Moore, K.L. The Developing Human. Critical Periods of Development.

INTRODUCTION

Le programme «**Pour une maternité sans danger**» vise à protéger les travailleuses des dangers réels pour la grossesse, leur foetus ou le bébé allaité, présents dans le milieu de travail. C'est un programme préventif dont le succès dépend en grande partie des médecins traitants et des intervenants du réseau public.

À cet égard, la *Loi sur la santé et la sécurité du travail* (LSST) confie au médecin traitant le mandat de bien compléter le certificat de réaffectation qui fait la preuve de l'existence d'un danger physique au travail, et de se prononcer sur les conditions personnelles de sa patiente. Quant à celui des médecins du réseau public (médecin désigné ou médecin responsable au sens de la LSST), leur mission consiste à connaître les milieux de travail et à s'assurer que les informations fournies correspondent à la réalité du milieu de travail. Cette mission est lourde de conséquences, tant pour des aspects médicaux que juridiques. En ce sens, chaque poste de travail et chaque travailleuse ont des caractéristiques propres, toute demande doit donc être évaluée de façon individuelle. Le médecin du réseau public travaille de concert avec les autres intervenants du réseau (infirmière, technicien en hygiène, hygiéniste industriel) dans l'évaluation des risques pour la grossesse, le foetus ou l'enfant allaité. L'équipe ainsi formée se basera sur les connaissances scientifiques disponibles, en grande partie, mais également à partir des recommandations formulées pour des postes ou des contraintes similaires. Parfois, devant l'absence de données scientifiques, le médecin désigné devra rendre une décision basée sur son jugement professionnel.

Les connaissances scientifiques se précisant continuellement quant à l'innocuité de certaines substances ou conditions de travail pour la grossesse, des modifications fréquentes dans la perception des dangers physiques pour la grossesse peuvent survenir. Conséquemment l'obligation de maintenir à jour les connaissances scientifiques qui traitent des risques pour la grossesse est une priorité importante pour les intervenants du réseau public. De même, de nouvelles évaluations des conditions de travail doivent être effectuées régulièrement afin de maintenir à jour les connaissances des milieux de travail dans lesquels on intervient.

Ce document de formation s'adresse aux nouveaux intervenants en santé au travail. Il constitue une introduction aux multiples facettes rencontrées dans le traitement des demandes de réaffectation du programme «**Pour une maternité sans danger**».

OBJECTIF GÉNÉRAL

L'intervenant en santé au travail sera familiarisé aux principes d'application du programme «Pour une maternité sans danger» aux fins de ses fonctions et aux dangers physiques rencontrés dans les milieux de travail.

TABLEAU SYNTHÈSE DES OBJECTIFS SPÉCIFIQUES D'APPRENTISSAGE EN REGARD DU PROGRAMME «POUR UNE MATERNITÉ SANS DANGER»	
OBJECTIFS SPÉCIFIQUES D'APPRENTISSAGE	ACTIVITÉS D'APPRENTISSAGE
<p>À la fin du module de formation «Pour une maternité sans danger», l'intervenant en santé au travail sera en mesure de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Connaître de façon générale la loi et son interprétation (jurisprudence) en regard du retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite 2. Développer des connaissances générales vis-à-vis les principaux dangers physiques qui peuvent être rencontrés dans les milieux de travail 3. Développer une démarche d'analyse et d'élaboration de recommandations lors du traitement d'une demande 4. Se familiariser à quelques difficultés d'application du programme «Pour une maternité sans danger» 	<p>Lecture de la documentation présentée :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Articles de la loi 1.2 Information sur la jurisprudence en regard du programme «Pour une maternité sans danger» 1.3 Répondre au post-test <p>Lecture de la documentation présentée :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Revue des connaissances, article de Breton (1995) 2.2 Éléments complémentaires 2.3 Répondre au post-test <p>3.1 Étude d'une grille d'analyse ergonomique</p> <p>3.2 Faire l'exercice pratique à partir d'un cas</p> <p>4.1 Lecture d'une réflexion anonyme</p> <p>4.2 Lecture de la conclusion</p> <p>4.3 Émettre ses commentaires sur l'exercice</p>

**CHAPITRE 1 : LA LOI ET SON INTERPRÉTATION
(JURISPRUDENCE) EN REGARD DU PROGRAMME
«POUR UNE MATERNITÉ SANS DANGER»****1.1 Articles de la loi**

La *Loi sur la santé et la sécurité du travail* (LSST), adopté le 21 décembre 1979, a pour objet d'éliminer les dangers pour la santé, la sécurité et l'intégrité physique des travailleurs et d'établir les mécanismes de participation des travailleurs et des employeurs à la réalisation de cet objet. Elle prévoit, entre autres, le droit au retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite lorsque les conditions de travail comportent des dangers physiques pour l'enfant à naître ou allaité ou, à cause de son état de grossesse, pour la travailleuse elle-même.

À cet effet, l'article 40 de la loi précise :

«Une travailleuse enceinte qui fournit à l'employeur un certificat attestant que les conditions de son travail comportent des dangers physiques pour l'enfant à naître ou, à cause de son état de grossesse, pour elle-même, peut demander d'être affectée à des tâches ne comportant pas de tels dangers et qu'elle est raisonnablement en mesure d'accomplir.»

Article 41 :

«Si l'affectation demandée n'est pas effectuée immédiatement, la travailleuse peut cesser de travailler jusqu'à ce que l'affectation soit faite ou jusqu'à la date de son accouchement. On entend par accouchement, la fin d'une grossesse par la mise au monde d'un enfant viable ou non, naturellement ou par provocation médicale légale.»

Article 42 :

«Les articles 36 et 37 s'appliquent, en les adaptant, lorsqu'une travailleuse exerce le droit que lui accordent les articles 40 et 41.»

Article 36 :

«Le travailleur a droit, pendant les cinq premiers jours ouvrables de cessation de travail, d'être rémunéré à son taux de salaire régulier. À la fin de cette période, il a droit à l'indemnité de remplacement du revenu à laquelle il aurait droit en vertu de la Loi sur les accidents du travail et les maladies professionnelles comme s'il devenait alors incapable d'exercer son emploi en raison d'une lésion professionnelle au sens de cette loi. Pour disposer d'un tel cas, la Commission applique la Loi sur les accidents du travail et les maladies professionnelles dans la mesure où elle est compatible avec la présente loi et sa décision peut faire l'objet d'une demande de révision et d'un appel conformément à cette loi.»

Article 37 :

«Si le travailleur croit qu'il n'est pas raisonnablement en mesure d'accomplir les tâches auxquelles il est affecté par l'employeur, il peut demander au comité de santé et de sécurité, ou à défaut de comité, au représentant à la prévention et à l'employeur d'examiner et de décider la question en consultation avec le médecin responsable des services de santé de l'établissement ou, à défaut de médecin responsable, avec le directeur de la santé publique de la région où se trouve l'établissement. S'il n'y a pas de comité ni de représentant à la prévention, le travailleur peut adresser sa demande directement à la Commission.

Article 43 :

«La travailleuse qui exerce le droit que lui accordent les articles 40 et 41 conserve tous les avantages liés à l'emploi qu'elle occupait avant son affectation à d'autres tâches ou avant sa cessation de travail. À la fin de son affectation ou de sa cessation de travail, l'employeur doit réintégrer la travailleuse dans son emploi régulier. La travailleuse continue de bénéficier des avantages sociaux reconnus à son lieu de travail, sous réserve du paiement des cotisations exigibles dont l'employeur assume sa part.»

Article 46 :

«Une travailleuse qui fournit à l'employeur un certificat attestant que les conditions de son travail comportent des dangers pour l'enfant qu'elle allaite peut demander d'être affectée à des tâches ne comportant pas de tels dangers et qu'elle est raisonnablement en mesure d'accomplir.»

Article 47 :

«Si l'affectation demandée n'est pas effectuée immédiatement, la travailleuse peut cesser de travailler jusqu'à ce que l'affectation soit faite ou jusqu'à la fin de la période de l'allaitement.»

Article 48 :

«Les articles 36 à 37.3, 43, 44 et 45 s'appliquent, en les adaptant, lorsqu'une travailleuse exerce le droit que lui accordent les articles 46 et 47.»

Donc une travailleuse enceinte ou qui allaita peut se prévaloir du retrait préventif si les conditions de son travail comportent des dangers physiques pour l'enfant à naître, pour l'enfant qu'elle allaita ou pour elle-même, à cause de son état de grossesse. Elle doit, pour ce faire, présenter à l'employeur un certificat médical attestant les dangers que comporte son travail. La travailleuse a alors droit d'être affectée à d'autres tâches. Lorsque l'affectation est impossible, la travailleuse est retirée du travail et touche des indemnités.

Le droit au retrait préventif ne peut s'exercer que si les conditions suivantes sont respectées :

- 1- la travailleuse doit être enceinte ou allaiter;
- 2- la travailleuse enceinte ou qui allaite doit fournir le «certificat visant le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite» dûment complété. Le certificat doit être valide, c'est-à-dire que le médecin traitant qui signe le certificat doit au préalable consulter le médecin responsable des services de santé de l'établissement ou à défaut, le médecin désigné par le directeur de la santé publique;
- 3- les conditions de travail doivent comporter des dangers physiques pour la mère ou l'enfant;
- 4- la travailleuse doit demander d'être affectée à des tâches ne comportant pas les dangers spécifiés sur le certificat;
- 5- la travailleuse doit être apte et disponible à travailler. Une femme qui présente des problèmes de grossesse d'ordre strictement personnel, comme un travail prématuré, une hémorragie au début de la grossesse, etc., n'a pas droit au retrait préventif;
- 6- la travailleuse doit être à l'emploi d'une entreprise sous juridiction provinciale. Un jugement de la Cour suprême a statué, en 1988, que la LSST ne s'applique pas à une entreprise fédérale.

1.2 Information sur la jurisprudence en regard du programme «Pour une maternité sans danger»

Plusieurs documents récents traitent de l'état de la jurisprudence en regard de la travailleuse enceinte. L'ensemble de ces documents est listé dans les références. Ce qu'il faut retenir des tendances actuelles est un assouplissement des règles afin de permettre aux travailleuses qui ont droit d'être admises au programme n'en soient pas exclues à cause de problèmes d'ordre administratif. Citons quelques exemples :

Délivrance et présentation du certificat médical

La loi impose à la travailleuse enceinte une procédure pour exercer ses droits. Ainsi, elle doit obtenir de son médecin un certificat attestant que ses conditions de travail comportent des dangers physiques pour l'enfant à naître ou pour elle-même à cause de sa grossesse. Le médecin doit compléter ce certificat après avoir consulté le médecin responsable ou, à défaut le directeur de la santé publique ou le médecin que ce dernier désigne. La travailleuse doit présenter ce certificat à son employeur et demander une nouvelle affectation. Toutefois, il est accepté à la CALP que la présentation du certificat à l'employeur constitue une demande implicite de réaffectation, sans que la travailleuse ait à formuler expressément une telle demande (Gagnon, Hôpital de la Baie, 1992, CALP 284).

Lorsque le certificat n'est pas remis à l'employeur, l'exercice par la travailleuse du droit au retrait préventif ne sera pas nécessairement irrégulier. En effet, si l'employeur est au courant du contenu du certificat et que le médecin de la travailleuse a consulté le médecin responsable ou, à défaut le directeur de la santé publique ou le médecin que ce dernier désigne, l'exercice du droit au retrait préventif pourra être considéré comme valablement engagé (Marois, Centre d'accueil St-Hilaire inc., 1989, CALP 1069).

Valeur probante du certificat de retrait préventif

L'attestation du médecin de la travailleuse fait preuve que ses conditions de travail comportent des dangers pour sa grossesse et la Commission doit tenir ce fait pour avéré, à moins qu'elle ne détienne une preuve déterminante concluante au contraire. L'aggravation d'une condition personnelle n'est pas un obstacle à l'exercice du droit au retrait préventif, à la condition que la travailleuse puisse exercer un travail quelconque. Ainsi, le danger, lié aux conditions de travail, doit être évalué en rapport avec l'état de la travailleuse qui demande le retrait préventif (annexe 1 : Lippel, 1993, p. 2).

Interprétation de la loi

La jurisprudence confirme qu'il faut interpréter le droit au retrait préventif à la lumière de l'objectif préventif qui le sous-tend. En cas de doute, il serait préférable d'agir avec prudence. L'opinion du médecin traitant qui a consulté le médecin du réseau public sera respectée lorsqu'elle est énoncée dans le certificat. Une réaffectation qui réduit les risques sans éliminer le danger sera rejetée. L'objectif de la loi demeure l'élimination à la source des dangers.

Le droit au retrait préventif est donc une demande d'affectation à d'autres tâches ne comportant pas les dangers identifiés au certificat. Si l'employeur ne peut affecter la travailleuse à de nouvelles tâches sans danger, le retrait préventif devient applicable (annexe 1 : Lippel, 1993, p. 12).

1.3

POST-TEST

Avant de répondre aux questions du post-test, nous vous suggérons de lire le document suivant : Retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite : analyse jurisprudentielle, Katherine Lippel (voir annexe I)

Répondez brièvement aux questions suivantes :

1. Décrire la responsabilité du médecin traitant et du médecin désigné selon la *Loi en santé et sécurité du travail*.

2. Selon vous, la jurisprudence est-elle constante? Et dites pourquoi.

3. Qu'est-ce qu'un danger physique?

4. Qui peut demander un retrait préventif ou une réaffectation?

5. Les conditions personnelles de la travailleuse enceinte doivent-elles être considérées uniquement par le médecin traitant? Si non, donnez des exemples qui concerneient le médecin désigné.

Réponses au post-test

1. Voir «*Retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allait : analyse jurisprudentielle*» par Katherine Lippel, sommaire p. 5 (annexe 1).
2. Voir document ci-haut mentionné, p. 15 (annexe 1).
3. Voir document ci-haut mentionné, p. 12, 13 et 14 (annexe 1).
4. Voir les articles de la loi, au début du chapitre 1.
5. Voir «*Valeur probante du certificat de retrait préventif*», chapitre 1, p.8.

**CHAPITRE 2 : LES PRINCIPAUX DANGERS PHYSIQUES QUI PEUVENT
ÊTRE RENCONTRÉS DANS LES MILIEUX DE TRAVAIL**

La documentation suivante vise essentiellement à permettre à l'intervenant de reconnaître les risques au travail les plus fréquemment rencontrés chez les femmes enceintes ou en cours d'allaitement. La revue n'est pas exhaustive. Les connaissances scientifiques évoluent et ainsi aucune recommandation ne saurait être permanente. Vous retrouverez une présentation du Dr Robert Breton au 3^e colloque portant sur le PMSD tenu à Québec en juin 1995, qui fait en partie le point sur les connaissances scientifiques actuelles relatives à l'interface maternité-travail.

Ce chapitre se termine par des informations complémentaires pouvant servir à préciser le risque d'exposition de la travailleuse enceinte aux nombreux agresseurs potentiels des milieux de travail.

2.1 Revue des connaissances

**COLLOQUE DE L'ASSOCIATION
DES MÉDECINS DU RÉSEAU PUBLIC EN
SANTÉ AU TRAVAIL DU QUÉBEC**

JUIN 1995

***FACTEURS DE RISQUE ET
DÉVELOPPEMENT FŒTAL***

Dr Robert Breton
Régie régionale de la Montérégie

FACTEURS DE RISQUE ET DÉVELOPPEMENT FOETAL**1. INTRODUCTION**

La tératologie est la science qui étudie les anomalies du développement et l'étiologie des malformations congénitales. Un agent tératogène a la capacité de produire une anomalie permanente dans la structure ou dans la fonction d'un organisme exposé lors de la période intra-utérine.

Longtemps le développement embryonnaire et foetal fut considéré comme un événement se déroulant en vase clos, protégé des milieux interne et externe de la mère. Ce n'est qu'au tournant des années 40 qu'il devint évident que tel n'était pas le cas. Presque simultanément, Gregg décrivit en 1941 le premier cas de rubéole congénitale, et Levin et Katzin au cours de la même année ont mis à jour le syndrome hémolytique du nouveau-né associé au facteur rhésus.

Vingt ans plus tard, tour à tour les cas du méthylmercure, de la thalidomide et du dibromochloropropane viendront alerter l'opinion publique. Ils entraîneront l'élaboration de politiques de surveillance et de contrôle des produits chimiques et d'une prise de conscience des effets possibles sur la reproduction et le développement intra-utérin de ces substances et, plus globalement, de l'environnement dans lequel nous vivons.

Les malformations congénitales sont par définition des anomalies anatomiques présentes à la naissance. Elles peuvent être macroscopiques ou microscopiques, internes ou externes à l'organisme. De plus en plus, on accepte d'ajouter les anomalies latentes à cette définition, celles que l'on décèlera plus tard dans le développement de l'enfant suite à une exposition intra-utérine.

De 2 à 5% des enfants naissent avec une anomalie congénitale sérieuse. L'étiologie de la plupart de ces anomalies reste inconnue. Les facteurs génétiques comptent pour environ le quart de celles-ci. Les facteurs environnementaux pourraient être responsable de jusqu'à 10% de tous les cas. Une étude récente portant sur 69 277 naissances rapporte une prévalence de 2,24% de malformations congénitales importantes, parmi lesquelles 28% sont de nature génétique (anomalies génétiques familiales, nouvelles mutations, aneuploïdie), 23% liés à des facteurs multiples, 3,2% à des causes exogènes et 2,9% à la présence de grossesses gémellaires et de facteurs utérins. 43,2% des cas sont d'étiologie inconnue. Les causes exogènes peuvent théoriquement être évitées, d'où l'intérêt d'investir dans des démarches d'identification des facteurs et d'interaction avec le développement du foetus.

Dans le catalogue *Teratogenic Agents de Shepard (1992)*, 7^e édition, 2 200 agents sont listés. De ceux-ci, environ 1 200 sont tératogènes chez l'animal dans différents types d'exposition en laboratoire et seulement une trentaine de ces agents sont reconnus tératogènes chez l'homme (*tableau 1*). Il est excessivement difficile d'extrapoler les résultats d'études animales à l'homme à cause des différences qui existent entre les espèces au niveau de l'implantation, la pharmacodynamique, la vitesse de développement embryonnaire et foetal, la susceptibilité et la réceptibilité aux différents agents exogènes.

Tableau 1

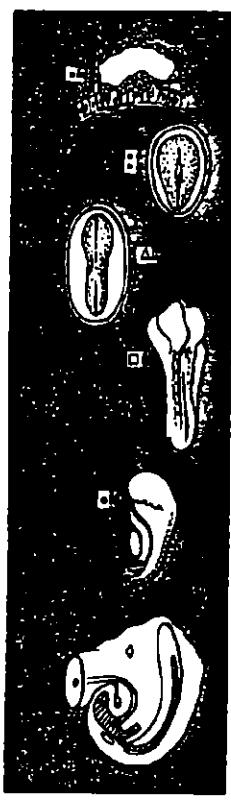
*Agents tératogènes chez l'humain
(Prouvé)*

<i>Radiation</i>	<i>Drugs and Environmental Chemicals</i>
Atomic weapons	Aminopterin and methotrexate
Radioiodine	Androgenic hormones
Therapeutic	Busulfan
<i>Infections</i>	Captopril (renal failure)
Cytomegalovirus (CMV)	Chlorobiphenyls
Herpes virus hominis ? I and II	Cocaine
Parvovirus B-19 (Erythema infectiosum)	Coumarin anticoagulants
Rubella virus	Cyclophosphamide
Syphilis	Diethylstilbestrol
Toxoplasmosis	Diphenylhydantoin
Venezuelan equine encephalitis virus	Enalapril (renal failure)
<i>Maternal Metabolic Imbalance</i>	Efetinate
Alcoholism	Iodides and goiter
Cretinism, endemic	Lithium
Diabetes	Mercury, organic
Folic acid deficiency	Methimazole and scalp defects
Hyperthermia	Penicillamine
Phenylketonuria	13-cis-Retinoic acid (Isotretinoin and Accutane)
Rheumatic disease and congenital heart block	Tetracyclines
Virilizing tumors	Thalidomide
	Trimethadione
	Valproic acid
<i>Possible Teratogens</i>	
?Binge drinking	
?Carbamazepine	
?Chorionic villus sampling, early	
?Cigarette smoking	
?Disulfiram	
?Ergotamine	
?High Vitamin A	
?Lead	
?Primidone	
?Streptomycin	
?Toluene abuse	
?Varicella virus	
?Zinc deficiency	
<i>Unlikely Teratogens</i>	
Agent Orange	
Anesthetics	
Aspartame	
Aspirin (but aspirin in the 2nd half of pregnancy may increase cerebral hemorrhage during delivery)	
Bendectin (antinauseants)	
Birth control pills	
Ilicit drugs (marijuana, LSD)	
Metronidazole (Flagyl)	
Oral contraceptives	
Rubella vaccine	
Spermicides	
Video display screens	

Certaines études doivent atteindre des niveaux d'exposition plusieurs fois ceux rencontrés dans l'environnement humain avant que des effets tératogènes ne soient révélés. Ou encore, les effets tératogènes apparaissent au moment où l'exposition devient toxique pour la mère, rendant difficile l'interprétation de tels résultats.

Le tableau 2 (*extrait de Shepard, Catalog of teratogenic agents, 7^e édition*) compare les phases intra-utérines de développement de différentes espèces animales utilisées fréquemment en laboratoire avec celles de l'humain.

Tableau 2

Phases intra-utérines de développement de différentes espèces animales


Comparative Time Periods of Embryonic and Fetal Development in Humans and Experimental Animals

DEVELOPMENTAL EVENT

	HUMAN	MONKEY	RAT	MOUSE	RABBIT	HAMSTER	GUINEA PIG	CHICK
Total Gestational Time	267	166	21-22	18-20	31-34	15.5-16	64-68	20-21
Blastula	4-6	4-9	3-5	3-6	2.6-6	3-4.5	4.8	
Implantation	6-7	9	5-6	7	6	4.5-5	6	
Primitive Streak	16-18	18-20	9	8	6.5	7	13.5	0.25-0.75
Neural Plate	18-20	19-21	9.5	8		7.5	13.5	1
First Somite	20-21	20-21	10	8.3-		7.7-	14.5	1
Branchial Arch, First	20		10	8.3		7.75	15.5-	1.5
Heart-First Beats	22		10.2			8.-	16.5-	1.5-
Pronephros	22		10				16.5	1.5
Oral Plate Perforation	24		10	9.1		8.5		2.75
Anterior Neuropore Closed	24-25	23-24?	10.5	9	9.5	8.25	15.5	2.3-
Mesonephros	25		11-12	9.5		9	16.5	1.75
Otocyst Closed	25		11.3	9		8.5	16.5+	2.3-
10 Somites	25-26	23-24	10.5	8.6	9-	8	15.5	1.5
Three Branchial Arches	26		11.5	9.6		8.25	16.5	2.3
Mesonephric Duct to Cloaca	26		12	11			18.5	3
Thyroid Appears	27		10	8.5			16.5	1.8
Upper Limb Bud	27-28	25-26	10.5	9.3	10.5	8.25	16.5	2.2
Posterior Neuropore Closed	26-27		11.3	9.5		8.5	16.57	3.75
Fetuses Per Litter (Number)	1	1	12-13	8-10	6-9	10-14	2-3	
References-Number (see pp. xviii-xix)	3, 10, 13, 17, 19, 24, 26-28, 31 30	11	2, 5, 12, 16, 17, 18 32	4, 6, 20 32	4, 5	1, 6, 23	22	9, 17

* Midpoint of event except: * event beginning, - event finished (continued on the back cover)

Tableau 2 (suite)



Comparative Time Periods of Embryonic and Fetal Development in Humans and Experimental Animals
DEVELOPMENTAL EVENT

	HUMAN	SPECIES-AGE (DAYS)*					
		MONKEY	RAT	MOUSE	RABBIT	HAMSTER	GUINEA PIG
20 Somites	27-28	26	11.3	9.2	10-	8.5	16.5
Metanephric Bud Appears	28		12.3				19.1
Lung Bud Appears	28		12.1	9.6		9	17.5
Crown-Rump Length, 5 mm	29-30	26	13	10.5	11		
Lower Limb Bud Appears	29-30	26-27	11.2?	10.3	11	9.75	18.5
Spiral Septum Begins	34		11.5			10	4.5
Herniation of Gut	34		12.5	12.3	14.5		23.7
Eye Pigment	34-35			11.3	14		3
Digital Rays-Upper Extremity	35	34	13.4	12.3	14.5	10.25	23.7
Crown-Rump Length, 10 mm	37	33	15	13.5	14		
Ossification Begins	40-43		17-18	12.5		12.5	8
Müllerian Duct Appears	40			13.5		11	23.7-
Cloaca Divided by Urorectal Septum	43					26.1	4
Testes, Histological Differentiation	43			14.5	20	12	5.5
Digit Separation	43-47				15.3		28-
Heart Septation Complete	46-47			15.5	13	11	8-
Eye Lids Closed	56-58	53-	18	16.3+	20-	13.5	13
Palate Closed Completely	56-58	44-45	16-17	15	19-20	12.25	
Herniation of Gut Reduced	60			18	16.3-		
Urethral Groove Closed in Male	90						
References-Number (see pp. xviii-xix)	3, 10, 13, 17, 19, 24, 26-28, 31	11	2, 5, 12, 16, 17, 18, 30	4, 8, 20 32	4, 5	1, 6, 23	22
							9, 17

* Midpoint of event except: + event beginning, - event finished

2. DÉFINITION D'UN AGENT DE TÉRATOGÈNE

Pour étiqueter un agent de tératogène, celui-ci doit répondre à certains critères. Une modification du postulat de Koch est un modèle simple et facile à retenir.

1. L'agent doit être présent durant la phase critique du développement;
2. L'agent doit produire des malformations congénitales chez l'animal de laboratoire. Le taux d'anomalies doit être plus élevé chez le groupe traité par rapport au groupe témoin;
3. La preuve doit être établie que l'agent agit directement ou indirectement sur l'embryon ou le foetus à travers le placenta, sans avoir été modifié au préalable

L'agent tératogène doit remplir les deux premières conditions. Chez l'humain les agents tératogènes reconnus remplissent généralement les trois conditions, comme le virus de la rubéole ou les radiations ionisantes. La thalidomide ne remplit quant à elle que les deux premières conditions, il ne fut jamais démontré qu'elle agissait sur le conceptus sans être modifié au préalable.

3. ESTIMATION DES NIVEAUX D'EXPOSITION AUX AGENTS TÉRATOGENES

La U.S. Environmental Protection Agency a publié en 1991 le «*Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment*». Ce guide décrit une méthode qui permet d'évaluer le niveau permissible d'exposition d'un agent chez l'homme à partir d'études réalisées chez l'animal. Les conditions à respecter sont les suivantes :

1. un agent qui peut produire des anomalies de développement chez l'animal de laboratoire doit être considéré comme potentiellement dangereux pour le développement humain, si ce dernier est exposé de façon suffisante;
2. chacun des effets toxiques sur le développement, à savoir la mort, les anomalies structurales, les troubles de croissance et les déficits fonctionnels doivent être considérés;

3. pour un agent donné, les types d'anomalies rencontrées chez l'animal ne seront pas nécessairement les mêmes chez l'humain;
4. en l'absence de connaissance nous permettant de choisir les espèces animales les plus appropriées pour simuler le modèle humain, les espèces animales les plus sensibles doivent alors être utilisées (ceci est basé sur les observations que l'humain est aussi sinon plus sensible aux agents que les espèces animales les plus sensibles)

Un seuil d'exposition pourrait être établi à partir de la courbe dose-effet de l'agent évalué chez l'humain. Toutefois, dans bien des cas, une telle courbe n'est pas disponible. Le seuil sera défini alors à partir du no-observed-adverse-effect level (NOAEL). Un exemple de cette estimation est fourni dans l'article de *Donald et Coll., 1991 (annexe 2)*, et traite du toluène. Pour des raisons d'éthiques, rares sont les études chez l'humain qui permettent d'évaluer le seuil d'exposition. Le cas du monoxyde de carbone fait exception, les études sur les effets du tabagisme permettent d'estimer le seuil d'exposition où des anomalies du développement apparaissent. Les altérations chez le foetus se rencontrent à partir de niveau de carboxyhémoglobine (HbCO) de 4 à 5%, alors qu'aucune anomalie ne fut démontrée à des niveaux de 3% et moins (valeurs normales de HbCO chez l'humain).

4. INTERACTIONS TOXICOLOGIQUES ET TERMINOLOGIE

Une revue récente de littérature *Nelson, 1994 (annexe 3)* dresse un portrait des connaissances actuelles portant sur les interactions entre les agents tératogènes. Elle propose une classification plus rigoureuse des différentes interactions, soit de type additif, antagoniste, synergique ou potentialisé. Les définitions proposées sont les suivantes :

Effet additif : L'effet combiné de deux ou plusieurs agents toxiques égale la somme des effets de chacun des agents pris isolément [$E(a+b+c) = Ea + Eb + Ec$].
E = effet a, b et c : agents spécifiques

Antagonisme : L'effet combiné de deux ou plusieurs agents toxiques, où un ou plusieurs agents sont administrés à des niveaux toxiques si utilisés seuls, est significativement moindre que la somme des effets de chacun des agents pris isolément [$E(a+b+c) < Ea + Eb + Ec$].

Effet potentialisé : C'est l'effet accru d'un agent toxique causé par la présence simultanément d'un autre agent qui lui est utilisé à un niveau qui ne cause pas d'altérations [$Ea+b > Ea$].

Effet synergique : L'effet combiné de deux ou plusieurs agents toxiques égale significativement plus que la somme des effets de chacun des agents pris isolément [$E(a+b+c) > Ea+Eb+Ec$].

Interaction : Le terme est utilisé lorsque l'effet observé ne répond pas aux autres définitions.

5. LE MOMENT DE L'EXPOSITION

Il semble que de façon générale, la susceptibilité du conceptus aux agents toxiques soit la plus importante au tout début de la grossesse. L'exposition intra-utérine aux radiations ionisantes dans les cinq premiers jours suivant la conception peut entraîner la mort du conceptus avec une dose minimale de 10 rad. Une dose de 2 à 5 fois plus importante sera nécessaire pour obtenir le même résultat deux semaines plus tard (*tableau 3*).

Tableau 3**Table 5 Estimation of the Risks of Radiation in the Human Embryo Based on Human Epidemiological Studies and Mouse and Rat Radiation Embryologic Studies**

Embryonic age (days)	Minimal lethal dose (rad)	Approximate LD ₅₀ (rad)	Minimum dose (rad) for permanent growth retardation in the adult	Increased incidence of mental retardation	Minimum dose for recognized gross anatomical malformation (rad)	Minimum dose for induction of genetic carcinogenic and minimal cell depletion phenomena
1-5	10	≥ 100	No effect in survivors			Unknown
18-28	25-50	140	20-50	Severe CNS anatomic malformations more likely than mental retardation	20	Unknown
36-50	50	200	25-50	50 ^a	50	Unknown
50-150	> 50	> 100	25-50	50 ^a	— ^b	Unknown
To term	> 100	Same as	> 50	100		Unknown

^aInformation published by Otake and Shull (71) suggest an increased risk at lower exposures.

^bAnatomical malformations of a severe type cannot be produced this late in gestation except in the genitourinary system and tissue hypoplasia in specific organ systems, such as the brain and testes.

Source: From Ref. 1, used with permission.

Certaines études chez l'animal (*Kimmel et Coll., 1992*) semblent démontrer un lien entre les expositions au stade de préorganogénèse (de la fécondation au blastocyste) et l'apparition d'anomalies congénitales cataloguées d'étiologie inconnue jusqu'à ce jour (40 à 70% des cas de malformations). Les agents identifiés actuellement qui pourraient affecter le développement au stade de préorganogénèse et causer des malformations congénitales sont par exemple les radiations ionisantes, le méthylnitrosouré, l'acétate de médroxyprogesterone, le chlorure de nickel et l'oxyde d'éthylène. Par contre, les études épidémiologiques chez l'humain sont trop peu nombreuses actuellement pour confirmer ces résultats. Nous savons également que des différences inter-espèces importantes subsistent, comme le taux élevé d'avortement spontané rencontré chez l'humain (jusqu'à 70% selon certaines études) par rapport à celui des animaux de laboratoire qui se situe autour de 10%.

CONCLUSION

D'autres facteurs importants n'ont pas été abordés. Par exemple, l'âge de la mère au moment de la conception peut affecter l'accroissement du taux d'avortements spontanés (*tableau 4*), le taux des malformations congénitales et les trisomies affectant les chromosomes de petite taille (# 13 à 22) et ceux de taille intermédiaire (# 6 à 12). Dans bien des cas, les études animales représentent les seules données disponibles et leur transposition à l'humain présente des difficultés. Un vieux concept qui voulait que l'exposition intra-utérine à la phase préorganogénèse n'entraîne que la mort du conceptus comme effet délétère est désormais remise en question. Ce type d'exposition pourrait expliquer en effet une portion appréciable des malformations classées actuellement d'étiologie inconnue.

Tableau 4*Avortements spontanés selon l'âge de la mère*

Age (years)	Delivery	Spontaneous abortion	Induced abortion	Ectopic pregnancy	Unknown	TOTAL
< 15	0 (0·0)	0 (0·0)	6 (85·7)	0 (0·0)	1 (14·3)	7 (100·0)
15-19	312 (37·2)	41 (4·9)	441 (52·6)	5 (0·6)	40 (4·8)	839 (100·0)
20-24	2762 (61·1)	206 (4·6)	1268 (28·1)	25 (0·6)	258 (5·7)	4519 (100·0)
25-29	5569 (70·9)	404 (5·1)	1381 (17·6)	55 (0·7)	449 (5·7)	7858 (100·0)
30-34	4099 (68·3)	355 (5·9)	1129 (18·8)	76 (1·3)	339 (5·7)	5998 (100·0)
35-39	1736 (60·0)	254 (8·8)	718 (24·8)	45 (1·6)	141 (4·9)	2894 (100·0)
40-44	390 (43·3)	134 (14·9)	317 (35·2)	11 (1·2)	49 (5·4)	901 (100·0)
≥ 45	26 (33·8)	17 (22·1)	31 (40·3)	1 (1·3)	2 (2·6)	77 (100·0)
Unknown	162 (24·1)	37 (5·5)	190 (28·2)	9 (1·3)	275 (40·9)	673 (100·0)
TOTAL	15056 (63·4)	1448 (6·1)	5481 (23·1)	227 (1·0)	1554 (6·5)	23766 (100·0)

Correspondence: Dr E. Couturier, European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS, Hôpital National de Saint-Maurice, 14 rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice, France.

BIBLIOGRAPHIE

COUTURIER E, BRUNET JB. Rates of pregnancy outcomes in France. *Br J Obst gyn.* 1994; 101:155-6.

DONALD J, HOOPER C, HOPENHAYN-RICH C. Reproductive and developmental toxicity of toluene : A review. *Environmental Health Perspectives.* 1991;94:237-244.

FRIEDMAN JM, POLIFKA JE. *Effects of Drugs. A resource for Clinicians(TERIS).* The John Hopkins University Press, Baltimore, 1994;703.

KIMMEL CA, GENEROSO WM, THOMAS RD, BAKSHI KS. Contemporary issues in toxicology. A new frontier in understanding the mechanisms of developmental abnormalities. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993;119:159-65.

KOREN GIDEON. *Maternal-Fetal Toxicology. A Clinician's Guide.* Second Edition. Marcel Dekker inc. 1994.

LANGMAN JAN. *Medical Embryology.* Fourth Edition. Williams and Wilkins. Baltimore. 1981;384.

MOORE KL. *The Developing Human.* Third Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982;479.

NELSON BK. Interactions in developmental toxicology : A literature review and terminology proposal. *Teratology.* 1994;49:33-71.

SHEPARD TH. *Catalogh of Teratogenic agents.* Seventh Edition. The John Hopkins University Press. Baltimore. 1992;534.

SPIELMANN H, VOGEL R. Unique Role of studies on preimplantation embryos to understand mechanisms of embryotoxicity in early pregnancy. *Toxicology.* 1989;20:10-62.

2.2 Éléments complémentaires

L'analyse du milieu de travail doit rechercher les dangers physiques probables. Dans les quelques lignes qui suivent, nous verrons quelques éléments complémentaires ayant pour but de vous aider à évaluer les différents dangers physiques selon leur classe.

2.2.1 Risques biologiques

Ce sont l'ensemble des agents pathogènes ayant des capacités abortives ou tératogènes. Les principaux agents à retenir par catégorie d'emploi sont :

Catégories d'emploi	Principaux agents pathogènes à considérer
Garderie	Cytomégalovirus Rubéole Varicelle Rougeole (en période d'épidémie)
Hôpital vétérinaire	Toxoplasmose
Hôpital	Hépatite B Varicelle Rubéole Rougeole (en période d'épidémie) (voir annexe 4)
École	Rougeole (en période d'épidémie) (voir annexe 4) Parvovirus B-19 (en période d'épidémie)

Il existe différentes revues de littérature par agresseur biologique. Le Comité provincial sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite a élaboré des «Consensus de pratique» pour chaque agresseur biologique. Nous vous référons à ces revues de littérature, que vous devriez annexer à ce document au fur et à mesure de leur diffusion et de leur mise à jour.

2.2.2 Contraintes physiques

On inclut dans les contraintes physiques les risques d'exposition aux radiations ionisantes (ex. : rayons X) et non ionisantes (ex. : champs électriques), les contraintes thermiques (chaleur, froid) le bruit et les vibrations.

La littérature actuelle nous permet dans la plupart des cas de retenir ou pas ces différents risques. Ainsi, l'exposition aux radiations ionisantes, qui a fait l'objet de nombreuses études, doit être évitée lors de la grossesse surtout au cours du premier trimestre, soit par l'arrêt d'utilisation des appareils portatifs de radiographie et des scopies en salle d'opération. La travailleuse enceinte affectée à la salle de radiologie doit être retirée lorsque son dosimètre atteint 0,2 Rem (2 mSV) durant la grossesse. Celle affectée aux soins des patients subissant des examens de radio-isotope doit attendre six heures après le début du traitement avant d'être autorisée à lui prodiguer des soins. L'exposition aux terminaux d'écrans de visualisation ne semble pas présenter de risque pour le foetus et la grossesse, suite aux conclusions de nombreuses études publiées depuis les 15 dernières années.

La littérature actuelle (1995) est partagée quant au niveau à partir duquel le bruit peut affecter le développement foetal. La cochlée est formée à partir de la 22^e semaine de grossesse et peut alors être affectée par le bruit. Les vibrations semblent avoir un effet dans certaines circonstances comme chez les conductrices de véhicule lourd, quoique le nombre d'études demeure restreint. Les contraintes thermiques (chaleur) bien qu'elles ne semblent pas être tératogènes comme la fièvre l'est, devraient être considérées comme un facteur aggravant d'autres contraintes potentiellement néfastes. Elles seraient associées à des accouchements prématuress, à des étourdissements et à la syncope. Le froid pourrait être traité de la même façon malgré qu'aucun élément dans la littérature actuelle nous permette de conclure sur ses effets néfastes pour le foetus ou la grossesse. Le développement cellulaire optimal a lieu lorsque la température interne de l'utérus est maintenue à 37 °C. Pour que les contraintes thermiques puissent avoir un effet direct sur le développement foetal, elles doivent modifier le niveau de la température intra-utérine, croit-on! Le respect des normes d'exposition, bien qu'elles n'aient pas été formulées pour protéger la grossesse, dans le cas des contraintes thermiques, doit être tout au moins assuré durant la grossesse.

2.2.3 Risques chimiques

C'est l'ensemble des produits chimiques et des métaux que nous pouvons retrouver en milieu de travail. Certains sont bien connus, comme le plomb, le méthyle mercure ou le CO pour entraîner des issues de grossesse défavorables. Pour d'autres agresseurs chimiques, les conclusions sont parfois moins précises. Les solvants en sont un bel exemple, bien que la plupart d'entre eux aient des effets démontrés à haute concentration chez l'animal, chez l'humain les preuves sont beaucoup moins éloquentes. Toutefois, en l'absence de données plus concluantes, nous devons procéder avec prudence. Idéalement, une mesure environnementale au poste de travail ou une mesure biologique devrait être faite afin de préciser l'existence du danger et de le quantifier. Le répertoire toxicologique de la CSST a produit quelques documents identifiant la plupart des produits rencontrés avec leurs effets possibles sur la grossesse, à savoir leur potentiel mutagène, cancérogène et tératogène. Il existe un document général (substances dangereuses : produits tératogènes, mutagènes, cancérogènes) et deux documents plus spécifiques aux cabinets de dentiste et aux salons de coiffure (disponibles à votre CLSC). Vous trouverez en bibliographie le titre et les coordonnées

de ces parutions. À l'annexe 5, nous vous présentons les principaux produits retrouvés dans l'ensemble des retraits préventifs analysés.

L'évaluation des agents chimiques devrait, entre autres, comprendre :

- une évaluation environnementale ou biologique de l'exposition ou une estimation;
- la liste des produits chimiques auxquels la travailleuse est exposée;
- les conditions d'exposition;
- la capacité pour la travailleuse d'utiliser des produits non dangereux;
- la tension de vapeurs des produits (volatiles ou non);
- la fréquence de l'exposition;
- etc.

De façon générale, on doit retenir que l'exposition aux produits mutagènes *in vivo* et *in vitro* sur cellules de mammifères, aux cancérogènes de classe C₁ et C₂ et tératogènes doit être évitée durant la grossesse. Pour certaines substances, comme le monoxyde de carbone, le toluène et la plupart des solvants, un niveau d'exposition sans danger pour le foetus existe selon différents auteurs. L'exposition au plomb et au mercure s'évalue par des analyses biologiques (plombémie et mercururie). Les résultats de ces analyses ne doivent pas excéder les niveaux admis pour les sujets non exposés ou normaux. On doit éviter également l'exposition aux pesticides (à moins d'une toxicité digestive seulement), aux gaz anesthésiques et aux produits antinéoplasiques en attente de meilleures études sur les effets à la grossesse de ces substances.

2.2.4 Contraintes ergonomiques

L'évaluation des contraintes ergonomiques est présente dans la majorité des demandes. Ce que nous devons retenir, de façon globale, c'est quelles sont les contraintes à considérer, et une fois le choix arrêté, comment les analyser? À ces deux conditions, les connaissances scientifiques actuelles n'y répondent qu'en partie. Des guides de pratique qui touchent certains aspects sont disponibles à la Régie régionale en santé au travail ou à votre CLSC. En tant que mandataire de la loi, nous devons souvent combler le vide de connaissances, et en ce sens, le jugement clinique et le dialogue entre les intervenants sont des atouts indispensables pour mener à bien la mission du réseau. Revoyons succinctement chacune des contraintes prises isolément avec une proposition de méthode d'analyse.

2.2.4.1 Station debout prolongée

La station debout prolongée peut occasionner des issues de grossesse défavorables si l'exposition dépasse 8 heures ou plus par jour en début de grossesse, et 6 heures au plus à partir de la 23^e semaine de grossesse. À ce sujet, le détail des connaissances scientifiques est décrit au «Consensus de pratique en matière de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, les

contraintes ergonomiques : la station debout et grossesse, Comité provincial sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, janvier 1996».

2.2.4.2 Torsion, flexion et extension du tronc

L'ensemble de ces contraintes s'évalue selon l'importance des activités qu'ils occasionnent à la travailleuse enceinte. Un travail trop pénible pourrait être cause de prématurité ou de retard de croissance. Des recommandations de réaffectation seront émises en regard des autres contraintes au poste de travail. Souvent, elles sont formulées vers la 24^e semaine de grossesse en tenant compte de l'ensemble des charges ergonomiques présentes au poste de travail.

2.2.4.3 Soulèvement ou transport de charges

Le soulèvement de charges peut entraîner des avortements spontanés et un risque de prématurité. Il est recommandé de limiter les poids à soulever à 20 kg (réduction de la circulation sanguine utérine) tout au long de la grossesse. Pour les poids intermédiaires de 10 à 15 kg, leur manipulation devrait se limiter de 10 à 15 fois par jour tout au plus, tout au long de la grossesse. Un poids minimal sans danger n'est pas connu.

2.2.4.4 Position assise prolongée

La littérature actuelle ne permet pas de conclure à la présence d'un risque associé à cette contrainte. À moins de conditions médicales personnelles et évaluées par le médecin traitant, il n'y a pas lieu d'émettre de recommandations de réaffectation particulière.

2.2.4.5 Horaire de travail

La durée de travail est le temps payé. Ex. : le travail commence à 8 h 00 et finit à 16 h 30. Il y a deux pauses de 15 minutes et une période de 60 minutes non payée pour dîner. La durée du travail est de 7 h 30. La durée de travail ne devrait pas excéder 8 heures par jour (on peut toutefois adopter une marge de manœuvre raisonnable). De même, la durée hebdomadaire ne devrait pas être supérieure à 40 heures. L'horaire de nuit doit être évité tout au long de la grossesse. Il serait associé à des retards de croissance entre autres. Les horaires rotatifs jour et soir ne constituent pas un danger pour la grossesse et le foetus à la lumière des connaissances actuelles. Les longues heures de travail (> 8 h) sont associées à des avortements spontanés et à des retards de croissance.

2.2.4.6 Cadence imposée, rapide ou forcée

Normalement, l'intervenant se contente de noter qu'il y a du travail à la chaîne. On ne peut préjuger sur ce simple constat que le travail présente des contraintes importantes pour la travailleuse. L'évaluation est souvent facilitée du fait qu'il y a généralement d'autres contraintes au poste de travail. La cadence ne devrait pas constituer une contrainte suffisante à elle seule. S'il n'y a qu'une cadence trop rapide, encore faut-il déterminer qu'elle est trop rapide et qu'elle peut engendrer une fatigue excessive. L'intervenant devrait donc très bien documenter cet aspect dans le cas où on ne considérerait que la seule cadence de travail. Dans ce cas, on doit déterminer la quantité d'objets manipulés à l'heure, leur poids et autres caractéristiques de ces objets (prise, forme, etc.), la contiguïté du poste de travail, la présence de contraintes thermiques, etc. À l'instar des torsions, flexions et extensions du tronc, on associe cette contrainte à des retards de croissance et à la prématurité. On doit avant tout, apprécier la pénibilité de la tâche. Les recommandations de réaffectation sont faites habituellement vers la fin du 2^e trimestre avec l'ensemble des autres charges ergonomiques.

2.2.4.7 Conclusion sur les contraintes ergonomiques

Il y a certainement un besoin de mieux documenter la situation de travail pour ce qui est des contraintes ergonomiques. Cependant, il est très difficile d'établir des méthodes d'évaluation objective à cause principalement du peu de temps qui peut être investi par les intervenants et du manque d'assises solides pour l'établissement des critères. Il n'en demeure pas moins qu'il est possible d'améliorer la situation actuelle.

Il est évidemment très difficile de faire le lien entre les différentes contraintes et encore moins d'établir un indice global de contraintes. Le jugement du médecin reste prépondérant.

2.3

POST-TEST

En vous référant au texte du chapitre 2, répondez brièvement aux questions suivantes :

1. Quelle est la définition d'un agent tératogène?

2. Donnez 10 exemples de tératogène chez l'homme?

1. _____	6. _____
2. _____	7. _____
3. _____	8. _____
4. _____	9. _____
5. _____	10. _____

3. Quelles sont les quatre catégories de dangers physiques?

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

4. Dans les cas d'une présence de contrainte thermique (chaleur) comme seul danger physique identifié au poste de travail, quel(s) serait(ent) votre(vos) recommandations dans l'état des connaissances actuelles?

Réponses au post-test

1. Voir point 2, p. 19.
2. Voir tableau 1, p. 16.
3. • Risques biologiques
• Contraintes physiques
• Risques chimiques
• Contraintes ergonomiques
4. • Respecter la norme WBGT
• Aviser le médecin traitant que cette contrainte peut aggraver des conditions personnelles ou accentuer le risque d'inconscience et de baisse de tension artérielle lors de la grossesse

CHAPITRE 3 : DÉMARCHE D'ANALYSE ET D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS LORS DE L'ÉVALUATION D'UNE DEMANDE DE RETRAIT OU DE RÉAFFECTATION POUR LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE OU QUI ALLAITE

Un formulaire d'évaluation des postes de travail (voir annexe 6), appelé communément la P2, est l'outil qui vous permettra d'analyser les risques présents lors de chacune des demandes de retrait préventif. Sans vouloir remplacer ce formulaire, rappelons que le rôle des intervenants du réseau public est de s'assurer de connaître les milieux de travail. Une description de ceux-ci doit être faite de manière la plus complète que possible. Idéalement, tous les postes de travail devraient être visités et des mesures environnementales devraient venir appuyer les impressions quant aux risques d'exposition soupçonnés.

Dans certains milieux, au fur et à mesure que les connaissances scientifiques se précisent, il devient impératif d'effectuer de nouvelles mesures environnementales. Par exemple, l'évaluation environnementale peut être nécessaire lors d'une exposition au monoxyde de carbone (CO) ou au toluène. Dans d'autres circonstances, ce sont des mesures biologiques qui pourront préciser le niveau d'exposition ou l'absence d'exposition, comme dans les cas du plomb (plombémie) et du mercure métallique (mercururie).

Les contraintes auxquelles vous serez le plus souvent confrontés sont toutefois de nature ergonomique. Un exemple de démarche évaluative vous est ici proposé, basé sur les études de Mamelle. C'est la seule démarche proposée qui existe présentement dans la littérature. Cette démarche suppose que le risque pour la grossesse ou le foetus est associé au niveau de fatigue provoquée par les différentes contraintes au poste de travail. Il n'est pas essentiel d'utiliser cette démarche de façon courante. Par contre, celle-ci permet de vous familiariser avec le concept de «charge de travail» ou de «fatigue» pris dans le contexte de danger pour la grossesse.

Les indices, pris isolément, peuvent être rapportés dans la littérature comme des facteurs de risque associés à une incidence plus élevée de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin. Ils semblent se comporter comme des facteurs qui alourdissent la tâche de travail, ou qui rendent celle-ci plus pénible. Il n'existe pas actuellement de relation cause-effet entre ceux-ci. En effet, une telle association exigerait des études complexes et sans doute difficile à interpréter. Lorsque trois ou plus de ces facteurs s'additionnent, l'augmentation de l'incidence de prématurité apparaît.

Mamelle a décrit cinq indices permettant de quantifier le niveau de fatigue. Ces indices sont les suivants :

- indice de fatigue «posture»
- indice de fatigue «charge physique»
- indice de fatigue «machine»
- indice de fatigue «charge mentale»
- indice de fatigue «horaire»

Mamelle a défini ces indices à partir d'une étude menée dans plusieurs catégories professionnelles. Les ouvrières sont le groupe professionnel présentant le risque de prématurité le plus élevé. Dans l'ensemble, le taux de prématurité passe de 2,3 % à 11,1 % lorsque le nombre d'indices de fatigue croît de 0 à 4 et plus. La posture debout est caractérisée par une posture excédant 3 heures par jour; la charge physique inclut les efforts de travail par coups ou le transport de charges de plus de 10 kg; la charge mentale exprime une contrainte liée à la répétitivité du travail et l'environnement froid, bruyant ou à atmosphère humide; et le fait de travailler sur une machine industrielle avec efforts ou vibrations importantes dans des tâches à la chaîne. Tous ces indices sont repris dans une grille d'analyse permettant de calculer un score global de charge ergonomique en relation avec un risque accru de prématurité.

Les quatre premiers indices sont décortiqués en leurs principales composantes auxquelles on ajoute un coefficient de gravité ou d'importance relative au risque de prématurité. Ces coefficients ont été déterminés par Mamelle. Une valeur numérique est ensuite attribuée à chaque indice en utilisant les formules inscrites aux tableaux.

Quant à l'indice de fatigue «horaire», la seule objectivation d'un des éléments permet de le quantifier (voir annexe).

Un risque significatif de prématurité relié à une contrainte ergonomique est défini comme étant la présence simultanée d'au moins trois indices avec une valeur numérique élevée. Dans ces conditions, une travailleuse pourrait se prévaloir d'un retrait préventif aussitôt que sa grossesse est reconnue.

Pour les différents indices, une valeur numérique élevée se définit comme suit :

- indice de fatigue posture
valeur égale ou supérieure à 12

- indice charge physique
valeur égale ou supérieure à 6

- indice de fatigue machine
valeur égale ou supérieure à 32

- indice charge mentale
valeur égale ou supérieure à 20

- indice horaire
valeur égale à 1 (peut avoir une valeur négative)

3.1 Comment utiliser la grille d'analyse

FONCTIONNEMENT

1^{re} étape

Quantification des indices.

2^e étape

Détermination du nombre d'indices élevés.

3^e étape (Décision)

Si au minimum trois indices présentent une valeur numérique élevée, la travailleuse enceinte est considérée à risque élevé d'accouchement prématuré et pourrait se prévaloir du droit au retrait préventif (voir figure 1, p. 42).

2.2 Éléments complémentaires

L'analyse du milieu de travail doit rechercher les dangers physiques probables. Dans les quelques lignes qui suivent, nous verrons quelques éléments complémentaires ayant pour but de vous aider à évaluer les différents dangers physiques selon leur classe.

2.2.1 Risques biologiques

Ce sont l'ensemble des agents pathogènes ayant des capacités abortives ou tératogènes. Les principaux agents à retenir par catégorie d'emploi sont :

Catégories d'emploi	Principaux agents pathogènes à considérer
Garderie	Cytomégalovirus Rubéole Varicelle Rougeole (en période d'épidémie)
Hôpital vétérinaire	Toxoplasmose
Hôpital	Hépatite B Varicelle Rubéole Rougeole (en période d'épidémie) (voir annexe
École	4) Rougeole (en période d'épidémie) (voir annexe 4) Parvovirus B-19 (en période d'épidémie)

Il existe différentes revues de littérature par agresseur biologique. Le Comité provincial sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite a élaboré des «Consensus de pratique» pour chaque agresseur biologique. Nous vous référons à ces revues de littérature, que vous devriez annexer à ce document au fur et à mesure de leur diffusion et de leur mise à jour.

2.2.2 Contraintes physiques

On inclut dans les contraintes physiques les risques d'exposition aux radiations ionisantes (ex. : rayons x) et non ionisantes (ex. : champs électriques), les contraintes thermiques (chaleur, froid) le bruit et les vibrations.

La littérature actuelle nous permet dans la plupart des cas de retenir ou pas ces différents risques. Ainsi, l'exposition aux radiations ionisantes, qui a fait l'objet de nombreuses études, doit être évitée lors de la grossesse surtout au cours du premier trimestre, soit par l'arrêt d'utilisation des appareils portatifs de radiographie et des scopies en salle d'opération. La travailleuse enceinte affectée à la salle de radiologie doit être retirée lorsque son dosimètre atteint 0,2 Rem (2 mSV) durant la grossesse. Celle affectée aux soins des patients subissant des examens de radio-isotope doit attendre six heures après le début du traitement avant d'être autorisée à lui prodiguer des soins. L'exposition aux terminaux d'écrans de visualisation ne semble pas présenter de risque pour le foetus et la grossesse, suite aux conclusions de nombreuses études publiées depuis les 15 dernières années.

La littérature actuelle (1995) est partagée quant au niveau à partir duquel le bruit peut affecter le développement foetal. La cochlée est formée à partir de la 22^e semaine de grossesse et peut alors être affectée par le bruit. Les vibrations semblent avoir un effet dans certaines circonstances comme chez les conductrices de véhicule lourd, quoique le nombre d'études demeure restreint. Les contraintes thermiques (chaleur) bien qu'elles ne semblent pas être tératogènes comme la fièvre l'est, devraient être considérées comme un facteur aggravant d'autres contraintes potentiellement néfastes. Elles seraient associées à des accouchements prématurés, à des étourdissements et à la syncope. Le froid pourrait être traité de la même façon malgré qu'aucun élément dans la littérature actuelle nous permette de conclure sur ses effets néfastes pour le foetus ou la grossesse. Le développement cellulaire optimal a lieu lorsque la température interne de l'utérus est maintenue à 37 °C. Pour que les contraintes thermiques puissent avoir un effet direct sur le développement foetal, elles doivent modifier le niveau de la température intra-utérine, croit-on! Le respect des normes d'exposition, bien qu'elles n'aient pas été formulées pour protéger la grossesse, dans le cas des contraintes thermiques, doit être tout au moins assuré durant la grossesse.

2.2.3 Risques chimiques

C'est l'ensemble des produits chimiques et des métaux que nous pouvons retrouver en milieu de travail. Certains sont bien connus, comme le plomb, le méthyle mercure ou le CO pour entraîner des issues de grossesse défavorables. Pour d'autres agresseurs chimiques, les conclusions sont parfois moins précises. Les solvants en sont un bel exemple, bien que la plupart d'entre eux aient des effets démontrés à haute concentration chez l'animal, chez l'humain les preuves sont beaucoup moins éloquentes. Toutefois, en l'absence de données plus concluantes, nous devons procéder avec prudence. Idéalement, une mesure environnementale au poste de travail ou une mesure biologique devrait être faite afin de préciser l'existence du danger et de le quantifier. Le répertoire toxicologique de la CSST a produit quelques documents identifiant la plupart des produits rencontrés avec leurs effets possibles sur la grossesse, à savoir leur potentiel mutagène, cancérogène et tératogène. Il existe un document général (substances dangereuses : produits tératogènes, mutagènes, cancérogènes) et deux documents plus spécifiques aux cabinets de dentiste et aux salons de coiffure (disponibles à votre CLSC). Vous trouverez en bibliographie le titre et les coordonnées

de ces parutions. À l'annexe 5, nous vous présentons les principaux produits retrouvés dans l'ensemble des retraits préventifs analysés.

L'évaluation des agents chimiques devrait, entre autres, comprendre :

- une évaluation environnementale ou biologique de l'exposition ou une estimation;
- la liste des produits chimiques auxquels la travailleuse est exposée;
- les conditions d'exposition;
- la capacité pour la travailleuse d'utiliser des produits non dangereux;
- la tension de vapeurs des produits (volatiles ou non);
- la fréquence de l'exposition;
- etc.

De façon générale, on doit retenir que l'exposition aux produits mutagènes *in vivo* et *in vitro* sur cellules de mammifères, aux cancérogènes de classe C₁ et C₂ et tératogènes doit être évitée durant la grossesse. Pour certaines substances, comme le monoxyde de carbone, le toluène et la plupart des solvants, un niveau d'exposition sans danger pour le foetus existe selon différents auteurs. L'exposition au plomb et au mercure s'évalue par des analyses biologiques (plombémie et mercururie). Les résultats de ces analyses ne doivent pas excéder les niveaux admis pour les sujets non exposés ou normaux. On doit éviter également l'exposition aux pesticides (à moins d'une toxicité digestive seulement), aux gaz anesthésiques et aux produits antinéoplasiques en attente de meilleures études sur les effets à la grossesse de ces substances.

2.2.4 Contraintes ergonomiques

L'évaluation des contraintes ergonomiques est présente dans la majorité des demandes. Ce que nous devons retenir, de façon globale, c'est quelles sont les contraintes à considérer, et une fois le choix arrêté, comment les analyser? À ces deux conditions, les connaissances scientifiques actuelles n'y répondent qu'en partie. Des guides de pratique qui touchent certains aspects sont disponibles à la Régie régionale en santé au travail ou à votre CLSC. En tant que mandataire de la loi, nous devons souvent combler le vide de connaissances, et en ce sens, le jugement clinique et le dialogue entre les intervenants sont des atouts indispensables pour mener à bien la mission du réseau. Revoyons succinctement chacune des contraintes prises isolément avec une proposition de méthode d'analyse.

2.2.4.1 Station debout prolongée

La station debout prolongée peut occasionner des issues de grossesse défavorables si l'exposition dépasse 8 heures ou plus par jour en début de grossesse, et 6 heures au plus à partir de la 23^e semaine de grossesse. À ce sujet, le détail des connaissances scientifiques est décrit au «Consensus de pratique en matière de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, les

contraintes ergonomiques : la station debout et grossesse, Comité provincial sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, janvier 1996».

2.2.4.2 Torsion, flexion et extension du tronc

L'ensemble de ces contraintes s'évalue selon l'importance des activités qu'ils occasionnent à la travailleuse enceinte. Un travail trop pénible pourrait être cause de prématurité ou de retard de croissance. Des recommandations de réaffectation seront émises en regard des autres contraintes au poste de travail. Souvent, elles sont formulées vers la 24^e semaine de grossesse en tenant compte de l'ensemble des charges ergonomiques présentes au poste de travail.

2.2.4.3 Soulèvement ou transport de charges

Le soulèvement de charges peut entraîner des avortements spontanés et un risque de prématurité. Il est recommandé de limiter les poids à soulever à 20 kg (réduction de la circulation sanguine utérine) tout au long de la grossesse. Pour les poids intermédiaires de 10 à 15 kg, leur manipulation devrait se limiter de 10 à 15 fois par jour tout au plus, tout au long de la grossesse. Un poids minimal sans danger n'est pas connu.

2.2.4.4 Position assise prolongée

La littérature actuelle ne permet pas de conclure à la présence d'un risque associé à cette contrainte. À moins de conditions médicales personnelles et évaluées par le médecin traitant, il n'y a pas lieu d'émettre de recommandations de réaffectation particulière.

2.2.4.5 Horaire de travail

La durée de travail est le temps payé. Ex. : le travail commence à 8 h 00 et finit à 16 h 30. Il y a deux pauses de 15 minutes et une période de 60 minutes non payée pour dîner. La durée du travail est de 7 h 30. La durée de travail ne devrait pas excéder 8 heures par jour (on peut toutefois adopter une marge de manœuvre raisonnable). De même, la durée hebdomadaire ne devrait pas être supérieure à 40 heures. L'horaire de nuit doit être évité tout au long de la grossesse. Il serait associé à des retards de croissance entre autres. Les horaires rotatifs jour et soir ne constituent pas un danger pour la grossesse et le foetus à la lumière des connaissances actuelles. Les longues heures de travail (> 8 h) sont associées à des avortements spontanés et à des retards de croissance.

2.2.4.6 Cadence imposée, rapide ou forcée

Normalement, l'intervenant se contente de noter qu'il y a du travail à la chaîne. On ne peut préjuger sur ce simple constat que le travail présente des contraintes importantes pour la travailleuse. L'évaluation est souvent facilitée du fait qu'il y a généralement d'autres contraintes au poste de travail. La cadence ne devrait pas constituer une contrainte suffisante à elle seule. S'il n'y a qu'une cadence trop rapide, encore faut-il déterminer qu'elle est trop rapide et qu'elle peut engendrer une fatigue excessive. L'intervenant devrait donc très bien documenter cet aspect dans le cas où on ne considérerait que la seule cadence de travail. Dans ce cas, on doit déterminer la quantité d'objets manipulés à l'heure, leur poids et autres caractéristiques de ces objets (prise, forme, etc.), la contiguïté du poste de travail, la présence de contraintes thermiques, etc. À l'instar des torsions, flexions et extensions du tronc, on associe cette contrainte à des retards de croissance et à la prématurité. On doit avant tout, apprécier la pénibilité de la tâche. Les recommandations de réaffectation sont faites habituellement vers la fin du 2^e trimestre avec l'ensemble des autres charges ergonomiques.

2.2.4.7 Conclusion sur les contraintes ergonomiques

Il y a certainement un besoin de mieux documenter la situation de travail pour ce qui est des contraintes ergonomiques. Cependant, il est très difficile d'établir des méthodes d'évaluation objective à cause principalement du peu de temps qui peut être investi par les intervenants et du manque d'assises solides pour l'établissement des critères. Il n'en demeure pas moins qu'il est possible d'améliorer la situation actuelle.

Il est évidemment très difficile de faire le lien entre les différentes contraintes et encore moins d'établir un indice global de contraintes. Le jugement du médecin reste prépondérant.

2.3

POST-TEST

En vous référant au texte du chapitre 2, répondez brièvement aux questions suivantes :

1. Quelle est la définition d'un agent tératogène?

2. Donnez 10 exemples de tératogène chez l'homme?

1. _____	6. _____
2. _____	7. _____
3. _____	8. _____
4. _____	9. _____
5. _____	10. _____

3. Quelles sont les quatre catégories de dangers physiques?

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

4. Dans les cas d'une présence de contrainte thermique (chaleur) comme seul danger physique identifié au poste de travail, quel(s) serait(ent) votre(vos) recommandations dans l'état des connaissances actuelles?

Réponses au post-test

1. Voir point 2, p. 19.
2. Voir tableau 1, p. 16.
3. • Risques biologiques
• Contraintes physiques
• Risques chimiques
• Contraintes ergonomiques
4. • Respecter la norme WBGT
• Aviser le médecin traitant que cette contrainte peut aggraver des conditions personnelles ou accentuer le risque d'inconscience et de baisse de tension artérielle lors de la grossesse

CHAPITRE 3 : DÉMARCHE D'ANALYSE ET D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS LORS DE L'ÉVALUATION D'UNE DEMANDE DE RETRAIT OU DE RÉAFFECTATION POUR LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE OU QUI ALLAITE

Un formulaire d'évaluation des postes de travail (voir annexe 6), appelé communément la P2, est l'outil qui vous permettra d'analyser les risques présents lors de chacune des demandes de retrait préventif. Sans vouloir remplacer ce formulaire, rappelons que le rôle des intervenants du réseau public est de s'assurer de connaître les milieux de travail. Une description de ceux-ci doit être faite de manière la plus complète que possible. Idéalement, tous les postes de travail devraient être visités et des mesures environnementales devraient venir appuyer les impressions quant aux risques d'exposition soupçonnés.

Dans certains milieux, au fur et à mesure que les connaissances scientifiques se précisent, il devient impératif d'effectuer de nouvelles mesures environnementales. Par exemple, l'évaluation environnementale peut être nécessaire lors d'une exposition au monoxyde de carbone (CO) ou au toluène. Dans d'autres circonstances, ce sont des mesures biologiques qui pourront préciser le niveau d'exposition ou l'absence d'exposition, comme dans les cas du plomb (plombémie) et du mercure métallique (mercururie).

Les contraintes auxquelles vous serez le plus souvent confrontés sont toutefois de nature ergonomique. Un exemple de démarche évaluative vous est ici proposé, basé sur les études de Mamelle. C'est la seule démarche proposée qui existe présentement dans la littérature. Cette démarche suppose que le risque pour la grossesse ou le foetus est associé au niveau de fatigue provoquée par les différentes contraintes au poste de travail. Il n'est pas essentiel d'utiliser cette démarche de façon courante. Par contre, celle-ci permet de vous familiariser avec le concept de «charge de travail» ou de «fatigue» pris dans le contexte de danger pour la grossesse.

Les indices, pris isolément, peuvent être rapportés dans la littérature comme des facteurs de risque associés à une incidence plus élevée de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin. Ils semblent se comporter comme des facteurs qui alourdissent la tâche de travail, ou qui rendent celle-ci plus pénible. Il n'existe pas actuellement de relation cause-effet entre ceux-ci. En effet, une telle association exigerait des études complexes et sans doute difficile à interpréter. Lorsque trois ou plus de ces facteurs s'additionnent, l'augmentation de l'incidence de prématurité apparaît.

Mamelle a décrit cinq indices permettant de quantifier le niveau de fatigue. Ces indices sont les suivants :

- indice de fatigue «posture»
- indice de fatigue «charge physique»
- indice de fatigue «machine»
- indice de fatigue «charge mentale»
- indice de fatigue «horaire»

Mamelle a défini ces indices à partir d'une étude menée dans plusieurs catégories professionnelles. Les ouvrières sont le groupe professionnel présentant le risque de prématurité le plus élevé. Dans l'ensemble, le taux de prématurité passe de 2,3 % à 11,1 % lorsque le nombre d'indices de fatigue croît de 0 à 4 et plus. La posture debout est caractérisée par une posture excédant 3 heures par jour; la charge physique inclut les efforts de travail par coups ou le transport de charges de plus de 10 kg; la charge mentale exprime une contrainte liée à la répétitivité du travail et l'environnement froid, bruyant ou à atmosphère humide; et le fait de travailler sur une machine industrielle avec efforts ou vibrations importantes dans des tâches à la chaîne. Tous ces indices sont repris dans une grille d'analyse permettant de calculer un score global de charge ergonomique en relation avec un risque accru de prématurité.

Les quatre premiers indices sont décortiqués en leurs principales composantes auxquelles on ajoute un coefficient de gravité ou d'importance relative au risque de prématurité. Ces coefficients ont été déterminés par Mamelle. Une valeur numérique est ensuite attribuée à chaque indice en utilisant les formules inscrites aux tableaux.

Quant à l'indice de fatigue «horaire», la seule objectivation d'un des éléments permet de le quantifier (voir annexe).

Un risque significatif de prématurité relié à une contrainte ergonomique est défini comme étant la présence simultanée d'au moins trois indices avec une valeur numérique élevée. Dans ces conditions, une travailleuse pourrait se prévaloir d'un retrait préventif aussitôt que sa grossesse est reconnue.

Pour les différents indices, une valeur numérique élevée se définit comme suit :

- indice de fatigue posture

valeur égale ou supérieure à 12

- indice charge physique

valeur égale ou supérieure à 6

- indice de fatigue machine

valeur égale ou supérieure à 32

- indice charge mentale

valeur égale ou supérieure à 20

- indice horaire

valeur égale à 1 (peut avoir une valeur négative)

3.1 Comment utiliser la grille d'analyse

FONCTIONNEMENT

1^{re} étape

Quantification des indices.

2^e étape

Détermination du nombre d'indices élevés.

3^e étape (Décision)

Si au minimum trois indices présentent une valeur numérique élevée, la travailleuse enceinte est considérée à risque élevé d'accouchement prématuré et pourrait se prévaloir du droit au retrait préventif (voir figure 1, p. 42).

1. PostureAssise

- normale
- courbée
- bras au dessus des épaules

Debout

- sur place
- avec déplacement
- bras en extension frontale
- bras au-dessus des épaules
- courbée
- très courbée

Coef. x No. d'heures

Élevée	1	oui
0		non

0	x	=
1	x	=
6	x	=
4	x	=
3	x	=
5	x	=
8	x	=
6	x	=
7	x	=

TOTAL 12 → **2. Charge physique**Effort physique

- néant
- modéré par à coups (15/jr)
- modéré permanent
- important par à coups (15/jr)
- important permanent

Coef. Présence



0	<input type="checkbox"/>	=
1	<input type="checkbox"/>	=
2	<input type="checkbox"/>	=
3	<input type="checkbox"/>	=
4	<input type="checkbox"/>	=

Transport de charge

- néant
- ≤ 4 kg
- > 4 à 9 kg
- > 9 à 14 kg
- > 14 kg

0	<input type="checkbox"/>	=
1	<input type="checkbox"/>	=
2	<input type="checkbox"/>	=
3	<input type="checkbox"/>	=
4	<input type="checkbox"/>	=

TOTAL 6 →

3. Charge mentale

Coef. Présence

Élevée	1	oui
0	0	non

Répétitivité des tâches

- non
- un peu 5-10 / min
- très > 10 / min

0	<input type="checkbox"/>	=
10	<input type="checkbox"/>	=
20	<input type="checkbox"/>	=

Attention - Concentration

- nulle
- épisodique
- cyclique (à intervalle régulier)
- permanente

0	<input type="checkbox"/>	=
2	<input type="checkbox"/>	=
4	<input type="checkbox"/>	=
6	<input type="checkbox"/>	=

Stimulations

- non
- épisodiques
- fréquentes
- constantes.

0	<input type="checkbox"/>	=
2	<input type="checkbox"/>	=
4	<input type="checkbox"/>	=
6	<input type="checkbox"/>	=

Pauses

- suffisantes : $\geq 2/\text{jr}$ de 15 min
- très brèves : $< 2/\text{jr}$ ou $< 15 \text{ min}$
- nulles

0	<input type="checkbox"/>	=
2	<input type="checkbox"/>	=
4	<input type="checkbox"/>	=

Conversations

- oui
- quelques mots
- non

0	<input type="checkbox"/>	=
2	<input type="checkbox"/>	=
4	<input type="checkbox"/>	=

TOTAL 20 →

4. Machine

Type machine	Coef.	<input checked="" type="checkbox"/>	Effort	Coef.	<input checked="" type="checkbox"/>
- de bureau	:	1	nul	:	0
- industrielle	:	2	modéré	:	1
- à la chaîne	:	4	important	:	2
TOT. A		<input type="checkbox"/>	TOT. B		<input type="checkbox"/>

Vibrations Coef.

- nulles	:	0
- faibles (1-2 hres)	:	1
- modérées (2 et 6 hres)	:	2
- importantes (6 hres)	:	3
TOT. C		<input type="checkbox"/>

$$\text{Tot. A} \quad \text{Tot. B} \quad \text{Tot. C} \quad \text{No. d'hres moy/jr}$$

$$\boxed{} \times \left(\boxed{} + \boxed{} \right) \times \boxed{} = 32 \rightarrow \boxed{}$$

5. Horaire

Heures hebdomadaires Coef.

- < 35	:	-1
- 35 à 40	:	0
- > 40	:	+1

Horaire

- rotatif incluant nuit	:	+1
- fixe	:	0

TOTAL : →

TOT. DES INDICES ÉLEVÉS : 3

Figure I

<u>Indice</u>	<u>valeur numérique</u>	<u>1^e étape</u>	<u>2^e étape</u>	<table border="1"><tr><td>1</td><td>oui</td></tr><tr><td>0</td><td>non</td></tr></table>	1	oui	0	non
1	oui							
0	non							
élevée								
Posture	/12							
Charge physique	/ 6							
Machine	/32							
Charge mentale	/20							
Horaire	/ 1							
<hr/>								
<u>3^e étape :</u>		TOTAL /3	Droit au retrait	<input type="checkbox"/> oui				
			préventif	<input type="checkbox"/> non				

5. Horaire

Heures hebdomadaires (35 à 40 h) : 0

Horaire fixe : 0

Total des indices élevés = 2

Dans un cas comme dans l'autre, l'évaluation du poste de travail ne semble pas présenter un danger en début de grossesse considérant celle-ci d'évolution normale. La grille d'évaluation pourrait permettre d'orienter votre décision dans des situations où les contraintes ergonomiques sont légèrement supérieures à celles décrites ici. Réévaluez le même cas mais en ajoutant que la travailleuse exécute des tâches répétitives dans un cycle de 7 minutes, ce qui demande un niveau de concentration cyclique équivalent et ainsi, un niveau de stimulation épisodique.

L'indice d'évaluation de la charge mentale atteint alors 20, devenant une contrainte élevée. Dans une évaluation par contrainte, l'effet combiné des tâches décrites peut paraître moins important dans ce dernier cas. Un dernier exemple, est un poste de couturière, travaillant à la pièce. Votre évaluation, en suivant la grille, devrait vous conduire à un pointage de 2 à 3, selon l'horaire de la travailleuse. Toutefois, dans ce cas, l'évaluation pour la contrainte machine atteint entre 150 et 180 (5 à 6 fois le niveau de 32). À ce score, la contrainte devrait être évaluée comme équivalente à deux indices élevés et ainsi le pointage final devrait se situer entre 3 et 4, dépendamment de l'horaire utilisé au travail. Comme vous le voyez, la grille d'analyse présente également des lacunes. Elle ne doit pas être utilisée comme seul indice décisionnel, mais peut venir préciser une évaluation de poste de travail.

3.3 Quelques difficultés d'application du programme «Pour une maternité sans danger»

Alors que le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite apparaît avoir été conçu comme une mesure préventive visant à protéger la travailleuse et l'enfant de certains dangers réels du milieu de travail, on n'a pas mesuré les difficultés dans l'application de cette mesure préventive ni l'impact négatif éventuel sur le travail de certaines catégories de femmes.

3.3.1 Les problèmes scientifiques

Ils étaient déjà identifiés avant même l'entrée en vigueur des articles de loi, et ils rendent complexe la tâche des médecins traitants et des médecins du réseau public. On pourrait les résumer comme suit :

1. Pauvreté de la documentation scientifique.
2. Absence de normes et de réglementation face aux contaminants.
3. Absence de définition de la notion de danger.
4. Difficultés à définir ce qui pourraient constituer un risque acceptable lorsqu'il s'agit d'un enfant à naître.
5. Difficultés dans la quantification de certains dangers particulièrement les risques ergonomiques où on ne peut faire abstraction des activités de la travailleuse en dehors de ses heures de travail dans la quantification des risques et ceux qui impliquent une pénibilité de tâche.
6. Difficultés d'agir au tout début de la grossesse (<9 sem.), soit par affectation ou retrait préventif, alors que c'est à cette étape de la grossesse que le foetus est le plus vulnérable aux agents tératogènes..

6. Que faire si l'employeur a affecté la travailleuse à un nouveau poste de travail qui, selon elle, comporte aussi les mêmes risques?

La travailleuse devra communiquer avec l'agent de la CSST. Celui-ci se chargera de faire étudier le nouveau poste de travail. Si toutefois la travailleuse n'est pas d'accord avec la décision de la CSST, elle devra la contester en suivant la démarche décrite à la question n° 5.

7. Que faire si l'employeur a affecté la travailleuse à un nouveau poste de travail qui, selon elle, comporte de nouveaux risques?

La travailleuse doit à nouveau exercer son droit et obtenir un nouveau certificat confirmant la présence de nouveaux dangers dans son poste d'affectation.

3.5 Questions - réponses faisant suite à une rencontre avec la CSST

(20 janvier 1994 et 6 octobre 1994)

1. Quelles sont les interventions effectuées par la CSST à partir du moment où elle est avisée qu'une demande a été faite?

Tout d'abord, la CSST reçoit copie du certificat émis par le médecin traitant et de l'étude de poste du CLSC. Si l'employeur réaffecte la travailleuse, le dossier s'arrête là. S'il n'y a pas d'affectation, l'employeur doit payer les trois premières semaines à la travailleuse et remplir le formulaire de demande de remboursement pour deux semaines. Ce formulaire n'est pas envoyé automatiquement par la CSST. Des sessions d'information ont été données aux entreprises, il y a quelques années. La CSST compte, entre autres sur nous, pour diffuser l'information aux employeurs. Il serait bon que l'on distribue copie du formulaire de remboursement aux employeurs qui ne l'ont pas.

2. Les personnes impliquées à la CSST prennent-elles contact avec l'employeur, la travailleuse? Dans quels délais?

L'agent d'indemnisation prend contact avec l'employeur et la travailleuse après réception de la demande de remboursement de l'employeur. L'agent vérifie l'admissibilité (consultation CLSC, apte au travail, travail effectif, etc.) avant d'accorder l'indemnisation. Les travailleuses des entreprises fédérales ou à charte fédérale ne sont pas admissibles.

Un employeur peut affecter en tout temps une travailleuse. S'il n'a pas fini de payer sa période de trois semaines avant la réaffectation et que la travailleuse retourne en retrait après quelques temps, l'employeur doit compléter le paiement de sa période de trois semaines avant que la CSST n'indemnise.

3. Comment est calculé l'indemnité pour les travailleuses à temps partiel, par exemple?

L'indemnité est calculée en fonction du contrat de travail (montant et durée). S'il n'y a en pas, l'indemnité est calculée selon la moyenne de l'année antérieure. La base de calcul est minimalement, le salaire minimum (art. 68, LATMP).

4. Lors des recours, qui doit-elle contacter? Quelles sont les procédures? (Normes du travail versus CSST).

Un seul recours est possible. On ne peut les cumuler. Si la travailleuse croit avoir été lésée dans son droit au retrait préventif, elle doit contacter la CSST. Le conciliateur prendra charge du dossier.

5. Lors d'une réaffectation, si la travailleuse n'a pas la capacité physique, les aptitudes ou la formation, elle fait une demande à la CSST s'il n'y a aucun CSS, ou aucun représentant à la prévention?

Oui, elle contacte directement la CSST.

6. Dans le cas où la travailleuse a un retrait immédiat pour risques chimiques et que le produit est utilisé 1 fois/2 semaines. Si elle n'entre pas au travail cette journée, comment est-elle rémunérée?

La CSST ne paie des indemnités que si la travailleuse est en retrait complet. S'il y a affectation partielle, l'employeur paie la travailleuse et demande un remboursement à la CSST pour les journées où la travailleuse est en retrait.

7. Quand la travailleuse peut faire sa demande pour allaitement? Lorsqu'elle est apte au travail? Doit-elle travailler une journée? Que faire si le poste n'existe plus?

La travailleuse doit être apte au travail pour avoir droit au retrait préventif pour allaitement. Donc, ce ne peut être le lendemain de l'accouchement. La travailleuse, lorsque apte, doit se présenter au travail lorsqu'elle est cédulée et présenter son certificat pour être réaffectée. Si elle ne l'est pas, elle part en retrait.

8. Comment la CSST traite-t-elle les cas de mise à pied qui surviennent après la date de la demande de consultation du médecin traitant, même si le certificat n'est pas encore émis?

La travailleuse peut faire une plainte à la CSST si elle croit que la mise à pied résulte de l'exercice de son droit.

9. Que faire si le médecin traitant retire la travailleuse avant l'émission du certificat? (ex. : produits chimiques) Que faire s'il la met en congé de maladie en attendant?

La travailleuse doit être apte au travail. Donc dès que le congé de maladie est terminé, la travailleuse peut présenter son certificat. Dans le cas d'agresseurs chimiques, le médecin traitant peut émettre le certificat dès qu'il a parlé au téléphone avec le médecin du CLSC. Il n'est pas obligé d'attendre la lettre écrite du CLSC.

10. L'employeur doit-il payer la travailleuse en retrait jusqu'à la décision de la CSST?

En aucun cas.

11. La CSST peut-elle remettre à l'employeur copie de la recommandation du médecin du CLSC?

La CSST peut remettre au médecin désigné par l'employeur copie du dossier médical de la travailleuse, donc copie des recommandations du médecin du CLSC. Elle ne peut les envoyer directement à l'employeur.

12. Quand la CSST envoie-t-elle la lettre sur la demande de réaffectation et l'avis de changement de situation à la travailleuse?

Dès que la travailleuse est considérée comme admissible par la CSST. Cette lettre accompagne la lettre d'acceptation de la demande de la travailleuse. La CSST envoie copie de la lettre d'acceptation et de l'avis de changement de situation à l'employeur.

S'il y a changement de situation, par exemple réaffectation ou fausse couche, la travailleuse ou l'employeur, selon le cas, doit aviser la CSST.

13. Quand téléphone-t-on à l'employeur pour la réaffectation?

La CSST ne téléphone plus à l'employeur. Elle transmet plutôt copie de l'avis de changement de situation.

14. S'il y a réaffectation à temps partiel, comment la CSST rembourse-t-elle l'employeur?

La CSST accorde une subvention à l'employeur. L'employeur doit payer la travailleuse réaffectée à 100 % de son salaire régulier au poste qu'elle occupait avant la réaffectation. La CSST rembourse la différence entre «90 % du salaire net» et «100 % du salaire régulier» pour les heures non travaillées par la travailleuse. Ce remboursement se fait à la fin de la période de réaffectation.

CONCLUSION

La Loi sur la santé et la sécurité du travail a introduit le principe du travail sans «danger physique» pour la grossesse, le foetus ou l'enfant allaité.

La littérature scientifique qui porte sur cet aspect commence à se diversifier et à préciser les dangers à considérer. Les niveaux d'exposition probablement néfastes se dessinent lentement. Ceci changera profondément la façon d'évaluer et d'analyser les dangers physiques pour la grossesse. Un suivi constant des nouvelles recommandations et des conclusions récentes de littératures pertinentes vous permettra de vous maintenir à jour dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

BERTRAND, A.M. *Le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite : développement jurisprudentiel*, Montréal, 1995.

Consensus de pratique en matière de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite. *Les contraintes ergonomiques : La station debout et grossesse*, Comité provincial sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, Janvier 1996.

Consensus de pratique en matière de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite. *Les contraintes ergonomiques : Le soulèvement de charges et grossesse*, Comité provincial sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, Janvier 1996.

Cosmétiques : Évaluation en regard du programme de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite. Répertoire toxicologique de la CSST, 1995.

Développements récents en droit de la santé et sécurité au travail (1996), Les éditions Yvon Blais inc., Montréal, 1996.

DONALD, J.M. et coll. «Reproductive and Developmental Toxicity of Toluene : A Review», *Environmental Health Perspectives*, 1991; 94 : 237-244.

L'état de la jurisprudence de la Commission d'appel en matière de lésions professionnelles (CALP), 1989 à 1994, AHQ, 1994.

Loi sur la santé et la sécurité du travail, L.R.Q., c.S-2.1.

MAMELLE, M., B. LAUSKON, B. LAZAR. «Prematurity and occupational activity during pregnancy», *Am J Epidemiol*, 1984; 119 (3) : 309-322.

MOORE, K.L. *The Developing Human*. Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982; 479 p.

NELSON, B.K. «Interactions in Developmental Toxicology : a Literature Review and Terminology Proposal», *Teratology*, 1994; 49 : 33-71.

Produits dentaires : Évaluation en regard du Programme pour une maternité sans danger,
4^e version, Répertoire toxicologique de la CSST, Octobre 1996.

Substances dangereuses : Produits tératogènes, mutagènes, cancérogènes, Répertoire toxicologique
de la CSST, 1996.

ÉVALUATION ET COMMENTAIRES SUR LE GUIDE D'APPRENTISSAGE

Afin d'améliorer cet outil de formation, nous vous demandons de compléter ce questionnaire.

Identification

1. Quel poste occupez-vous?

- Médecin responsable
- Hygiéniste
- Technicien(ne) en hygiène
- Infirmier(ère)
- Autres (préciser) : _____

2. Quelle est votre formation académique?

3. Quel est le nombre d'années d'expérience que vous possédez dans le titre d'emploi que vous occupez?

_____ année(s) _____ mois

Commentaires

Beaucoup	Moyennement	Peu	Très peu
----------	-------------	-----	----------

1. Les objectifs du guide :

1.1 Sont énoncés clairement

1.2 Ont été atteints

Commentaires : _____

2. Le contenu du guide :

2.1 Est conforme aux objectifs énoncés

2.2 Est pratique et utilisable

Commentaires : _____

3. Les exercices ou activités d'apprentissage :

3.1 Permettent d'appliquer le contenu

3.2 Permettent d'atteindre les objectifs

3.3 Sont intéressants à réaliser

Commentaires : _____

4. Ce que j'ai le plus aimé et pourquoi?

5. Ce que j'ai le moins aimé et pourquoi?

6. Y a-t-il des notions qui n'ont pas été abordées ou suffisamment approfondies et qui mériteraient de l'être dans ce guide?

Évaluation globale (S.V.P. encerclez le chiffre approprié).

1. J'ai trouvé ce guide :

Stimulant	1	2	3	4	5	6	Ennuyeux
Trop difficile	1	2	3	4	5	6	Trop facile
Utile	1	2	3	4	5	6	Pas utile
Trop long	1	2	3	4	5	6	Trop court

2. Pour compléter ce guide, j'ai mis : _____ heures

Merci de votre collaboration!

S.V.P. retourner à :

*Robert Breton
Direction de la santé publique
Complexe Cousineau
5245, boul. Cousineau, bureau 3000
Saint-Hubert
J3Y 6J8*

Annexe 1

**SOMMAIRE D'UN RAPPORT DE RECHERCHE PRÉSENTÉ AU
MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX**

**RETRAIT PRÉVENTIF DE LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE OU QUI ALLAITE:
ANALYSE JURISPRUDENTIELLE**

PAR

KATHERINE LIPPEL

**Retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite:
analyse jurisprudentielle**

**Sommaire d'un rapport de recherche présenté au
Ministère de la santé et des services sociaux***

Par

Katherine Lippel**

En 1993, le Ministère de la santé et des services sociaux nous a octroyé une subvention de recherche dans le but de faire le point sur l'état de la jurisprudence de la Commission d'appel en matière de lésions professionnelles (C.A.L.P.) portant sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite. L'objectif du projet était de circonscrire l'état du droit sur plusieurs questions reliées à deux problématiques particulières: 1° la notion de danger justifiant un retrait préventif ; 2° les rôles respectifs des médecins traitants et des médecins du réseau public. Nous présentons ici le sommaire des résultats de notre recherche, ainsi que quelques conseils pratiques et quelques pistes de réflexion.

Méthodologie

Ce rapport est basé sur une revue de la littérature juridique portant sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte, mais surtout sur l'analyse de 349 décisions de la C.A.L.P. et de six décisions de la Cour supérieure et de la Cour d'appel portant sur ce sujet, rendues entre mars 1988 et septembre 1994.

Nous avons analysé toutes les décisions dans ce domaine, à l'exception de celles qui, tout en portant sur le retrait préventif, soulevaient uniquement des questions exclues de notre mandat (i.e. délais, lien contractuel ...) Nous n'avons pas considéré les décisions du Bureau de révision paritaire de la C.S.S.T..

* Le rapport intégral a été déposé auprès du Ministère en décembre 1994 et s'intitule Le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite: analyse jurisprudentielle. Les résultats de recherche seront l'objet d'une monographie qui sera éditée par les Éditions Yvon Blais inc. à l'automne 1995.

** Nous désirons remercier la professeure Diane Demers et Mme Marie-Claire Lefebvre pour leur collaboration et leurs commentaires astucieux, ainsi que Stéphanie Bernstein, Marie-Claude Bergeron et Aziz Saheb-Ettaba qui ont participé à l'analyse de la jurisprudence et à la préparation du rapport. Nous désirons également remercier la Commission d'appel en matière de lésions professionnelles pour sa généreuse collaboration.

Présentation

Le rapport est divisé en cinq parties:

1° Les circonstances qui justifient le retrait préventif de la travailleuse enceinte, incluant une analyse détaillée de la notion de danger, de la preuve du danger et des conséquences de l'incertitude scientifique. L'impact qu'a la condition personnelle de la travailleuse sur le droit au retrait est également abordé dans cette section.

2° Les exigences en matière de preuve du danger, incluant l'analyse du poids accordé au certificat, des différentes modalités afférentes et des questions ayant trait à la preuve devant le tribunal.

3° Les rôles respectifs des intervenants y compris les rôles respectifs des médecins traitants et des médecins du réseau public.

4° Le retrait préventif de la travailleuse qui allaite.

5° La réaffectation y compris les rôles respectifs des intervenants à ce stade.

Résultats

La notion de danger

Le rapport comporte une analyse très détaillée de la doctrine juridique et de la jurisprudence portant sur la notion de danger. On y constate une confusion jurisprudentielle quant au degré de certitude scientifique nécessaire à la reconnaissance de l'existence d'un danger, confusion qui semble exacerbée par la diversité des conceptions des médecins intervenants sur cette question. La majorité des décisions applique la vision du danger soutenu par le médecin traitant. Lorsqu'il y a désaccord entre le médecin traitant et le médecin du réseau public, ce n'est qu'exceptionnellement que la vision soutenue par le médecin du réseau public est retenue. Lorsque des visions contradictoires sont véhiculées par les médecins qui témoignent, qu'ils s'agissent de médecins traitants, de médecins du réseau ou de médecins présents à titre d'experts privés, la jurisprudence qui en découle est elle-même parfois contradictoire.

La position prédominante de la C.A.L.P. est donc à l'effet de reconnaître l'existence du danger lorsque le médecin traitant, secondé par le médecin du réseau public, atteste de l'existence du danger. Sauf exception, la Commission ne s'aventure à définir elle-même

cette notion que dans les cas où il y a désaccord entre le médecin traitant et le médecin du D.S.C. ou lorsque les faits allégués dans le certificat ne sont pas conformes à la réalité ou encore dans les cas où un deuxième certificat n'a pas été émis suite à une réaffectation. Nos résultats révèlent que la C.A.L.P. ne s'attarde à discuter de la notion de danger que dans ces trois circonstances; d'ailleurs, elle le fait dans le but particulier de refuser la réclamation. Lorsqu'elle accepte la réclamation, elle ne s'attarde pas à la définition de danger.

De ce fait, la jurisprudence sur la question du danger peut porter à confusion. Étant donné que plusieurs des décisions qui définissent la notion de danger le font dans le but d'exclure la réclamation, un examen des seules décisions traitant spécifiquement de la question mène à un portrait contradictoire et restrictif. Par contre, toutes les réclamations qui ont été acceptées l'ont été parce qu'un danger était reconnu par la C.A.L.P. Cette dernière a accepté le retrait dans 218 décisions, le plus souvent sans commentaire sur la notion de danger (alors qu'elle a refusé dans seulement 122 cas), et de ce fait a reconnu, tout au moins implicitement, l'existence du danger. Le rapport fournit les détails sur les circonstances ayant justifié le retrait.

Souvent les dangers invoqués sont multiples, aucun n'étant en soi déterminant. L'effet cumulatif exige parfois de devancer le retrait. Le tableau suivant trace un portrait indicatif des dangers en cause dans les décisions étudiées. Il est important de noter que ces chiffres décrivent davantage le caractère litigieux d'une demande que les motifs pour lesquels les retraits préventifs sont accordés en général. L'absence de danger n'est pas nécessairement le motif du refus.

Dangers invoqués dans les demandes de retrait préventif étudiées par la C.A.L.P.

	Accepté	Refusé
Ergonomique	162 G=162	65 G=59
Biologique	39 G=37	20 G=14
Chimique	44 G=34	30 G=16
Physique	34 G=34	14 G=11
Autre	10 G=10	13 G=9

G = Grossesse

La position de certains commissaires de la C.A.L.P., exprimée dans quelques décisions où le certificat ne fut pas déterminant¹, ne peut être interprétée comme une nouvelle tendance à ce stade-ci. Elle reflète plutôt les problèmes qui surgissent lorsque le tribunal définit, à la place des médecins, la notion de danger en s'appuyant pour ce faire sur des règles moins

¹Notamment dans Canadelle inc. et Durelle [1992] C.A.L.P. 1006; Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et Legault, C.A.L.P., 34006-62-9111, 5 janvier 1993.

appropriées. Les débats parlementaires laissent clairement entendre qu'il revient aux médecins de déterminer l'existence du danger; la jurisprudence prédominante à la C.A.L.P., confirmée par la Cour supérieure, va dans le même sens.

La Commission de réforme du droit a bien défini la distinction à faire entre l'approche préventive et l'approche réactive dans le domaine de la santé au travail, et a affirmé que l'approche préventive est "plus défendable". Le législateur québécois privilégie l'approche préventive, et la C.A.L.P. réitère souvent la nécessité d'interpréter la *Loi sur la santé et la sécurité du travail* de manière à promouvoir cet objectif. Selon la Commission de réforme du droit, l'approche préventive fait en sorte qu'"on insiste non plus sur l'appréciation de la valeur probante des preuves qui lient un polluant déterminé à une affection particulière, mais sur l'importance des répercussions que pourrait avoir sur la santé des travailleurs le fait de ne pas contrôler les expositions ou de ne pas éliminer les risques."

Une approche préventive des questions de santé au travail exige qu'on n'attende pas la certitude scientifique de l'existence d'un danger pour agir; en général cette approche, lorsqu'elle est véhiculée par le médecin du réseau public, est partagée par la Commission d'appel. Selon plusieurs auteurs, et même selon la Cour suprême du Canada, la certitude scientifique est une balise inappropriée dans un contexte juridique.

Un auteur québécois affirme pour sa part que la notion de danger comporte deux facteurs: le degré de gravité des conséquences appréhendées et le niveau de probabilité de leur réalisation. Lorsque les conséquences sont graves, une approche préventive impliquerait qu'il vaut mieux errer du côté de la prudence dans la mesure où un doute subsiste quant à l'existence du danger. Par contre, lorsque les conséquences sont plus banales (lombalgies), il serait légitime d'exiger une preuve plus convaincante quant à la probabilité qu'elles se réalisent.

En dernier lieu, on peut rappeler que le droit est clair à l'effet qu'il n'est pas nécessaire de démontrer un danger pour l'enfant à naître lorsque le danger pour la santé de la travailleuse enceinte est démontré.

La preuve du danger et le respect du certificat

La C.A.L.P. reconnaît, presque sans exception, que le certificat émis par le médecin traitant après consultation du médecin du réseau de santé publique fait preuve *prima facie* de l'existence du danger. Ceci implique qu'en l'absence d'une preuve déterminante et

concluante du contraire², l'existence du danger est tenue pour avérée. Il importe donc que le certificat soit complet et rempli correctement. D'ailleurs, même lorsque le médecin du réseau public est d'avis qu'il n'y a pas lieu de retirer la travailleuse, la majorité des décisions accorde le retrait préventif, car l'opinion du médecin traitant, qui connaît mieux sa patiente, est jugée déterminante.

Toutefois la C.A.L.P. a accepté, dans quelques cas, de mettre de côté le certificat au motif que les faits qui y sont allégués ne sont pas conformes à la réalité, ou encore parce que le médecin traitant n'a pas émis de nouveau certificat suite à une réaffectation.

Certaines de ces causes sont état d'un nombre important de témoins experts présentant une diversité d'opinions qui force le tribunal à intervenir pour définir le danger, à la lumière des témoignages en séance. Ceci donne lieu à une jurisprudence qui semble parfois incohérente.

Nous avons noté que l'incohérence des décisions reflète souvent l'incohérence des opinions d'experts, et parfois même des témoins provenant des différentes directions de santé communautaire. À partir du moment où les médecins du réseau se contredisent, le tribunal est porté à se substituer à ces médecins et à fournir sa propre opinion de la situation, et par le fait même, sa propre définition du danger, transposant du même coup le concept en dehors de son champ de référence médical pour ne lui attribuer que le sens du langage ordinaire.

Les rôles respectifs des médecins traitants et des médecins du réseau de santé publique

Bien qu'il doive consulter le médecin du Département de santé publique ou le médecin désigné, le médecin traitant est responsable de l'émission du certificat. Le principe selon lequel en cas de conflit, l'opinion du médecin traitant doit prévaloir, demeure, mais il existe quelques exceptions où on a jugé que la preuve fournie par le médecin du réseau public constituait une preuve déterminante et concluante de l'absence de danger. Le médecin traitant est celui qui est chargé d'évaluer la condition personnelle de la travailleuse et qui est le mieux placé pour évaluer l'impact de ses conditions de travail sur sa condition personnelle. On attend du médecin traitant qu'il procède à un examen de sa patiente et à une consultation auprès du médecin du réseau public.

On attend du médecin du réseau public qu'il ait une bonne connaissance des conditions de travail de la travailleuse, et qu'il fasse preuve d'une connaissance scientifique du danger que

²Cité de la Santé et Houle et C.S.S.T. . [1988] C.A.L.P. 843. Cette décision n'a jamais été écartée par des décisions subséquentes.

peut représenter le travail. Dans plusieurs décisions, on s'attarde sur l'importance d'une visite des lieux de travail, de l'examen du poste de travail ainsi que du poste auquel on a voulu réaffecter la travailleuse. L'absence de ces éléments ouvre la porte à des expertises privées. Les experts qui témoignent devant la C.A.L.P. pourront voir leur témoignage privilégié du fait qu'ils ont observé les conditions de travail de plus près. Le phénomène de l'utilisation des experts provenant du secteur privé s'est manifesté davantage au cours des dernières années. Si ce phénomène s'amplifie, on assistera en quelque sorte à une privatisation du système du fait que les médecins du réseau de santé publique ne semblent pas outillés, tout au moins financièrement, pour faire concurrence au réseau privé. Cette tendance nous semble très inquiétante, car elle pourrait remettre en question toute l'économie de la *Loi sur la santé et la sécurité du travail* et donner lieu à une judiciarisation accrue.

L'impact de la condition personnelle de la travailleuse

La règle demeure que la travailleuse affectée par une condition personnelle ne peut pour cette raison être privée de l'exercice du droit au retrait préventif à moins que sa santé ne l'empêche de travailler. Elle doit être disponible pour une réaffectation. La C.A.L.P. respecte toujours cette jurisprudence, bien qu'on puisse parfois questionner l'application qu'elle en fait. Entre autres, il y a lieu de regarder de plus près les cas où la travailleuse allègue que le travail a provoqué sa condition personnelle.

Impact de la condition personnelle sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte*

	Cond. person.	Disponible réaff.	Sans Cond. pers.
Accepté	13	13	165
Refusé	45	0	53

*Les informations fournies dans les décisions sont souvent incomplètes

Le retrait préventif de la travailleuse qui allaite

Le droit au retrait préventif de la travailleuse qui allaite est très rarement accordé au niveau de la C.A.L.P.. Il est clair qu'un nouveau certificat est nécessaire, spécifiant des dangers en raison de l'allaitement. Il est également clair que les difficultés que présente le travail pour l'allaitement ne seront pas reconnues comme étant un danger au sens de la loi, à moins que les conditions de travail n'affectent la santé de l'enfant allaité. Le fait que l'organisation du travail rende difficile ou impossible l'allaitement n'est pas un motif de retrait préventif.

Les commissaires semblent plus réticents à reconnaître l'existence du danger lorsqu'il s'agit d'une demande ayant trait à l'allaitement. Les informations scientifiques sont souvent incomplètes et la gravité des conséquences semble davantage banalisée.

Il est possible que l'écart dans le traitement des demandes relatives au retrait préventif de la travailleuse enceinte par rapport à celles qui portent sur le retrait préventif de la travailleuse qui allait s'explique en partie par l'impression que les conséquences pour l'enfant allaité sont moins graves que celles qu'on appréhende avant l'accouchement.

Acceptation des retraits pour grossesse ou allaitement*

Nature	Accepté	Accepté partiel.	Refusé	Total
Grossesse	175	36	101	312
Allaitement	6	7	18	31

*L'échantillonnage complet n'est pas présenté ici. Les questions purement procédurales sont exclues; les résultats en révision pour cause/évocation sont compris.

Développements récents

Le droit d'appel

En 1992, le législateur québécois a amendé l'article 359 de *Loi sur les accidents du travail et les maladies professionnelles*, afin d'éliminer le droit d'appel d'une décision "rendue par la division de la prévention et de l'indemnisation des lésions professionnelles du bureau de révision et portant sur une prestation dont la valeur n'excède pas 1 000\$, sauf lorsque la contestation porte sur l'existence d'une lésion professionnelle ou sur le fait qu'une personne est un travailleur...". La C.A.L.P. a récemment décidé que cette exclusion comprend le droit d'appel de décisions portant sur le retrait préventif, et que la reconnaissance du droit au retrait ne sera pas appelable si l'enjeu économique est inférieur à \$1000.³ Il est à prévoir que plusieurs décisions de bureaux de révision portant sur le moment où le retrait peut s'exercer ou sur le retrait préventif de la travailleuse qui allaité ne seront plus appelables à la C.A.L.P., et que l'évolution de la règle de droit sera affectée en conséquence.

³ Lepage et Corp. d'urgences santé C.A.L.P.56149-60-9401, 25 avril, 1994.

Cette modification n'explique pas cependant la baisse significative du nombre de décisions portées en appel ou acceptées par la C.A.L.P. en 1994, car un seul appel a été rejeté pour ce motif. Il y a lieu de s'interroger sur les raisons de ce phénomène.

Reconnaissance des réclamations 1988-1994

Année	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994**	Total
Accepté	13	48	47	40	17	9	1	175
Acc. Part.	3	11	12	9	2	5	1	43
Refus	8	28	18	24	21	12	11	122
Autre*	1	2	1		4	1		9
Total	25	89	78	73	44	27	13	349

* "Autre" comprend les révisions pour cause et les questions préliminaires.

**Les résultats de 1994 portent sur les décisions jugées pertinentes rendues entre janvier et septembre 1994. Sept des treize décisions (celles qui ont été rendues entre mai et septembre 1994, qui nous ont été transmises en octobre 1994) n'ont pas été intégrées dans la banque de données informatisées, et elles ne figurent pas dans les autres données statistiques. Elles sont néanmoins étudiées dans le rapport.

Le poids accordé au certificat

Notre étude montre que, de manière générale, la C.A.L.P. s'abstient d'intervenir sur la question du danger dans les cas où le médecin traitant et le médecin du réseau public ont partagé le même avis, et où cet avis a été exprimé dans le certificat. Elle montre également une tendance croissante à intervenir sur la question de l'existence du danger lorsqu'il existe un désaccord entre le médecin traitant et le médecin du réseau public, ou lorsque la travailleuse a été réaffectée et qu'il n'y a pas eu de certificat émis après la réaffectation. Il existe quelques décisions en matière d'allaitement qui mettent de côté le certificat, mais la C.A.L.P. est assez constante dans son respect du certificat émis dans le cadre d'un retrait préventif de la travailleuse enceinte.

Depuis la décision *Cité de la santé de Laval et Houle*, rendue le 20 décembre 1988, nous n'avons trouvé qu'une seule décision concernant le retrait préventif de la travailleuse enceinte où le commissaire a substitué son opinion quant à l'existence du danger à celle émise par le médecin traitant et corroborée par le médecin du D.S.C. au moment de l'émission du certificat: *Commission scolaire de Charlesbourg et Hamelin*, rendue le 16 mars 1994. Dans ce cas, la C.A.L.P. met de côté le certificat sans commentaire quant à sa valeur probante, et sans commenter l'affaire *Cité de la santé de Laval et Houle*. À la lecture de cette décision, on a plutôt l'impression que l'importance du certificat a été ignorée, car la C.A.L.P. substitue à ce dernier son opinion basée sur les témoignages en séance, sans commenter le poids à accorder au certificat. Il est par conséquent prématuré de croire que la Commission cherche à se distancer du principe émis dans *Cité de la santé de Laval et Houle*, d'autant plus qu'aucune autre décision n'a été rendue depuis concernant le poids à accorder au certificat relativement à la notion de danger.

En conformité avec le rôle prépondérant du tandem médecin traitant - médecin du réseau dans la reconnaissance du droit au retrait préventif, il est important de s'assurer que le médecin émet de nouveau un certificat conforme au règlement, après consultation du médecin du réseau public, dans l'éventualité où il estime que la réaffectation proposée est inappropriée. À défaut de quoi la C.S.S.T. s'autorise à se prononcer sur l'existence du danger en lieu et place du médecin, et la C.A.L.P. a tendance à faire la même chose.

Récemment, la C.S.S.T. a même substitué son opinion à celle du médecin traitant, appuyée par le médecin du réseau public, et cette décision a été confirmée par le B.R.P.. Cette dernière décision, à l'effet d'écartier le certificat sans détenir la preuve de l'absence de danger, va à l'encontre de la jurisprudence constante de la C.A.L.P., et il y a lieu de s'interroger sur les fondements juridiques d'une telle approche.

Quelques conseils pratiques

Le législateur a conçu un système ayant pour but de protéger la santé de la travailleuse enceinte et de l'enfant à naître ou allaité. Le système a été conçu pour minimiser le caractère litigieux du processus, et l'autonomie du médecin traitant et du médecin du réseau public constitue la clef permettant d'atteindre cet objectif. La réussite du programme dépend en grande partie des médecins intervenants. D'une part, ils doivent s'assurer que les certificats sont bien remplis; d'autre part, ils doivent s'assurer que les informations fournies reflètent correctement les aspects dangereux du travail, en tenant compte de l'impact particulier de certaines conditions de travail sur la condition personnelle de la travailleuse enceinte.

Lorsque les informations fournies dans le certificat sont insuffisantes, lorsque le médecin du réseau public semble hésitant ou incertain, ou lorsque différents médecins du réseau présentent des opinions divergentes dans un même dossier, les tribunaux se substitueront aux médecins pour évaluer l'opportunité d'octroyer un retrait préventif. À partir de ce moment le régime se judiciarise, se privatisé et s'éloigne de l'objectif original.

Les quelques conseils qui suivent visent à faciliter l'atteinte des objectifs législatifs.

Quant au certificat

Le certificat fait preuve du danger à la condition que les dangers y soient clairement énoncés. Il est important de s'assurer qu'on y retrouve une description exacte des conditions de travail problématiques.

Exemple: Sera probablement rejeté un certificat qui énonce simplement "travail de maintenance" comme danger. Par contre, une description détaillée des tâches, soulignant les poids des objets à soulever, la fréquence des gestes et les autres spécificités des conditions de travail de la travailleuse (quart de travail, présence d'escaliers, utilisation d'équipement) sera preuve du danger.

Il est opportun de faire une visite du milieu, soit avant d'émettre une opinion sur le retrait initial ou, lorsque les conditions de travail ont été modifiées, pour s'assurer que le danger n'existe pas ou a été éliminé. Parfois le certificat est rejeté au motif que le danger qui y est allégué n'existe pas. Ceci survient, par exemple, lorsque l'employeur effectue des lectures-maison relatives à la présence d'un contaminant alors que le réseau public n'a pas effectué une étude appropriée du milieu. Par ailleurs, lorsque les mesures environnementales sont effectuées, il est important d'indiquer la technique utilisée dans le rapport.

Exemple: Dans le cas d'une travailleuse qui allaitait, on a écarté le certificat émis par le médecin traitant après consultation du médecin du réseau public. On y alléguait l'exposition à des pesticides nommément désignés, mais la mesure de la présence des contaminants n'avait pas été effectuée suite à la réaffectation de la travailleuse. Pourtant, elle travaillait encore avec les plants qui avaient fait l'objet d'un arrosage. Le tribunal a écarté l'opinion claire des médecins du réseau public au motif qu'ils n'avaient pas mesuré de nouveau la présence des contaminants suite à la réaffectation. Les médecins ne l'avaient pas fait, faute de fonds.

L'émission d'un nouveau certificat après une réaffectation

Techniquement, il n'est pas nécessaire d'émettre un nouveau certificat après réaffectation lorsque les mêmes dangers persistent. Par contre, dans ces circonstances, les tribunaux ont souvent décidé que le certificat ne faisait plus preuve du danger, étant donné que ceux qui ont émis leur opinion ne se sont pas prononcés sur les nouvelles conditions de travail. Même s'ils témoignent à l'audition, leur opinion ne fait plus preuve du danger, car seule l'opinion émise dans le cadre du certificat a automatiquement une force probante.

Il serait donc prudent que le médecin émette un nouveau certificat lorsqu'il est d'opinion que les dangers n'ont pas été éliminés par la réaffectation. Idéalement, il faudrait effectuer une nouvelle étude du poste.

Exemple: Une couturière exerce son droit au retrait préventif et se voit réaffectée au même poste de travail mais avec des modalités de travail légèrement différentes. Dorénavant, elle pourra bénéficier de 10 minutes de pause/heure, elle pourra sortir prendre l'air, elle ne sera plus rémunérée à la pièce, et il lui sera interdit de soulever des paniers lourds. De plus, elle pourra aller à la toilette et boire de l'eau quand elle veut. La travailleuse a contesté l'affectation au motif qu'elle n'avait pas éliminé ses problèmes, et plusieurs médecins (son médecin traitant et deux médecins du réseau public) ont appuyé sa demande. Aucun certificat n'a été émis suite à la réaffectation. Plusieurs médecins, dont certains du réseau privé, ont témoigné relativement à l'existence du danger et le décideur a refusé le retrait. Sans nouveau certificat, la preuve du danger n'existe pas dans le dossier, et rien n'établit la préséance de l'opinion du médecin traitant ayant consulté le médecin du réseau public.

L'émission d'un nouveau certificat pour le retrait préventif de la travailleuse qui allaité

La travailleuse qui allaité doit produire un nouveau certificat pour exercer son droit au retrait préventif. Même si les dangers sont identiques, il est important d'émettre un nouveau certificat attestant des dangers pour l'enfant allaité.

La condition personnelle de la travailleuse n'est pas un obstacle au retrait préventif

Il est possible que les conditions de travail deviennent dangereuses pour la travailleuse ou l'enfant à naître à cause de la condition personnelle de la travailleuse. Dans ce cas, le retrait

préventif peut être accordé, mais seulement à la condition que la condition personnelle de la travailleuse ne l'empêche pas de faire tout travail. Si sa condition n'empêche pas toute réaffectation, elle aura droit au retrait préventif, même dans le cas où des conditions de travail identiques n'auraient pas présenté de danger en cas de grossesse normale.

Il est également possible que la condition personnelle de la travailleuse enceinte ait une influence sur le moment d'exercice du retrait préventif.

Il est important que la condition personnelle particulière de la travailleuse soit clairement indiquée au certificat. Il revient au médecin traitant, qui connaît le mieux la condition de sa patiente, de juger du moment le plus opportun pour recommander la réaffectation et éventuellement le retrait.

Exemple: Les dangers représentés par les risques ergonomiques ne sont pas les mêmes pour une travailleuse qui attend des jumeaux. Ceci ne l'empêche pas de se prévaloir du droit au retrait préventif, dans la mesure où elle demeure apte au travail. Le fait que l'employeur n'ait pas d'emploi à lui offrir justifie son retrait immédiat du travail conformément à l'opinion de son médecin traitant.

Dans quelles circonstances doit-on recommander le retrait préventif?

Le retrait préventif doit être recommandé lorsque les conditions de travail présentent des dangers physiques pour la travailleuse ou l'enfant à naître. Il faut interpréter le terme danger à la lumière de l'objectif de la *Loi sur la santé et la sécurité du travail*. Ceci implique qu'il faut favoriser l'approche préventive, et non l'approche réactive. Il faut également garder à l'esprit l'objectif d'éliminer à la source le danger. Concrètement ces principes mènent à des applications diverses.

Il faut tenir compte de l'effet cumulatif des différents dangers

Lorsque plusieurs dangers distincts se présentent à la travailleuse, il est possible que le retrait (ou la réaffectation) doive s'effectuer plus tôt, même si chaque danger pris isolément ne justifie pas à lui seul le retrait. La pénibilité du travail est un facteur à considérer lors de la décision de retirer la travailleuse.

Exemple: Une travailleuse qui assure l'entretien ménager dans un centre d'accueil hébergeant certaines personnes violentes se voit accorder le retrait préventif dès la huitième semaine de grossesse. Le médecin du réseau public avait recommandé le retrait à la 24ième semaine, mais le commissaire juge que l'effet cumulatif des

dangers allégués justifie le retrait à la huitième semaine. Les dangers allégués comprenaient les charges lourdes, l'exposition à l'hépatite B et le risque d'agression. Chaque danger en soi ne justifiait peut être pas le retrait immédiat mais l'effet cumulatif présentait un danger immédiat pour la travailleuse.⁴

Faut-il attendre une preuve scientifique concluante pour recommander le retrait préventif?

En droit, le degré de certitude requis pour agir dépend du contexte dans lequel l'opinion est sollicitée. Lorsqu'il est question de condamner criminellement un accusé sur la base d'une preuve d'A.D.N., la certitude doit être hors de tout doute raisonnable, ce qui correspond aux notions traditionnelles de certitude scientifique. Lorsqu'il s'agit de déterminer la responsabilité civile d'un médecin, le degré de certitude est moindre, 51% selon la Cour Suprême du Canada. Il découle du contexte propre au droit au retrait préventif que le degré de certitude exigé pour recommander le retrait est moindre que celui qui serait applicable dans un contexte de responsabilité civile ou de reconnaissance de maladie professionnelle. Ceci implique qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une certitude scientifique pour recommander le retrait préventif. Même en l'absence d'études scientifiques spécifiques, les tribunaux vont confirmer le retrait préventif, surtout lorsque le médecin traitant et le médecin du réseau public énoncent clairement leur opinion.

Exemple: Les travailleuses de garderie n'ont pas toujours eu un accès facile au retrait préventif. La C.S.S.T. prétendait, d'une part, qu'il fallait démontrer la présence d'un enfant malade pour prouver l'existence du danger. D'autre part, elle prétendait que les études scientifiques n'étaient pas concluantes. En 1989, en rejetant ces arguments, la C.A.L.P. s'est prononcée en ces termes:

"La (CALP) considère aussi qu'il ne suffit pas d'évoquer une vague inquiétude ou une hypothèse qui ne repose sur aucun fondement, pour conclure qu'il existe un danger au sens de la loi...La gravité du danger de l'infection d'une femme enceinte ou pour l'enfant à naître étant ce qu'elle est, il ne saurait être question de demander à la travailleuse de se fier à des mesures d'hygiène d'une valeur aussi incertaine...Ainsi, le fait qu'on ait réussi à démontrer aux États-Unis qu'au moins deux femmes, dans une situation comme la sienne, avaient été infectées du virus par des enfants permet de dire que, malgré l'état peu avancé des recherches, on n'en est manifestement plus au stade des vagues inquiétudes. En matière de prévention, une telle situation justifie une intervention et, en l'espèce, le retrait préventif de la travailleuse".⁵

⁴Bertrand et Service de réadaptation sud-ouest C.A.L.P. 13826-62-8909, le 28 octobre 1991.

⁵Asselin et Garderie Trotteurs Inc [1989] C.A.L.P. 484

Est-ce à dire qu'il est inutile d'investir dans les études scientifiques?

Il n'est pas nécessaire de disposer d'une étude scientifique pour agir, mais ceci n'implique pas que ces études soient inutiles. Le législateur a conçu un régime basé sur l'opinion du médecin traitant, alimentée par le médecin du réseau public. C'est à ces médecins qu'il revient d'émettre une opinion médicale quant à l'opportunité de retirer une travailleuse de son poste. En cas de doute, l'esprit de la loi indique qu'on erre du côté de la prudence.

Les études scientifiques servent à alimenter la réflexion des médecins. Elles demeurent importantes car elles font partie des informations qui permettent au médecin de se faire une opinion. Il ne revient pas au médecin de justifier légalement son opinion; il appartient à ceux qui contestent l'opinion émise de démontrer, par une preuve prépondérante qui peut comporter des études scientifiques, l'absence de danger. L'opinion du médecin qui s'appuie sur son expertise et son expérience personnelle pour affirmer l'existence du danger n'est pas pour autant mal fondée ou prématurée du fait qu'il ne dispose pas d'étude scientifique.

Qu'arrive-t-il lorsque le danger n'est pas exclusif au travail?

La jurisprudence, à l'exception d'une seule décision, est constante à reconnaître qu'un danger présent au travail justifie le retrait, même si les mêmes effets néfastes peuvent exister en dehors du travail.

Lorsque la travailleuse a accepté de travailler dans une industrie dangereuse, a-t-elle droit au retrait préventif?

Il est très clair que le caractère normal des conditions de travail ne constitue pas un motif de refus du retrait préventif. On ne peut pas conclure que la travailleuse a renoncé à ses droits au motif qu'elle a accepté un travail dangereux.

La fourniture de gants à une travailleuse est-elle une réaffectation appropriée?

La jurisprudence majoritaire est à l'effet qu'il ne suffit pas de réduire les dangers, il faut démontrer que le danger est éliminé par la réaffectation. Exceptionnellement, quelques décisions ont été rendues dans le sens contraire lorsque le certificat ne faisait pas preuve du danger.

Conclusion

En général la jurisprudence de la C.A.L.P. est très cohérente. Un principe s'en dégage à l'effet que le certificat émis par le médecin traitant, après consultation avec le médecin du réseau public, fait preuve du danger. Le tribunal ira à l'encontre de cet avis dans les circonstances suivantes: 1° Si les conditions de travail décrites dans le certificat ne sont pas conformes à la réalité; 2° Si aucun certificat n'a été émis suite à la réaffectation; 3° S'il existe une preuve déterminante et concluante de l'absence de danger. Il est très rare que la C.A.L.P. arrive à cette dernière conclusion.

Lorsque l'étude du poste n'a pu être effectuée par le médecin du réseau public, l'opinion de ce dernier sera davantage sujette à contestation, surtout dans les cas où l'employeur a réaffecté la travailleuse à un nouveau poste et qu'il n'y a pas eu émission d'un nouveau certificat. On assiste alors à un débat impliquant des experts privés, et il est à craindre que ceci mène à une judiciarisation de la question médicale qui aura un impact négatif sur l'accès à la justice. Il serait important que les médecins du réseau disposent d'effectifs suffisants pour leur permettre de réaliser leur mandat.

La jurisprudence confirme qu'il faut interpréter le droit au retrait préventif à la lumière de l'objectif préventif qui le sous-tend. Ceci implique qu'il faut éviter d'attendre une certitude scientifique pour agir, et qu'il est préférable d'errer du côté de la prudence. Lorsque les probabilités de réalisation d'un effet néfaste sont minces, mais que l'effet néfaste est grave, l'opinion du médecin à l'effet d'exiger la réaffectation ou le retrait est tout à fait défendable, et les tribunaux hésiteront à intervenir.

Alors que la communauté médicale semble se polariser autour d'un débat entre le "risque zéro" et le "risque minimalement acceptable", la jurisprudence, sauf exception, a soigneusement évité de baliser le droit au retrait préventif à la lumière de l'un ou de l'autre de ces concepts. Elle privilégie l'opinion du médecin traitant qui a consulté le médecin du réseau public, et l'opinion sera respectée lorsqu'elle est énoncée dans le certificat. Les commissaires ne chercheront pas à déterminer si l'opinion est basée sur l'une ou l'autre des approches, dans la mesure où le certificat est rempli correctement.

Rien dans la jurisprudence ne confirme qu'une approche basée sur un "risque minimalement acceptable" constitue la norme que le législateur désirait imposer aux médecins. Au contraire, la décision classique en la matière, qui a été suivie de manière assez systématique depuis, est à l'effet qu'une réaffectation qui réduit les risques n'élimine pas le danger, et qu'en l'absence de preuve que le danger a été éliminé, le certificat du médecin traitant fait preuve de

l'existence d'un motif valable de retrait de la travailleuse. Ceci n'implique pas que l'approche préventive exige l'application d'une approche "risque zéro". Ce terme a été galvaudé à un point tel qu'il ne veut plus rien dire, et son utilisation a pour effet de détourner le débat de fonds, quant à l'opportunité de retirer une travailleuse, vers un débat philosophique et politique qui s'éloigne des objectifs premiers: l'élimination à la source des dangers.

Annexe 2

Reproductive and Developmental Toxicity of Toluene: A Review

by James M. Donald,* Kim Hooper,* and Claudia Hopenhayn-Rich*

Toluene is a widely used industrial solvent, and humans may also have high exposures to toluene from the deliberate inhalation ("sniffing") of paint reducer, paint thinner, or paint for their narcotic effects. A number of case reports describe neonatal effects that have been attributed to toluene abuse during pregnancy. These effects may include intrauterine growth retardation, premature delivery, congenital malformations, and postnatal developmental retardation. The possibility of exposures to other fetotoxic agents, either as impurities or admixtures in toluene-containing products, or by deliberate or accidental exposures to other chemicals or drugs, cannot be excluded in these cases. The fetotoxic effects of toluene have been demonstrated in controlled studies in animals and are comparable to those observed in humans who have abused toluene-containing products before or during pregnancy. Intrauterine developmental retardation is the most clearly established effect in animals, as evidenced by decreased late fetal weight and retarded skeletal development. There is also limited evidence in rodents for skeletal and kidney abnormalities, as well as some evidence for effects on postnatal physical and possibly neurobehavioral development. Estimated daily exposures from experimental studies in animals are compared to estimated human daily intakes at the occupational permissible exposure level and at the level reported to produce euphoria in humans. Acceptable human intakes under California's Proposition 65 and under U.S. Environmental Protection Agency procedures are discussed.

Introduction

A subject of current concern to many people is environmental and occupational exposures to agents that may cause reproductive and developmental toxicity. This is evidenced in California by the passage of Proposition 65 (the Safe Drinking Water and Toxics Enforcement Act of 1986), which requires regulation of agents known to the State to be reproductive/developmental toxicants (1). The evidence for reproductive/developmental toxicity of toluene in animals and humans is reviewed here. Exposures to high levels of toluene occur through the practice of deliberate inhalation ("sniffing") for the narcotic effects of the chemical (2,3). Sniffing of toluene by pregnant women has also resulted in prenatal toluene exposure in human infants, and there are a number of case reports of effects such as intrauterine growth retardation among infants of mothers with such exposures (Table I). Therefore, reason for concern exists about the potential reproductive/developmental toxicity of toluene.

Production, Use, and Exposure to Toluene

Toluene (toluol; methylbenzene; phenylmethane), an aromatic hydrocarbon similar to benzene, is used mainly (92%) as a component of gasoline, which contains 5 to 7% toluene by weight (4,5). Production in the U.S. was 6.9×10^9 lb in 1988 (6), and 0.1% of this amount (approximately 7 million lb) was released into the environment in California during the same year (7). Toluene is used in the production of a number of industrial chemicals (benzene, toluene diisocyanate, phenol, benzyl and benzoyl derivatives, benzoic acid, toluene sulfonates, nitrotoluenes, vinyl toluene, and saccharin) and is a byproduct of styrene production and coke-oven operations (4,8). Toluene is also used as a solvent for paints, lacquers, and adhesives.

Inhalation of airborne toluene is the main source of human exposures, which may occur during the production, transport, and use of gasoline or toluene or by deliberate inhalation. The greatest risk of accidental exposures to toluene are likely to occur among paint workers, dye makers, and workers in the chemical and petrochemical industry. Consumer exposure may occur through the use of toluene-containing products such as gasoline, cosmetics, rubber cement, nail polish, stain removers, paint brush cleaners, fabric dyes, inks, adhesives, and cigarette smoke (4). In addition, the practice of intentional inhalation exposure for narcotic effects may produce prolonged exposures to greater than

*California Department of Health Services, Health Hazard Division, Reproductive and Cancer Assessment Section, 714 P Street, Sacramento, CA 95814.

Address reprint requests to J. M. Donald, California Department of Health Services, Health Hazard Assessment Division, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, 714 P Street, Sacramento, CA 95814.

Table 1. Studies or reports of reproductive and/or developmental toxicity of toluene in humans.

Authors	Type of study	Evaluated population	Route of exposure	Adverse effects
Epidemiological study				
McDonald et al., 1987 (14)	Case-referent study of occupationally exposed women	301 infants with a congenital deformity paired with 301 normal infants	Occupational exposures of the mothers to chemicals	Kidney/urinary, gastrointestinal and cardiac anomalies
Case reports				
Hersh, 1989 (15)	Case reports: developmental	Offspring (3) of three women exposed during pregnancy	Sniffing of paint reducer (all cases) and paint (2 cases)	Premature delivery, malformations, retarded physical and cognitive development
Goodwin, 1988 (16)	Case reports: developmental	Offspring (5) of five women exposed during pregnancy	Sniffing of paint	IUGR, ^a premature delivery, malformations, retarded cognitive and motor development
Hersh et al., 1985 (17)	Case reports: developmental	Offspring (2) of two women exposed during pregnancy	Sniffing of toluene paint reducer	IUGR, malformations, retarded physical and cognitive development
Suzuki et al., 1983 (3)	Case report: adult male	Single adult male	Sniffing of thinner (toluene)	Testicular atrophy, suppressed spermatogenesis

^aIUGR, intrauterine growth retardation.

500 ppm, the level at which narcotic effects have been reported (9). The current permissible exposure limit (PEL) for toluene in air established by the U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and by the California Division of Occupational Safety and Health is 100 ppm (375 mg/m³). This value refers to a time-weighted average exposure over an 8-hr work day.

Environmental release of toluene may result from automobile exhaust, the production and use of toluene-containing products, or contamination from disposal of toluene or toluene-containing products at hazardous waste sites. During a 1988 EPA survey of hazardous waste sites, toluene was detected at levels of 7.5 ppb in surface waters, 21 ppb in groundwaters, and 77 ppb in soil (10). Toluene has not been observed to be a major contaminant in food or drinking water but is known to be an indoor air pollutant. Atmospheric contamination of toluene has usually been found to be at levels lower than 1 ppm (4). Toluene in the environment is rapidly biodegraded and does not tend to bioaccumulate.

Absorption, Metabolism, and Toxicity of Toluene

During prolonged inhalation exposures to toluene, 75 to 80% of the inhaled dose is initially absorbed, dropping to approximately 50% absorption 2 to 3 hr later (9). Between 4 and 18% of toluene is expired unchanged through the lungs, and < 1% is excreted unchanged in the urine (9,11). Absorption of ingested toluene is reported to be up to 100% (11). Toluene is metabolized primarily in the liver by pathways that are similar in humans and in other mammalian species. The half-life of elimination of toluene from blood in humans is approximately 3.4 hr, compared to 1 hr in rats and mice (9).

The most commonly recognized toxic effect of toluene is neurotoxicity, with effects on liver, heart, and kidney also having been reported (11-13). The toxic effects of toluene do not appear to be mediated through a biologically active metabolite.

Review of Reproductive/Developmental Toxicity in Humans

Reviews of studies of reproductive and developmental toxicity

in both humans and animals are based on literature identified by means of computerized searches of relevant data bases. The designs and end points of human epidemiological studies and case reports identified in this way are summarized in Table 1.

Epidemiological Studies

Increased incidences of urogenital, gastrointestinal, and cardiac anomalies among offspring of toluene-exposed mothers were indicated by a case-referent study of women with occupational exposures to organic solvents (toluene and other aromatic hydrocarbons) (14). Although the authors considered toluene the most likely causative agent, concurrent exposures to other solvents limit the confidence that can be placed in this finding.

Case Reports

Deliberate inhalation by pregnant women of products such as paint reducer, paint thinner, and paint, which are reported by the manufacturers (personal communication) to contain as much as 99% toluene, is associated with a number of case reports of adverse reproductive outcome (15-17). A frequently reported effect is intrauterine growth retardation, which has been recorded in seven offspring of women who abused toluene-containing products during pregnancy (16,17). Cases of premature delivery (15,16), congenital cranio-facial, limb, cardiac, renal, and central nervous system (CNS) malformations (15-17), and a syndrome considered by the authors to be similar to fetal alcohol syndrome (16) have also been reported, as were adverse effects on postnatal neurobehavioral development (15-17). The durations and levels of exposure required to produce these effects are not known, although available information on toluene abuse in adults suggests that exposures typically last for 6 to 7 hr/session (2). Supporting the conclusion that major exposures to toluene were occurring, a number of women had renal tubular acidosis, a rare condition associated specifically with toluene (16).

These cases provide evidence of an association between prenatal exposures to toluene and developmental toxicity in humans. This evidence is limited, however, by the potentially confounding effects of other fetotoxic agents (e.g., tobacco smoke, alcohol) to which the subjects may have been exposed.

Also of concern are exposures to other potentially fetotoxic substances that occur as deliberate or accidental admixtures in the toluene-containing products.

There are no reports of reproductive toxicity in males, with the exception of a single case report suggesting that prolonged abuse of toluene may produce testicular atrophy and reduced spermatogenesis (3). A 28-year-old male who had been chronically abusing toluene for 10 years, and who apparently died as a result of excessive sniffing, was found to have degeneration of the spermatogonia and Sertoli cells and showed evidence of faulty or suppressed spermatogenesis. Evidence of cerebral and cerebellar degeneration and mild liver disease was also reported.

Review of Reproductive/Developmental Toxicity in Animals

A number of experimental studies investigating the reproductive and developmental toxicity of toluene have been conducted

using rats, mice, and rabbits. These studies provide convincing evidence that exposures of dams to toluene during gestation cause fetotoxicity. The evidence for female reproductive toxicity (i.e., adverse effects of toluene on female reproductive function) is limited, and there is no evidence in animals that toluene exposures are associated with adverse reproductive effects in males. Designs and end points of the animal studies are summarized in Table 2.

Transplacental Toxicokinetics

While there are no quantitative data for the transplacental transfer of toluene in humans, there is one case report of toluene being detected in the serum of a newborn infant (16). In mice, one study demonstrated that approximately 10% of an inhaled dose of toluene was rapidly distributed to the fetuses. Tissue distribution within the fetus appeared to vary with time of administration during the course of gestation. Administration at day 11 of

Table 2. Studies of reproductive and/or developmental toxicity of toluene in animal models.

Authors	Type of study	Species (strain)	Exposure parameters
Toxicokinetic studies			
Ghantous and Danielsson, 1986 (18)	Placental transfer and distribution	Mouse (C57BL)	2000 ppm by inhalation day 11, 14, or 17 gestation (10 min) (dams) or 115 µg by subcutaneous injection (4-day-old pups)
Teratology/fetotoxicity studies (inhalation)			
International Research and Development Corporation (for the American Petroleum Institute), 1985 (19)	Reproductive and developmental toxicity	Rat (CR.CD)	100, 500, or 2000 ppm by inhalation daily from 80 days before mating through lactation (6 hr/day) (dams all concentrations, sires at highest concentration only)
Ungvary and Tatrai, 1985 (20)	Teratology and fetotoxicity	Mouse (CFLP)	133, 266, or 399 ppm by inhalation on days 6–15 gestation (3 × 4 hr/day) (dams)
Tatrai et al., 1980 (21)	Teratology and fetotoxicity	Rabbit (NZ)	133 or 266 ppm by inhalation days 7–20 gestation (24 hr/day) (dams)
Hudak and Ungvary, 1978 (22)	Teratology and fetotoxicity	Rat (CFY)	266 ppm by inhalation, days 7–14 gestation (24 hr/day) (dams)
Courtney et al., 1986 (24)	Teratology and postnatal development (lactic dehydrogenase activity)	Mouse (CD-I)	133 or 399 ppm by inhalation, days 6–13 gestation (24 hr/day) (dams)
Shigeta et al., 1981 (25)	Teratology and fetal development	Mouse (ICR)	399 ppm by inhalation, days 9–14 gestation (24 hr/day) or 399 ppm by inhalation, days 1–8 gestation (24 hr/day) (dams) or 266 ppm by inhalation, days 1–21 gestation (8 hr/day) (dams)
Litton Bionetics, 1978 (26)	Teratology	Rat (CRL:COBS CD (SD) BR)	200 or 400 ppm by inhalation, days 7–16 gestation (7 hr/day) (dams)
Nawrot and Staples, 1979 (23)	Teratology and fetotoxicity	Mouse (CD-I)	100 or 1000 ppm by inhalation, days 1–17 gestation (6 hr/day) (dams)
			100 or 400 ppm by inhalation, days 6–15 gestation (6 hr/day) (dams)
Teratology/fetotoxicity studies (gavage)			
Nawrot and Staples, 1979 (23)	Teratology and fetotoxicity	Mouse (CD-I)	0.9, 1.5, or 3.0 mg/kg/day, days 6–15 gestation or 3.0 mg/kg/day, days 12–15 gestation
Postnatal neurobehavioral studies			
Shigeta et al., 1986 (27)	Postnatal cognitive function	Rat (high avoidance or Wistar)	100 ppm by inhalation, day 13 gestation until day 48 postnatal
Kostas and Hotchin, 1981 (28)	Postnatal neurobehavioral development	Mouse (Nya: NYLAR)	16, 80, or 400 ppm in drinking water throughout gestation, lactation, and postweaning

gestation resulted in even distribution among tissues, while later administrations (days 14 or 17 of gestation) produced accumulation in fetal liver (18).

Fetal Development

Reduction of late fetal body weight and retardation of skeletal development were the most consistent fetotoxic effects demonstrated in animals. Convincing evidence for retardation of somatic development comes from a study in which rat dams of strain CR.CD were exposed in inhalation chambers to 0, 100, 500, or 2000 ppm toluene (> 99.99% pure) for 6 hr/day (beginning 80 days prior to mating, excluding day 20 of gestation) and sacrificed on day 21 of gestation (19). The mean body weights of fetuses from dams exposed to 2000 ppm toluene were significantly lower than controls (Table 3). There was no evidence of maternal toxicity in these dams (Table 4). This study used appropriate controls and adequate numbers of animals and was conducted according to Good Laboratory Practice protocols. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in this study was 500 ppm; however, it is possible that the true threshold for adverse effects detectable in a study such as this may lie between 500 ppm and the high dose (2000 ppm) that was associated with fetotoxicity.

The association between toluene exposure and fetotoxicity is also supported by effects on fetal somatic development in several other studies (20-24), which are summarized in Table 3. Effects of toluene exposure on late fetal weights and skeletal maturation were reported in rats and mice; data in rabbits are weak. Potential methodological issues limit the value of these studies. These issues include questionable exposure parameters (e.g., exposure in inhalation chambers for 24 hr/day for several consecutive days), incomplete reporting of parameters of maternal toxicity, use of individual pups rather than litters as the basis for statistical analyses, and purity of the test material.

In one of these studies, fetuses of rat dams exposed to 399 ppm toluene for 24 hr/day on days 1 to 8 of gestation had lower body weights than any other group including two control groups (22). The percentage of weight-retarded (i.e., < 3.3 g body weight) fetuses among these dams was also increased. An appropriate control group for this experimental group was not included in this study, however, and it is not clear which control group was used for statistical analyses. Additionally, 5 of the original 14 dams in this treatment group died prior to delivery (Table 4), although the remaining dams were reported to show no signs of toxicity. The fetotoxic effect observed may be time dependent: fetuses of dams exposed to the same concentration of toluene for 24 hr/day on days 9 to 14 instead of days 1 to 8 of gestation were not reported to show any indications of developmental retardation. The mechanism by which such a time-dependent effect might operate is unclear, since early embryonic exposures might be expected to produce malformations rather than developmental retardation. Further studies are required to resolve this issue.

Reductions in fetal weights at term were also demonstrated in two studies in which pregnant mice were exposed by inhalation to toluene at 133 ppm for 24 hr/day on days 6 to 13 gestation (22) or by exposure to 1.5 or 3.0 mL/kg via gavage on days 6 to 15 gestation (23). Data from these studies are presented in Table 3. [The study by Nawrot and Staples (23) has been reported in the literature only in abstract form, but additional data in Table 3 were supplied by one of the authors (R. E. Staples, personal

communication)]. A further study by Ungvary and Tatrai demonstrated an increase in the incidence of weight-retarded fetuses (i.e., < 0.9 g body weight) among dams exposed to 266 ppm toluene via inhalation chambers 3 periods of 4 hr on each day between days 6 to 15 of gestation (20). This index of developmental retardation was also increased in the fetuses of dams exposed to 133 ppm toluene in the other study where mean fetal weight was reduced (22).

The study by Nawrot and Staples demonstrated decreased fetal weights among dams exposed to 1.5 or 3.0 mL toluene/kg body weight on days 6 to 15 of gestation, while no effect on fetal weights was observed in dams exposed to 3.0 mL/kg on days 12 to 15 of gestation (23). Maternal toxicity was reported to be absent in these dams, although exposure to 3.0 mL toluene/day on days 12 to 15 of gestation in another group of pregnant animals did result in decreased weight gain among those dams. One of the authors has questioned the reported absence of maternal toxicity in this study (R. E. Staples, personal communication).

With the possible exceptions of some groups in the Nawrot and Staples study (23) and the group of rats exposed to 399 ppm toluene on days 1 to 8 of gestation in the study by Hudak and Ungvary (22), there was no evidence for a significant degree of maternal toxicity in rats or mice in any of these studies. Maternal toxicity in rabbits did result from exposure to 266 ppm toluene for 24 hr/day on days 7 to 20 of gestation (20). Indices of possible maternal toxicity were generally poorly reported in these studies, however, and the available data are summarized in Table 4.

In addition to decreased body weight, fetal skeletal development was also consistently affected. The International Research and Development Corporation (IRDC) study demonstrated a non-significant increase in incidence of skeletally-retarded fetuses (SRF) from rat dams exposed subchronically to 2000 ppm toluene for 6 hr/day (19) (Table 3). Significant increases in incidences of SRF among pregnant rats were reported from a variety of exposure scenarios (266 ppm toluene for 8 hr/day on days 1 to 21 of gestation (22) or for 24 hr/day on days 7 to 14 of gestation (21) and to 399 ppm toluene for 24 hr/day on days 1 to 8 of gestation (22)).

In mice, a significant increase was also reported in the incidence of SRF resulting from exposures to 266 ppm toluene for 12 hr/day on days 6 to 15 of gestation (20). A significant increase in the incidence of fetuses with a 13/13 rib profile from dams that had been exposed to 400 ppm toluene for 7 hr/day on days 7 to 16 of gestation was also reported (24). It is unclear whether this result is adverse, since this profile is considered normal. In conjunction with a significant increase in the incidence of fetuses with enlarged renal pelvis in the 200 ppm treatment group, the authors speculated that this finding suggested desynchronization of growth and maturation.

Teratology

There is little evidence that exposure to toluene produces teratogenic effects. A significant increase in incidence of fetuses with extra 14th ribs in dams exposed to 1000 ppm toluene for 6 hr/day on days 1 to 17 of gestation was reported by Shigetta et al. (25). A significant increase in the incidence of cleft palate in mouse fetuses from dams receiving 3 doses/day of 1.0 mL toluene/kg via gavage was also reported by Nawrot and Staples (23). A study by Litton Bionetics, Inc. for the American Petroleum Institute (26), using GLP procedures and standard

Table 3. Summary of weight and skeletal retardation in fetuses of dams exposed to toluene.

Reference	Species	Strain	Fetal exposure	No. of dams	Weight, g ^a	Weight-retarded fetuses, %	Skeletal-retarded fetuses, %
(19)	Rats	CR.CD	Control	18	3.6 ± 0.25	NR ^b	14.3
			2000 ppm (6 hr/day, 80 days before mating through lactation)	18	3.3 ± 0.22 (p < 0.01)	NR	24.4
(21)	Rats	CFY	Control	21	3.94 ± 0.02	2.8	13
			266 ppm (24 hr/day, 7-14 dg) ^c	18	3.91 ± 0.02	3.3	31 (p < 0.05)
(22)	Rats	CFY	Control (24 hr/day, 9-14 dg)	26	3.76 ± 0.02	6.9	6.5
			399 ppm (24 hr/day, 9-14 dg)	19	3.75 ± 0.03	17.3	6
			Control (8 hr/day, 1-21 dg)	10	3.81 ± 0.03	7.2	0
			266 ppm (8 hr/day, 1-21 dg)	10	3.61 ± 0.03	16.0	25 (p < 0.05)
			399 ppm (24 hr/day, 1-8 dg)	9	3.31 ± 0.08 (p < 0.05)	46.0 (p < 0.05)	17 (p < 0.05)
(26)	Rats	Crl:COBS CD (SD) BR	Control	27	3.6	NR	NR
			100 ppm (6 hr/day, 6-15 dg)	27	3.5	NR	No effect
			400 ppm (6 hr/day, 6-15 dg)	27	3.8	NR	No effect
(20)	Mice	CFLP	Control	115	NR	7	5
			133 ppm (3 × 4 hr/day, 6-15 dg)	15	NR	10	8
			266 ppm (3 × 4 hr/day, 6-15 dg)	15	NR	29	12 (p < 0.05)
			399 ppm (24 hr/day, 6-15 dg)	15	—	—	— (All dams died)
(22)	Mice	CFLP	Control	14	1.07 ± 0.01	6.5	5.0
			133 ppm (24 hr/day, 6-13 dg)	11	0.96 ± 0.01 (p < 0.01)	27.6 (p < 0.05)	1.9
(R. E. Staples, personal communication; 23)	Mice	CD-1	Control	95	0.93	NR	NR
			0.9 mL/kg (3 × 0.3 mL, 6-15 dg)	24	0.92	NR	NR
			1.5 mL/kg (3 × 0.5 mL, 6-15 dg)	26	0.87 (Significantly lower)	NR	NR
			3.0 mL/kg (3 × 1.0 mL, 6-15 dg)	25	0.79 (Significantly lower)	NR	NR
			3.0 mL/kg (3 × 1.0 mL, 12-15 dg)	NR	No effect	NR	NR
(24)	Mice	CD-1	Control	15	1.11	NR	NR
			200 ppm (7 hr/day, 7-16 dg)	16	1.11	NR	NR
			400 ppm (7 hr/day, 7-16 dg)	16	1.07	NR	NR
(20)	Rabbits	NZ	Control (24 hr/day, 7-20 dg)	60	33.0 ± 1.06 (M)	NR	40
					32.7 ± 0.86 (F)	NR	
			133 ppm (24 hr/day, 7-20 dg)	10	33.2 ± 1.88(M)	NR	54
			266 ppm (24 hr/day, 7-20 dg)	8	31.9 ± 1.75 (F)	NR	
					All fetuses died		

^aMeans ± SD.^bNR, data not reported.^cdg, days of gestation.

protocols, found no evidence of teratogenicity following maternal exposures to 100 or 400 ppm toluene by inhalation for 6 hr/day on days 6 to 15 gestation.

Postnatal Maturation

Adverse effects on postnatal maturation are associated with gestational exposures to toluene at certain levels of exposure. Data on postnatal development from the study by IRDC (19) are summarized in Table 5. Prolonged maternal exposure to 2000 ppm toluene for 6 hr/day before and during gestation clearly had

a marked effect on postnatal weight gain of rat pups up to weaning. In contrast, maternal exposures to 400 ppm for 6 hr/day on days 7 to 16 of gestation in the study by Courtney et al. (24) had no significant effect on pup body weights, although the toluene-treated pups were somewhat heavier than controls (Table 5). There is also limited evidence for retardation of postnatal physical development as assessed by appearance of developmental landmarks such as hair eruption and eye opening (27). Postnatal neurobehavioral and cognitive development has also been shown to be affected by prenatal and postnatal exposures to toluene in rats (27) and in mice (28).

Table 4. Indices of maternal toxicity in rats, mice, and rabbits.

Reference	Species	Exposure group, ppm	Maternal mortality, %	Maternal weight gain through gestation, %	Maternal liver weight, relative %
(19)	Rat	Control	0	45.1	4.5
		100	0	44.3	NR*
		500	0	42.5	NR
		2000	0	43.9	4.9
		0	0	41.2	NR
		2000	0	42.6	NR
(20)	Mouse	Control	0	NR	NR
		133	0	NR	NR
		266	0	NR	NR
		399	100	NR	NR
		Rabbit	Control	0	12.7
		133	0	9.0	3.0
(21)	Rat	266	25	5.0*	3.6*
		Control	0	68.8	4.25
(22)	Rat	266	0	65.8	4.37*
		Control ^b	0	52.4	NR
		399 ^c	9.5	41.8	NR
		Control ^d	0	46.6	NR
		266 ^e	0	44.1	NR
		399 ^f	35.7	44.0	NR
(23)	Mouse	Control	0	NR	NR
		133	0	NR	NR
		399	100	—	NR
		Control	NR	NR	NR
(24)	Mouse	0.9 mL/kg ^g	NR	NR	NR
		1.5 mL/kg ^g	NR	NR	NR
		3.0 mL/kg ^g	NR	NR	NR
		3.0 mL/kg ^g	NR	NR ^h	NR
		Control	0	12.7 ⁱ	7.69
			0	11.7 ^j	7.23 ^k
			0	10.6 ^l	6.93 ^m

*NR, data not reported.

^aExposed 24 hr/day on days 9–14 of gestation.^bExposed 8 hr/day on days 1–21 of gestation.^cExposed 24 hr/day on days 1–8 of gestation.^dDose administered by gavage on days 6–15 of gestation.^eDose administered by gavage on days 12–15 of gestation.^fReported to be significantly lower than control value, but magnitude of effect or probability value not reported and no parallel control group included in study.^gCalculated on the basis of the reported increase in body weight (grams) and the mean initial body weight of the dams.^hReported to be significantly lower than control value.ⁱp < 0.05.

Fetal and Pup Viability

Exposures to 266 ppm toluene for 24 hr/day on days 7 to 20 of gestation was associated with complete reproductive failure in rabbits (20). Of eight pregnant does, two completely resorbed their litters, four aborted their litters, and two died. Only one doe aborted in a group of ten animals exposed to 133 ppm toluene for the same period, and one of the concurrent control group of sixty pregnant does resorbed her entire litter.

Significant increases in embryonic lethality were reported to have occurred at all dose levels (0.9, 1.5, or 3.0 mg/kg/day) in the study reported in abstract by Nawrot and Staples (23). No data were presented in support of this conclusion.

These results could be considered either as developmental effects or as female reproductive effects. No other effects on female reproduction were reported in these studies.

Discussion

It is clear from the results of studies in animals that toluene is associated with developmental toxicity. Subchronic exposure to

toluene via inhalation for 6 hr/day at dose levels producing no significant maternal toxicity in a well-controlled and well-conducted study caused retardation of both fetal and postnatal development (19). Results from this study are supported by consistent effects from other, less robust studies (20–23). Associations between toluene exposures and adverse effects on postnatal development have also been suggested by a number of studies, although the evidence is limited at present (19,27,28). Some of the adverse outcomes in offspring ascribed to toluene sniffing by pregnant women, such as intrauterine growth retardation and delayed postnatal development, are similar to the prenatal and postnatal developmental retardation associated with prenatal toluene exposures in experimental animal studies. Other effects that occur in humans, such as facial and visceral malformations, have not been reported in nonhuman species. It is clear, however, that exposure to toluene may present a hazard to the developing organism.

The NOAEL from the IRDC study in rats is 500 ppm (19). Exposure of rats to 500 ppm of toluene in air for 6 hr/day is estimated to result in a total daily intake of 112.5 mg/kg/day (Table 6). Adverse effects (low fetal weights at term) were reported to

Table 5. Postnatal pup mean body weights (grams) for rats (19) and mice (24).

Postnatal day (sex)	Toluene concentration, ppm					2000 (F)
	0 (M+F)*	100 (M+F)	500 (M+F)	2000 (M+F)	2000 (M)	
Rats						
1 (M)	6.5	6.4	6.4	5.7†	6.4	5.9*
(F)	6.0	5.9	6.2	5.3†	6.1	5.5*
4 BR ^b (M)	9.0	8.9	8.9	7.8*	9.3	8.1
(F)	8.7	8.4	8.7	7.2†	8.9	7.6†
4 AR (M)	9.0	8.8	8.8	7.8†	9.3	8.1*
(F)	8.6	8.4	8.7	7.2†	8.9	7.6*
14 (M)	22.8	23.9	22.0	19.6*	23.9	19.7†
(F)	22.0	22.8	21.3	18.3†	22.9	18.2†
21 (M)	36.1	38.9	35.8	31.1†	38.9	30.8*
(F)	34.8	37.4	35.0	29.5*	37.3	28.8*
Mice						
Toluene concentration, ppm						
	0	400				
1	1.36	1.52				
21	6.53	7.15				

*Parental exposure, male (M) or female (F), parental groups that are not indicated were not exposed to toluene.

^bBR, before reduction in litter size to eight pups/litter; AR, after reduction in litter size.

**p* < 0.05.

†*p* < 0.01.

Table 6. Estimated total daily intakes for humans, mice, and rats exposed to toluene.

Species	Exposure	Duration per day, hr	Estimated absorption, %	Body weight, kg	Total daily intake, mg/kg/day
Human ^a	100 ppm (inhalation) (375 mg/m ³)	8	50	55	34
	500 ppm (inhalation) ^b (1875 mg/m ³)	6	50	55	127.5
Mouse ^c	200 ppm (inhalation) (750 mg/m ³)	7	50	0.03	157.5 ^d
	133 ppm (inhalation) (500 mg/m ³)	12	50	0.03	180
	400 ppm (inhalation) (1500 mg/m ³)	6	50	0.03	270
	400 ppm (inhalation) (1500 mg/m ³)	7	50	0.03	315 ^d
	133 ppm (inhalation) (500 mg/m ³)	24	50	0.03	360 ^d
	266 ppm (inhalation) (1000 mg/m ³)	12	50	0.03	360 ^d
	399 ppm (inhalation) (1500 mg/m ³)	24	50	0.03	1080 ^d
	0.9 mL/kg (gavage) ^e		100	0.03	780 ^d
	1.5 mL/kg (gavage)		100	0.03	1300 ^d
	3.0 mL/kg (gavage)		100	0.03	2600 ^d
Rat ^f	100 ppm (inhalation) (375 mg/m ³)	6	50	0.3	22.5
	266 ppm (inhalation) (1000 mg/m ³)	8	50	0.3	80 ^d
	500 ppm (inhalation) (1875 mg/m ³)	6	50	0.3	112.5
	266 ppm (inhalation) (1000 mg/m ³)	24	50	0.3	240 ^d
	399 ppm (inhalation) (1500 mg/m ³)	24	50	0.3	360 ^d
	2000 ppm (inhalation) (7500 mg/m ³)	6	50	0.3	450 ^d

^aHuman respiratory volume estimated to be 1250 L/hr.

^bExposure level reported to cause euphoria in humans.

^cMouse respiratory volume estimated to be 1.8 L/hr.

^dTotal daily intakes reported to cause toxicity in the fetuses, dams, or both.

^eOne milliliter of toluene = 866.9 mg.

^fRat respiratory volume estimated to be 6 L/hr.

have occurred in rats of a different strain at an total daily intake of 80 mg/kg/day (22). The questionable quality of this and other studies that provide apparent NOAELs that are lower than 112.5 mg/kg/day make it inappropriate to use such data in calculating an exposure level that would be considered acceptable for humans.

If 112.5 mg/kg/day was treated as a no-observed-effect level (NOEL) for the purposes of California's Proposition 65, a mandatory safety factor of 1000 would be applied, resulting in an acceptable daily intake level for humans of 0.1125 mg/kg/day. Using the procedures developed by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA), an uncertainty factor of 100 (a

10-fold factor for intraspecies variability × a 10-fold factor for interspecies variability) could be applied to this NOAEL, resulting in a reference dose (RfD) of 1.125 mg/kg/day in humans (29).

Table 6 compares the estimated daily absorbed doses for a 55-kg human female at the permissible exposure level of 100 ppm and from the minimum exposure expected to occur during inhalation abuse of toluene, with estimates of absorbed doses for mice and rats at the exposure regimens employed in the studies reviewed here. The human exposure level of 34 mg/kg/day estimated from the U.S. OSHA and the California OSHA per-

missible exposure levels of 100 ppm is within an order of magnitude of the exposure levels that cause adverse effects in rats and mice. It is also apparent that abuse of toluene for its euphoric effects will result in exposure levels that match or exceed those producing adverse effects in these animal models.

The authors thank Laurie Monserrat for her contributions to this work.

REFERENCES

- Kizer, K. W., Warriner, T. E., and Book, S. A. Sound science in the implementation of public policy: a case report on California's Proposition 65. *J. Am. Med. Assoc.* 260(7): 951-955 (1988).
- Streicher, H. Z., Gabow, P. A., Moss, A. H., Kono, D., and Kaehny, W. D. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann. Int. Med.* 94: 758-762 (1981).
- Suzuki, T., Kashimura, S., and Umetsu, K. Thinner abuse and aspermia. *Med. Sci. Law* 23: 199-202 (1983).
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Toluene. U.S. Public Health Service (in collaboration with U.S. Environmental Protection Agency), Atlanta, GA, 1989.
- Verschueren, K. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1977.
- U.S. International Trade Commission. Preliminary Report on U.S. Production of Selected Synthetic Organic Chemicals (Including Synthetic Plastics and Resin Materials) Preliminary Totals, 1988. S.O.C. Series C/P-89-2. USITC, Washington, DC, 1989.
- U.S. Environmental Protection Agency. 1988 SARA 313 Emergency Planning and Right-to-Know Act. Emissions/Releases as reported to California's Environmental Affairs Agency 04/10/89. EPA, Washington, DC, 1988.
- National Institute of Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to toluene. NIOSH TR04073. HSM97-211B. 108P/1973. NIOSH, Rockville, MD, 1973.
- Low, L. K., Meeks, J. R., and Mackerer, C. R. Health effects of the alkylbenzenes. I. Toluene. *Toxicol. Ind. Health* 4(1): 49-75 (1988).
- U.S. Environmental Protection Agency. National Ambient Volatile Organic Compounds (VOCs) Data Base Update. EPA-600/3-88/010(a). Atmospheric Sciences Research Laboratory, EPA, Research Triangle Park, NC, 1988.
- American College of Toxicology. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of toluene. *J. Am. Coll. Toxicol.* 6(1): 77-119 (1987).
- Benignus, V. A. Health effects of toluene: a review. *Neurotoxicology* 2: 567-588 (1981).
- U.S. Environmental Protection Agency. Health Assessment Document for Toluene. Final Report, EPA, Washington, DC, 1983.
- McDonald, J. C., Lavoie, J., Cote, R., and McDonald, A. D. Chemical exposures at work in early pregnancy and congenital defect: a case-referent study. *Br. J. Ind. Med.* 44: 527-533 (1987).
- Hersh, J. H. Toluene embryopathy: two new cases. *J. Med. Genet.* 26(5): 333-337 (1989).
- Goodwin, T. M. Toluene abuse and renal tubular acidosis. *Obstet. Gynecol.* 71: 715-718 (1988).
- Hersh, J. H., Podruch, P. E., Rogers, G., and Weisskopf, B. Toluene embryopathy. *J. Pediatr.* 106: 922-927 (1985).
- Ghantous, H., and Danielsson, B. R. G. Placental transfer and distribution of toluene, xylene and benzene, and their metabolites during gestation in mice. *Bio. Preg. Res.* 7(3): 98-105 (1986).
- International Research and Development Corporation. Two-Generation Inhalation Reproduction/Fertility Study on a Petroleum Derived Hydrocarbon with Toluene. API Medical Research Publication no. 32-32854, American Petroleum Institute, Washington, DC, 1985.
- Ungvary, G., and Tarai, E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch. Toxicol. (suppl.)* 8: 425-430 (1985).
- Tarai, E., Rodics, K., and Ungvary, G. Embryotoxic effects of simultaneously applied exposure of benzene and toluene. *Folia Morphol.* 28(3): 286-289 (1980).
- Hudak, A., and Ungvary, G. Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology* 11: 55-63 (1978).
- Nawrot, P. S., and Staples, R. E. Embryo-fetal toxicity and teratogenicity of benzene and toluene in the mouse. *Teratology* 19: 41a (1979).
- Courtney, K. D., Andrews, J. E., Springer, J., Menache, M., Williams, T., Dalley, L., and Graham, J. A. A perinatal study of toluene in CD-I mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6: 145-154 (1986).
- Shigeta, S., Aikawa, H., and Misawa, T. Effects of toluene exposure on mice fetuses. *J. Toxicol. Sci.* 6: 254-255 (1981).
- Littor Bionetics. Teratology Study in Rats. Toluene. API Medical Research Publication no. 26-60019, American Petroleum Institute, Washington, DC, 1978.
- Shigeta, S., Hiroyuki, A., Misawa, T., Momotani, T., and Suzuki, K. Learning impairment in rats following low-level toluene exposure during brain development—a comparative study of high avoidance rats and Wistar rats. *Ind. Health* 24: 203-211 (1986).
- Kostas, J., and Hotchin, J. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3: 467-469 (1981).
- U.S. Environmental Protection Agency. Reference dose (RfD) description and use in health risk assessments. In: Integrated Risk Information System, Vol. 1, Appendix A, EPA 600/8-86/329, U.S. EPA, Washington, DC, 1986.

Annexe 3

Interactions in Developmental Toxicology: A Literature Review and Terminology Proposal

B.K. NELSON

Centers of Disease Control, NIOSH, DBBS (C-24), Cincinnati, Ohio 45226

ABSTRACT Developmental toxicologists have investigated the interactive effects from concurrent exposures to a variety of chemical and physical agents, including therapeutic drugs, industrial agents, and some biological organisms or their toxins. Of approximately 160 reports of concurrent exposures reviewed in this paper, about one third report no interactive effects (including additive effects—usually referring to response—as opposed to dose-additivity); another one third report antagonistic effects, and the final third report potentiative or synergistic effects. The quality of the studies is highly variable. Frequently, only small numbers of animals were included, and very few dose levels were evaluated. Maternal toxicity was rarely discussed. Time-effect relationships were examined infrequently. In addition, these studies are also inconsistent in the use of terms to describe interactive effects, and more than 90% of the terms were not in harmony with currently accepted definitions in toxicology. Because interaction studies will continue to be important in the future, this paper proposes uniform usage of terms for additivity and interactions in developmental toxicology: *additivity* (the combined effect of two or more developmental toxicants approximates the sum of the effects of the agents administered separately); *antagonism* (the combined effect of two or more agents, one or more of which are present at doses that would be developmentally toxic if given individually, is significantly less than the sum of the effects of the agents administered separately); *potentiation* (the increased effect of a developmental toxicant by concurrent action of another agent at a dose that is not developmentally toxic); *synergism* (the combined effect of two or more developmental toxicants is significantly greater than the sum of the effects of each agent administered alone); and, *interaction* if more precise terminology does not apply. © 1994 Wiley-Liss, Inc.*

action), whether antagonistic or synergistic, are thus important factors in risk assessment. Interactions have been investigated with some degree of regularity in developmental toxicology (e.g., Wilson, '64; Fraser, '77; Skalko and Kwasigroch, '83; Skalko, '85; Hood, '90). The purpose of this paper is to review developmental toxicology research involving interactive effects, including studies of a wide range of chemical and physical agents (and to characterize the nature of the interaction). Therapeutic agents are discussed, as are occupational and environmental agents. A second purpose of this paper is to propose uniform use of terms in future reports of interaction studies in developmental toxicology. Although Black and Marks ('86) described inconsistent use of terminology in developmental toxicology studies, they did not include a discussion of interaction terminology.

A number of potential interactive factors are relevant to developmental toxicology. This paper discusses, in mammalian species, *in vivo* exposures to two or more chemical, physical, or therapeutic agents. Typically, these exposures occur concurrently, or at least within pharmacologically relevant periods of time. Although interesting and relevant to developmental toxicology, this paper does not include other interactions, such as chemical agents with genotype (e.g., Nolen, '69; Forsthöfel and Williams, '75; Lary et al., '82; Seller et al., '83; Hassoun et al., '84; Spielberg, '84; Trasler et al., '84; Schardein et al., '85), prenatal administration of a chemical affecting subsequent susceptibility to toxicity (e.g., Bus and Gibson, '75; Rustia and Shubik, '79; Vos, '79; Anderson and Priest, '80; Chandra et al., '83; Dorner et al., '83; Tabacova et al., '83; Schmidt, '84), including carcinogenicity (e.g., Nomura, '73; Shabad et al., '73; Mandybur et al., '78), as these interactions are separated by significant passage of time from one exposure to the other. Nor does it discuss interaction studies related to injection vehicles or sites (e.g., Muther et al., '77) or maternal stress (Barlow et al., '75; Chernoff et al., '87) or studies conducted *in vitro* (e.g.,

Men and women are ordinarily exposed concurrently to several chemical and physical agents in the workplace and general environment, and to numerous drugs and biologic agents. Interactive effects (used typically in this paper in the generic sense, implying any inter-

Received May 4, 1993; accepted September 29, 1993.

Address reprint requests to B.K. Nelson, CDC, NIOSH, DBBS (C-24), 4676 Columbia Parkway, Cincinnati, OH 45226.

chick embryo; Landauer and Clark, '62, '64), including embryo culture (Juchau et al., '85; Kwasigroch and Skalko, '85).

As discussed by Skalko and Kwasigroch ('85), interactions can be either pharmacokinetic (altering the absorption, biotransformation, distribution, or disposition of chemicals) or pharmacodynamic (altering the association of agents with receptors) (c.f., Nies, '90). Although a discussion of mechanisms of interaction is beyond the scope of this paper, several potential mechanisms have been described for carcinogenesis (Rideout and Chou, '91) that may also underlie developmental toxicity interactions. Briefly, these mechanisms include the following: (1) agent A binds to an effector, thus altering the ability of agent B to reach the target tissue; (2) agent A binds to an effector, thus altering the activity of agent B after it reaches the target tissue; (3) agents A and B each bind to separate targets, causing effects that affect one another; (4) agents A and B bind to the same macromolecular or membrane target; and (5) agents A and B combine with one another, forming a third agent with significantly altered effects.

Interactions (implying some effect of one agent on the toxicity of the other, hence something other than additivity) can be of three basic types: synergistic, potentiative, or antagonistic. The fundamental definitions provided by Klaassen ('90) and Klaassen and Eaton ('91) appear to be fairly well accepted in toxicology (U.N., '82; Reif, '84). According to these definitions, an additive effect is when the combined effect of two agents is equal to the sum of the effects of each agent given alone (e.g., $2 + 3 = 5$; consequently, not any interaction). A synergistic effect is when the combined effect of the two agents is significantly greater than the effects of each agent given alone (e.g., $2 + 3 = 20$). Potentiation occurs when one agent does not have a toxic effect on a certain organ, but when administered with another agent, it makes the latter much more toxic (e.g., $0 + 2 = 10$). Antagonism is when two agents administered together produce less than the sum of the agents given separately (e.g., $2 + 3 = 1$).

On the surface, these definitions appear to be relatively straightforward. However, there has not been uniform agreement in the use of these terms, even in carcinogenesis—where most of the research has been conducted, whether looking at it from the etiological (e.g., Künstler and Klein, '88; Goldstein et al., '90) or from the treatment (e.g., Chou and Rideout, '91) point of view. Rideout and Chou ('91) indicated that one carcinogenesis review alone included seven different definitions of the term synergism. Much of the problem owes to the difficulty of interpreting the effects of single doses when dose-response functions are not known. For example, two agents with similar actions, each producing an effect that reaches 75% of the maximal response at the selected doses, are given concurrently. Since the combined effect cannot exceed 100%, the interaction of the two doses will be 50% less than the sum

of the effects of each dose alone, and consequently be defined as antagonistic. Studying doses at or near the ceiling of effect may lead to inaccurate predictions of the interactive effects at lower doses. Caution is therefore required when extrapolating from studies using single or a limited range of doses. What is needed to determine the nature of an interaction is factorial designs, using a wide spread of dosages to characterize the dose-response curves.

Interactions present complex issues. Definitions ultimately depend on the dose scale used (doses producing additivity on a linear scale will not be additive on a log scale), the relative slopes of the dose-response curves (it is unlikely that the same type of interaction would be observed at all dose levels), and other issues such as competing risks, relationships among multiple outcomes, and statistical power. Furthermore, definitions depend on the focus: dose interactions or effect interactions. For an example of the differences between these two approaches, let us consider the data of Weber et al. ('85). These investigators administered 12, 17, or 22 µg/kg TCDD and 300, 600, or 900 µg/kg TCDF to groups of approximately 10 C57BL/6N mice on gestation day 10. Combinations included 12 + 300 and 12 + 600 µg/kg TCDD + TCDF, respectively. Using the dose interaction model, Weber et al. reported that the data for cleft palate production showed an excellent fit to the probit model, with both compounds exhibiting very steep dose-response curves. Probit analysis also indicated that the relative potency of TCDD compared to TCDF was 30.5 for the induction of cleft palate. They concluded, based on the dose interaction model, that these polychlorinated aromatic hydrocarbons produced additive effects. That is, the effects observed in the combination exposure condition were approximately the sum of those observed with the additive equivalent doses of chemicals. In contrast, using the effect interaction described in this paper, the conclusion is that synergistic effects were observed. That is, the effects observed in the combination exposure conditions were 150% to 300% of the sum of the effects of the chemicals administered separately. For further discussion of the statistical approaches to analysis of interactions, see reviews by the Environmental Protection Agency (EPA, '87) and by Berenbaum ('89).

A further problem arises in quantifying and statistically determining the nature of a combined response. A statistical definition of synergism requires not only that the combined effect of two agents be significantly greater than the effect of each agent given alone, but also that the slope of the combined dose-effect curve is changed (as suggested by Fraser, '77). Chou ('91) reviewed the literature on synergism in drug therapy, and compared various quantitative approaches to defining synergism in therapeutics. He indicated that some approaches are not applicable (i.e., simple arithmetic addition model, therapeutic synergy model, fraction product model, and a classic isobologram model

TABLE 1. Terms used for literature search on interactions in developmental toxicology

Developmental toxicology	Interaction
Developmental neurotoxicology	Enhancement
Teratology	Additive
Behavioral teratology	Potentiation
Reproductive toxicology	Synergistic
Prenatal	Antagonism
Postnatal	Agonist
Gestational	Increase
Birth defects	Reduction
Anomalies	Prevention
Congenital	Mitigation
Intrauterine	Amelioration
In utero	Alluviation
Embryonic	Modulation
Fetal	Concurrent
Organogenesis	
Parental	
Placental	
Transplacental	

[see Chou, '91, for details on the nature of these models], and recommended a model based on the median-effect principle because it takes into account both the relative potency and the shape of the dose-effect curves.

The present paper reviews the concepts applied to interactions, categorizes the developmental toxicology interaction studies that have been conducted, and uses the lack of consistency in descriptive terms among those studies as a justification for proposing uniform terminology in future publications. Table 1 lists the key words used in the literature search that formed the basis of this review. In addition to an electronic search, previous issues of *Teratology* were examined for reports of interaction studies. Further, references cited in the publications from these two strategies were sought. Although our literature search sought completeness, undoubtedly several studies were missed, particularly those not published in the English language; apologies are due the authors whose studies were omitted.

Table 2 presents the key characteristics of the majority of studies reported in the literature dealing with interactions in developmental toxicology, as described above. For some of these studies, the agents were investigated because of hypothesized mechanisms of action. For others, the agents are administered concurrently in therapy, and there was concern about adverse effects of the combined exposures during pregnancy. Other agents were tested because they are found together in an occupational or other environment. Others were studied by the investigators because of hypothesized interactive effects.

Table 2 summarizes (moving across the table) the agents investigated, doses and routes of administration of test agents, duration between doses (Dose time), day(s) of gestation (GD), test species/strain, number of animals per group, percent of fetuses affected (generally both resorptions and malformations; in some cases

only one effect was reported), nature of the interaction effect (including the percentage of response additivity, the term reported by the authors, and the term that would be proposed in this paper, such as synergism, additivity, antagonism), and the reference. Clearly, a wide range in the quality of the studies can be observed. An attempt to critique each study as to quality and completeness is not included so that readers can form their own opinions of the studies. It is clear that the number of subjects per group should be large enough to detect statistical differences from one another (i.e., sufficient statistical power). Also there must be a sufficient number of doses to make reasonable estimates as to the dose-effect curves observed. Methods of statistical analysis also are important, but so few studies included statistical analyses to detect interactions that statistical methods are not included in Table 2. Also, maternal toxicity is an important consideration but was frequently not discussed in the papers; hence it is not reported in Table 2. For ease in locating agents which have been evaluated for interactive effects, Table 2 lists the agents alphabetically. Since there are, obviously, at least two ways any interaction study could be reported (i.e., Caffeine × Mitomycin C or Mitomycin C × Caffeine), Table 3 alphabetically cross-references all of the agents reported in Table 2.

Inspection of Table 2 reveals that a variety of effects have been reported. Of the approximately 160 studies cited, about 35% report a predominance of antagonistic effects, 30% reveal no interactive effects (including additive effects), and 25% report a predominance of synergistic effects; only rarely were potentiative effects reported. Such classification should not be taken as clear cut or definitive, however, because some studies report one type of effect in a certain outcome (e.g., resorptions) and a different effect in another outcome (e.g., malformations). Frequently one type of interaction was noted at some doses, but another type of interaction was noted at other doses (see examples below). Subjective evaluation of the table suggests that low doses of combinations often produced additive effects, but higher doses produced either antagonistic or synergistic effects. Since both malformations and resorptions were reported (rarely being 0 incidence), potentiation was rare ($\leq 1\%$ of doses), and are not included in the summary statistics.

The approximately 160 studies summarized in Table 2 reported more than 600 combined dose levels of test agents. Figure 1 shows that approximately 44% of the doses produced less than additive effects (for purposes of this discussion, additive is defined as $100 \pm 20\%$ of the combined results of the single-agent effects; a better approach would have involved use of a measure of variability (e.g. standard deviation or standard error of the mean) for each study, but this information was often not reported in the papers, and the effort to provide that information in this review was prohibitive), and 36% of the doses produced effects greater than ad-

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology

Agents Investigated	Doses	Dose time	cp ¹	Species/strain	N/ Group	% Effect ²	Effect ³ & Rept Calc	Reference
Acetazolamide Amiloride combination	450 mg/kg, ip 0.02 mg/kg, lu in 450 + 0.02 mg/kg	same ⁷	9	M-mutants	- 5 13	33+ 31 - 16+ 20	56% red ant	Storch & Layton, '73
Acetazolamide	100 mg/kg, po 250 mg/kg 375 mg/kg 500 mg/kg 1.03 mg/kg, ip 2.57 mg/kg 3.86 mg/kg 5.15 mg/kg 7.72 mg/kg	same ⁷	9 + 10	C57BL/6J mice	11 13 11 14 11 11 12 12 3	8 + 12 7 + 26 12+ 79 23+ 79 3 + 0 1 + 1 9 + 10 19+ 71 82+100		Kuczuk & Scott, '84
Cadmium Sulfate combinations	1.03 mg/kg, ip 2.57 mg/kg 3.86 mg/kg 5.15 mg/kg 7.72 mg/kg 100 + 1.03 mg/kg 250 + 1.03 mg/kg 100 + 2.57 mg/kg		9		11 11 12 11 11 10	10+ 32 27+ 72 9 + 68	187% pot syn 275% pot syn 441% pot syn	
Acetazolamide Cadmium Sulfate combinations	500 mg/kg, po 750 mg/kg 1000 mg/kg 3 x 1.03 mg/kg, ip 3 x 2.57 mg/kg 3 x 5.15 mg/kg 5.15 mg/kg 7.72 mg/kg 500 + 3x1.03 mg/kg 750 + 3x1.03 mg/kg 1000+ 3x1.03 mg/kg 1000+ 3x2.57 mg/kg 1000+ 3x5.15 mg/kg 1000 + 5.15 mg/kg		9 + 9	BWV mice	8 10 12 10 13 8 11 9 8 11 10 12 5 6	7 + 2 4 + 5 13+ 24 9 + 0 43+ 6 52+ 11 7 + 1 62+ 0 5 + 33 16+ 43 25+ 27 57+ 62 94+100 39+ 32	211% pot syn 328% pot syn 113% pot add 162% pot syn 194% pot syn 156% pot syn	
Acetazolamide Caffeine combination	350 mg/kg, po 75 mg/kg, ip 350 + 75 mg/kg	same	10 + 11	Wistar rat	77 77 77	9 + 21 8 + 0 18+ 56	200% pot syn	Ritter et al., '82
Agents Investigated	Doses	Dose time	cp ¹	Species/strain	N/ Group	% Effect ²	Effect ³ & Rept Calc	Reference
Acetazolamide Caffeine combinations	1000 mg/kg, sc 200 mg/kg, sc 50 mg/kg 1000 + 50 mg/kg 200 + 50 mg/kg	same	9	C57BL/ 6J BX mice	10 10 10 10 10	47 9 8 61 27	147% pot syn 159% pot syn	Beck & Urbano, '91
Acetazolamide Phenylephrine Phenoxybenz- amine Prazocin combinations	350 mg/kg, po 7.5 mg/kg, sc 10 mg/kg 12.5 mg/kg 15 mg/kg 15 mg/kg, sc ⁸ 5 mg/kg, po 350 + 7.5 mg/kg 350 + 10 mg/kg 350 + 15 mg/kg 350 + 12.5 mg/kg 350 + 12.5 + 15 350 + 12.5 + 5 350 + 15 mg/kg 350 + 5 mg/kg	-15 min -45 to -75 min	10 + 11	Wistar rats	14 7 7 7 7 - - 8 8 15 14 11 14 17 25	20 0 0 0 0 - - 31 34 54 49 6 4 9 8		Ugen & Scott, '86
Acetazolamide Serotonin Ergotamine Nicotine Clamping of Uterus combinations	350 mg/kg, po 10 mg/kg, sc 10 ⁸ mg/kg, po 5 mg/kg, sc Clamped horn Unclamped horn 350 + 10 mg/kg 350 + 10 ⁸ mg/kg 350 + 5 mg/kg 350 mg/kg + Clamp Clamped horn Unclamped horn	same	10 + 11	Wistar rats	12 6 5 5 4 4 4 13 11 9	6 + 22 1 + 0 8 + 0 7 + 0 7 + 0 0 + 0 14+ 52 35+ 68 16+ 50	236% pot syn 309% pot syn 227% pot syn	Ugen & Scott, '85

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Acetazolamide (Sodium) Zinc Deficiency combinations	850 mg/kg, po	same	10	CBA mice	5	-			Hackman & Burley, '83
	0 in diet				5	95			
	4.5 µg/g diet				5	63			
	9 µg/g diet				5	52			
	100 µg/g diet				7	54			
	1000 µg/g diet				5	44			
	850 + 0				2	100			
	850 + 4.5				5	87			
	850 + 9				8	80			
	850 + 100				7	52			
	850 + 1000				8	53			
Acetazolamide (Sodium) Zinc Deficiency combinations	850 mg/kg, po		10	SWV mice	8	-			
	0 in diet				8	100			
	4.5 µg/g diet				5	42			
	9 µg/g diet				5	0			
	100 µg/g diet				7	0			
	1000 µg/g diet				4	8			
	850 + 0				8	71			
	850 + 4.5				5	47			
	850 + 9				7	6			
	850 + 100				7	11			
	850 + 1000				7	8			
Actinomycin D Caffeine combination	0.2 mg/kg, ip 150 mg/kg, ip 0.2 + 150 mg/kg	same	10	Wistar rat	77 147 107	12 + 8 13 + 7 46 + 8			Ritter et al., '62

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Actinomycin D Progesterone + Estrone DNA RNA combinations	0.2 mg/kg, ip	pre-treat 2,4,6, 8, or 10 days	4	Hamsters	4	61 + 17			Elie & DiPaolo, '70
	0.4 mg/kg, ip				3	100 + 0			
	2 mg/100 g, im				3	14 + 10			
	0.5 µg/100g, im				-	-			
	2 mg/kg, ip				3	8 + 0			
	200 mg/kg, ip				-	-			
	200 mg/kg, ip				3	3 + 0			
	200 mg/kg, ip				2	32 + 21			
	0.2 + 2 mg + 0.5µg				2	29 + 0			
	0.4 + 2mg + 0.5µg				3	76 + 0			
Actinomycin D combinations	0.2 + 2 mg/kg				5	7 + 0			
	0.2 + 200 mg/kg				5	18 + 0			
	0.2 + 200 µg/kg				died	-			
	0.2 + 200 mg/kg				3	100 + 0			
	0.2 + 200 µg/kg				3	70 + 31			
	0.4 + 2 mg/kg				died	-			
	0.4 + 200 mg/kg				2	21 + 40			
	0.4 + 200 µg/kg				3	22 + 0			
	0.2 + 2 mg/kg				3	50 + 0			
	0.2 + 200 mg/kg				5	8 + 0			
Actinomycin D	0.2 + 200 µg/kg				5	11 + 0			
	0.4 + 2 mg/kg				2	100 + 0			
	0.4 + 200 mg/kg				3	44 + 0			
	0.4 + 200 µg/kg				2	96 + 0			
	0.4 + 200 mg/kg				-	-			
	0.4 + 200 µg/kg				-	-			

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³ Rept Calc	Reference
6-Aminonicotinamide Niacin combinations	26.1 mg/kg, ip low (control) high - 1 hr - 4 hr - 12 hr - 1 day - 3 days - 1 week - 2 weeks - 1 month 19.73 mg/kg, ip low (control) high - 1 hr - 4 hr - 12 hr - 1 day - 3 days - 1 week - 2 weeks - 1 month	over-lap	13 .5	CD7BL/6J mice A/J mice	51 16 16 18 24 26 26 23 22 47 18 24 18 29 21 17 18 45	52 26 34 26 23 24 27 23 22 68 55 53 47 42 42 45 60 64	50% red ant 65% red ant 50% red ant 44% red ant 46% red ant 52% red ant 44% red ant 42% red ant 81% red ant 78% red ant 69% red ant 62% red ant 62% red ant 66% red ant 88% red ant 94% red ant	Pollard & Fraser, '73
2-Amino-1,3,4-thiadiazole Nicotinamide combinations	100 mg/kg, ip 50 mg/kg 25 mg/kg 10 mg/kg 5 mg/kg 50 mg/kg, ip 100 mg/kg 100 + 50 mg/kg 100 mg/kg 100 + 50 mg/kg	same?	11	Wistar rats	24 5 6 6 6 4 8 7 24 9 8 6 8 6 10 6	38+ 95 10+ 29 1+ 20 3+ 3 5+ 4 4+ 2 100+ 0 10+ 5 38+ 95 7+ 0 10+ 98 16+ 12 22+ 99 10+ 8 5+ 9 3+ 7	15% red ant 14% red ant 26% red ant 15% red ant 63% - ant	Bessudooin, '73

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³ Rept Calc	Reference
2-Amino-1,3,4-thiadiazole + combined; Nicotinamide NAD L-tryptophan Quinolinic Acid L-kynurenone Sulfate Nicotinic Acid L-tryptophan	100 mg/kg, ip 50 mg/kg 50 mg/kg 100 mg/kg 200 mg/kg 100 mg/kg 100 mg/kg 10 mg/kg 25 mg/kg 50 mg/kg 100 mg/kg	same?	11	Wistar rats	24 9 11 9 11 11 10 8 10 10 9	38+ 95 7+ 0 6+ 0 8+ 4 14+ 16 12+ 3 4+ 0 18+ 41 8+ 19 11+ 5 7+ 0	5% prt ant 5% prt ant 9% prt ant 21% prt ant 11% prt ant 3% prt ant 3% prt ant 44% prt ant 20% prt ant 12% prt ant 5% prt ant	Bessudooin, '76
Arsenate (Sodium) BAL combination	40 mg/kg, ip 50 mg/kg, sc 40 + 50 mg/kg	-4 hr same +4 hr	8	SD/S/ICR mice	16 15 15 15 15	29+ 34 9+ 0 19+ 17 16+ 10 27+ 9	39% all ant 26% all ant 39% all ant	Hood & Pike, '72
Arsenate (Sodium) BAL combinations Arsenate combinations	12 mg/kg, ip 30 mg/kg, sc 12 + 30 mg/kg 12 + 30 mg/kg 12 + 30 mg/kg 12 mg/kg 12 + 30 mg/kg 12 + 30 mg/kg 12 + 30 mg/kg	-8-4hr same +4-8hr -8-4hr same +4-8hr	9 - 21 21 29 24 21 21 23	CD-1 mice	33 18+ 27 28+ 14 38+ 15 87 71 29 81	54% prt ant 51% prt ant 64% ?prt ant 82% - ? 33% prt ant 93% - -	Hood & Vedel-Macander, '84	

(continued)

INTERACTIONS IN DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY 39

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	cp ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Arsenic Hyperthermia	10 mg/kg, ip 50, 55, 60 min. water incubator @ 40°C		8	Hamster	18 20	5 + 2 7 + 6			Ferm & Kilham, '77
Arsenic + Hyperthermia	Combination	1,2,3 hr	8		31	12 + 39	285%	syn syn	
Arsenic + Hyperthermia	0.321 M osmotic pump +50 min. water incubat. @ 30°C 0.462 M osmotic pump +50 min. water incubat. @ 39°C	?	8 6 6 7		10 13 10 17	6 + 4 5 + 18 9 + 8 17 + 39	230% add syn	329% add syn	Hanlon & Ferm, '86
Aspirin	125 mg/kg, po 250 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg 1000 mg/m ³ , dur- 2000 mg/m ³ , duration? 3600 mg/m ³		11	CFY rats	18 16 20 13	6 + 5 11 + 9 9 + 28 68 + 100			Ungvary et al., '83
Toluene	1000 mg/m ³ , dur- 2000 mg/m ³ , duration? 3600 mg/m ³	days 9-12?			20	7 + 3			
Glycine combinations	2500 mg/kg, po 5000 mg/kg, po 250 + 1000 250 + 2000 250 + 3600 250 + 3600 + 2500 250 + 3600 + 5000	-2 hr			19 14 16 19 18	9 + 13 11 + 26 13 + 37 8 + 19 8 + 11	nd nd 167% 100% 63%	pot ? pot ? pot syn red add red ant	Roux et al., '79
AY 99440 Hypercholesterolemia diet combination	50 mg/kg/day, po -3 weeks, throughout gestation	same	2, 3, 4	Wistar rats	10 7 6	88 + 100 21 + 12 30 + 52		37% red ant	

Agents Investigated	Doses	Dose time	cp ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
5-Azacytidine	0.2 mg/kg, ip 0.4 0.45 0.5 0.6 0.7 0.8 1.0		13	Jcl Wistar rats	7 7 7 15 12 7 7 12	7 + 0 7 + 0 7 + 44 6 + 57 8 + 98 7 + 100 7 + 100 7 + 100			Kurishita & Ichiba, '87
Caffeine combinations	528 µg/rat, sc osmotic pump 0.5 + 528 0.5 + 528 0.6 + 132 0.6 + 264 0.6 + 528 0.6 + 528 1.0 + 132 1.0 + 264 1.0 + 528 1.0 + 528	24 hours 0-24 24-48 0-24 0-24 0-24 0-24 0-24 0-24 0-24 24-48			15 15 15 14 15 15 15 15 15 16 15	14 + 3 8 + 21 6 + 80 13 + 54 20 + 31 5 + 94 10 + 68 21 + 48 11 + 100	246 466 756 636 446 936 736 596 966	red ant red ant red ant red ant red ant red ant red ant red ant red ant	

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
5-Azacytidine-Cobalt Chloride-Cinnam-aldehyde combinations	0.6 mg/kg		13	BALB/c mice	15	7 + 94		Kurishita & Ihara, '90
	10 mg/kg, sc				13	7 + 0		
	100 ^a mg/kg, sc				13	8 + 0		
	0.6 + 2.5 mg/kg	same			15	6 + 41	47%	
	0.6 + 5 mg/kg	same			13	6 + 21	27%	
	0.6 + 10 mg/kg	same			15	5 + 7	11%	
	0.6 + 10 mg/kg	-24 hr			15	5 + 95	93%	
	0.6 + 10 mg/kg	-6 hr			15	6 + 95	94%	
	0.6 + 10 mg/kg	-3 hr			14	6 + 55	56%	
	0.6 + 10 mg/kg	-1 hr			15	6 + 11	16%	
	0.6 + 10 mg/kg	1 hr			13	6 + 49	51%	
	0.6 + 10 mg/kg	3 hr			15	8 + 98	99%	
	0.6 + 50 ^a mg/kg	same			15	13 + 90	95%	
	0.6 + 75 ^a mg/kg	same			15	29 + 70	98%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	same			15	40 + 50	83%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	-6 hr			13	6 + 91	89%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	-3 hr			15	3 + 75	72%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	-1 hr			15	4 + 51	50%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	1 hr			15	18 + 49	80%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	3 hr			15	31 + 61	84%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	6 hr			14	18 + 63	74%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	12 hr			15	6 + 77	78%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	24 hr			15	6 + 80	79%	
	0.6 + 100 ^a mg/kg	30 hr			14	5 + 94	91%	
5-Azacytidine-X-Irradiation combination	2 mg/kg, ip		11	ICR mice	21	11 + 0		Schmahl, '79
	200 rad				33	8 + 14		
	2 mg/kg + 200 rad	-2 hr			26	8 + 13	70%	
		+2 hr			30	8 + 14	67%	
Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Benzene	1783 mg/m ³ 4 hr/day, 6 days/week for 6 months	same	4 or 6	white rats	9	16		Vorovaya, '75, '76
	170 mg/m ³ 4 hr/day 6 days/ week for 4 months	same	5-21		8	18		
Dichloro-ethane combinations	57 mg/m ³ 4 hr/day, 6 days/week for 6 months				7	50	89% inc add	
	15 mg/m ³ 4 hr/day, 6 days/week for 4 months							
	1210 + 30 mg/m ³ 4 hr/day, 6 days/ week for 6 months							
	310 + 11 mg/m ³ 4 hr/day, 6 days/ week for 4 months							
5-Bromo-deoxyuridine-Caffeine combinations	300 mg/kg		10	mice	?	8		Skaliko & Kwasigroch '83
	200 mg/kg					3		
	300 + 200 mg/kg	3 hr				65	99%	
	300 + 200 mg/kg	1 hr				44	40%	
	300 + 200 mg/kg	same				28	28%	
	300 + 200 mg/kg	-1 hr				27	24%	
	300 + 200 mg/kg	-3 hr				32	29%	
5-Bromo-deoxyuridine-Hydromyurea combinations	500 mg/kg		10	ICR mice	13?	7 + 67		Skaliko et al., '78
	2000 mg/kg				16?	48 + 99		
	100 mg/kg, ip				10?	3 + 4		
	250 mg/kg				11?	8 + 0		
	500 mg/kg				10?	30 + 8		
	750 mg/kg				11?	68 + 43		
	500 + 250 mg/kg	same			12?	15 + 21	44%	
	500 + 250 mg/kg	-1 hr			12?	10 + 10	24%	
	500 + 250 mg/kg	-3 hr			12?	8 + 85	113%	
	2000 + 250 mg/kg	-3 hr			11?	98 + 100	128%	
	2000 + 250 mg/kg	-5 hr			12?	100 + -	-	
	2000 + 250 mg/kg	-7 hr			12?	55 + 100	100%	

'continued'

INTERACTIONS IN DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY

-41

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	cd ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Cadmium Chloride Zinc Deficiency combinations	-	same	8	ICR mice	16	96+100			Sato et al., '85
	0.5 ppm diet (days 5-16)				9	100 --			
	0.5 ppm diet (days 1-18)				14	3 + 2			
	10 ppm diet (1-18)				14	3 + 0			
	50 ppm (control) diet (days 1-18)				15	22+ 19	164%	pot sys	
	10 ppm+2 mg/kg, ip 50 ppm+2 mg/kg, ip				13	8 + 12	-		
Cadmium Sulfate Bismuth Nitrate combinations	2.5 mg/kg, ip	pre-treatment with Si for 3 days	(-4,	ICR mice	11	33, 37			Markee & Hayashi, '89
	5.0 mg/kg, ip		5,		5	62, 83			
	7.9 mg/kg, ac for 3 days		6)		10	0, 0			
	2.5 mg/kg + 7.9 mg/kg x 3 days		7		11	11, 25	52%	ane ant	
	5.0 mg/kg + 7.9 mg/kg x 3 days				5	34, 61	66%	ane ant	
Cadmium Sulfate Mercuric Acetate combinations	6 μ mol/kg, ip	-17 to 26 days	9	C57BL/6J mice	8	19+ 68			Layton & Ferm, '80
	12 μ mol/kg		-		-	-			
	6 μ mol/kg, ip				8	-			
	12 μ mol/kg				10	-			
	12 + 6 μ mol/kg		-3		7	8 + 8	18%	red ant	
	12 + 6 μ mol/kg				18	14+ 10	28%	red ant	
Caffeine Adrenalectomy combination	175 mg/kg, ip (day 6)	-- both	11	AKR mice	14	31+ 33			Moriguchi & Scott, '86
			+		14	16 + 3			
			12		15	24 + 7	37%	red ant	

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/group	% Affect ²	Effect ³	% Rupt Calc	Reference
Caffeine β-Naphtho- flavone combinations	175 mg/kg, ip 20 mg/kg, ip 80 mg/kg, ip 175 + 20 mg/kg 175 + 40 mg/kg	days + 10	11 12	CS7BL/6J mice AKR/J mice	20 11 13 13 13 13 13 10 16 11	33 + 23 4 + 3 12 + 1 40 + 23 22 + 7 31 + 32 17 + 4 13 + 5 43 + 30 32 + 29	100% - add 42% red ant		York et al., '85
Caffeine β-Naphtho- flavone combinations	20 mg/kg, ip 80 mg/kg, ip 175 + 20 mg/kg 175 + 80 mg/kg								
Caffeine Propanolol combinations	200 mg/kg, ip 2.5 mg/kg, iv 5 mg/kg 10 mg/kg 200 + 2.5 mg/kg 200 + 5 mg/kg 200 + 10 mg/kg	same	12	ICR-SLC mice	16 - - 14 16 14 14	42 + 37 - - 18 + 0 22 + 25 17 + 17 18 + 20			Fujii & Michimura, '74
Caffeine Propanolol Timolol combinations	200 mg/kg, ip 225 mg/kg 5 mg/kg, iv 5 + mg/kg, iv 200 + 5 mg/kg 200 + 5 mg/kg 200 + 5 mg/kg 200 + 5 mg/kg 225 + 5 mg/kg 225 + 5 mg/kg	same -5 min -15min -30min -1 hr -30min -30min	12	ICR-JCL mice	20 21 - - 21 20 18 20 20 21 21	9 + 21 13 + 38 - - 10 + 18 9 + 17 5 + 11 9 + 7 8 + 10 9 + 15 10 + 10	93% red ant 67% red ant 53% red ant 53% red ant 60% red ant 47% red ant 39% red ant		Fujii, '76
<hr/>									
Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/group	% Affect ²	Effect ³	% Rupt Calc	Reference
Caffeine X-irradiation	12.5 mg/kg, sc 25 mg/kg 50 mg/kg 100 rads 150 rads		11	Jcl-ICR mice	- - 15 16 17 21 20 19	0 5 66 0 7 15			Fujii & Nakateuka, '83
Mitomycin C N-Methyl-N'- nitro-N'- nitroso- guanidine Thio-TEPA Cyclophosphamid chlorambucil combinations	5 mg/kg, ip 15 mg/kg, ip 7 mg/kg, ip 50 mg/kg + 100 rads 50 mg/kg + 150 rads 12.5 + 3 mg/kg 25 + 3 mg/kg 50 + 3 mg/kg 12.5 + 4 mg/kg 25 + 4 mg/kg 50 + 40 mg/kg 50 + 5 mg/kg 50 + 15 mg/kg 50 + 7 mg/kg				18 19 - 18 17 19 21 21 20 20 6 21 11 18 20 19 7	41 51 31 6 74 4 27 61 36 56 95 47 10 8 19 40 48 70	83% - add 112% - add - inc - - inc - 514% inc syn 800% inc syn 1357% inc syn 671% inc syn 143% inc syn 114% red add 127% inc add 98% inc add 94% inc add 226% inc syn		
Carbon disulfide Hydrogen disulfide combinations	100 ppm, 6 hr/day 200 ppm 400 ppm 800 ppm 50 ppm, 6hr/day 100 ppm 150 ppm 400 + 100 ppm 800 + 100 ppm	same?	6- 20	Sprague-Dawley rats	17 17 22 22 8 8 9 22 20	5.47g 5.29 5.02 4.23 5.53 5.35 5.35 4.64 4.06			Gallien-fait et al., '89

(continued)

INTERACTIONS IN DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY

43

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Chlor-cyclazine Norchlor-cyclazine Na ₄ EDTA Na ₂ -EGTA Ca ₂ -EDTA combinations (same order)	60C µg/kg, po 60N µg/kg, po 20 µg/kg, po 20 µg/kg, po 20 µg/kg, po 60C + 20 µg/kg 60N + 20 µg/kg 60N + 20 µg/kg 60N + 20 µg/kg	same - 15	12 - 15	Sprague-Dawley rats	67 67 67 47 57 77 97 87 67	20 + 0 20 + 5 27 + 0 11 + 0 19 + 0 36 + 7 39 + 32 39 + 18 36 + 2	916 enh add 1378 enh syn 1580 enh syn 864 - add	Wilk et al., '78
Chlor-cyclazine SKF 525A Fasting Norchlor-cyclazine combinations	60 mg/kg, po 60+ mg/kg, sc 120 mg/kg 72 hr fast 25 mg/kg, po 60 mg/kg 60 + 60+ mg/kg 60+ 60+, 120 mg/kg 60 mg/kg + fasting 60+ + 25 mg/kg 60+ + 60 mg/kg	- 12 hr -1, 6, 12 hr -1, 6hr same? -1, 6, 12 hr	12 - 15	Sprague-Dawley rats	9 4 2 4 7 8 9 5 7 8	84 0 0 0 18 89 37 22 94 50 100	446 red ant 268 red ant 1128 - add 2788 inc syn 1128 - add	Ponner et al., '67

Agents investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Chlordiazepoxide (C) Amitriptyline (A) combinations	280 mg/kg, ip 750 mg/kg 1410 mg/kg 2410 mg/kg 2765 mg/kg 3100 mg/kg 60 mg/kg, ip 70 mg/kg 80 mg/kg 90 mg/kg 100 mg/kg C/A doses 7/17 10/28 13/33 17/42 20/50 23/58 27/67 30/75 33/83	same	8	Lak: LVB hamsters	21 20 24 25 24 22 20 26 28 25 20 26 28 28 28 23 27 15 10 5	3 5 9 33 41 58 6 8 21 38 45 0 0 8 21 31 46 67 87 92	reported increased effects, but can't calculate percentage differences because of ratios of dosages	Guram et al., '82
Chlordiazepoxide Amitriptyline combination	28.5 mg/kg, ip 70.3 mg/kg, ip 28.5 + 70.3 mg/kg	same	7	Lak:LVB hamsters	8 9 13	1/5 11/8 42/39	350t pot syn 300t pot syn	Beyer et al., '84

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agent Investigated	Doses	Dose time	cp ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Chloridine or pyrimethamine Inos. 'n DMSO Pentoxyli Ethonium Magnesium Sulfate Puromycin Actinomycin D combination	25 mg./kg., po 50 mg./kg., po 40 IU/kg., po 5.5 g/kg., sc 100 mg/kg., po 15 mg/kg., ip 250 mg/kg., po 500 µg/kg., sc? 250 µg/kg., sc 50 mg + 40 IU/kg 50 mg + 5.5 g/kg 50 + 100 mg/kg 50 + 15 mg/kg 50 + 250 mg/kg 50 + 5.5g + 100 + 15 mg/kg 50 mg + 500 µg/kg 50 mg + 250 µg/kg		13 7	Albino rats	7 277 127 257 97 97 107 7 7 67 107 167 107 127 127 ?	?	25+100 5, - 9, - 5, - 7, - 6, - ?		Sarikyan & Timoshenko '78
Cocaine Diazepam combinations	20 mg/kg., iv 10 mg/kg., iv 40 mg/kg., po 20+ mg/kg., po 20 + 40 mg/kg 10 + 20+ mg/kg	-30 min	7-16	CF1 mice	11 9 9 10 12 11	6 + 2 3 + 2 10 + 1 4 + 1 17 + 5 7 + 3	500 420 310 100 500 450	red ant red ant red ant red ant red ant red ant	Mehannay et al., '91
Cocaine Pratosin Diltiazem combinations	0.5 mg/kg., sc 1 mg/kg 2 mg/kg 4 mg/kg 8 mg/kg 2 mg/kg 0.03 mg/kg., po 0.3 mg/kg 1.7 mg/kg., po 5.1 mg/kg 2 + 0.03 mg/kg 2 + 0.3 mg/kg 2 + 1.7 mg/kg 2 + 5.1 mg/kg	-2 hr	5-18	CP-1 albino mice Olivier	8 8 8 8 8 10 7 5 8 8 12 10 9 8	7 + 24 5 + 35 10+ 45 12+ 68 - 0 + 52 0 + 29 0 + 0 0 + 41 0 + 54 2 + 46 0 + 29 0 + 51 1 + 33	1160 pot add 1000 pot add		Mahalik & Hitter, '92
Agents Investigated	Doses	Dose time	cp ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Cycloheximide Caffeine combinations	0.5 mg/kg., ip 75 mg/kg., ip 150 mg/kg., ip 0.5 + 75 mg/kg 0.5 + 150 mg/kg	same	12	Wistar rats	67 77 87 87 67	11+ 17 7 + 13 9 + 3 25+ 51 86+ 97	1900 pot syn 5720 pot syn		Ritter et al., '82
Cyclophos- phamide Caffeine combination	20 mg/kg., sc 100 mg/kg., po 20 + 100 mg/kg	-6 hr same +6 hr	2	MDRI mice	10/group 7	18 5 20 16 41	800 780 1780 pot syn		Vogel & Spielmann, '87
Cyclophos- phamide Cysteine Diethyl- maleate Glutathione Sodium Chloride combinations	10 mg/kg., ip 15 mg/kg., ip 158 mg/kg., ip 0.6 ml/kg., ip 400 mg/kg., ip 1 ml (0.9%)/kg., ip 10 + 158 mg/kg 10 mg + 0.6 ml/kg 10 + 400 mg/kg 10 mg + 1 ml/kg 15 + 158 mg/kg 15 mg + 0.6 ml/kg 15 + 400 mg/kg 15 mg + 1 ml/kg	-0.5 hr	13	Sprague-Dawley rats	5 5 5 10 5 6 5 5 5 5 5 5 5 5	0 0 0 0 2 96 2 46 100 100 68 96	48 2090 48 1048 1048 710	prt ant inc syn prt ant prt ant	Hales, '81

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Cyclophosphamide	5 mg/kg, ip 7.5 mg/kg 10 mg/kg 15 mg/kg 20 mg/kg		13	Sprague-Dawley rats	4 5 5 6 8 8	8 + 0 10 + 0 5 + 56 10+100 5 + 100 8 + 0		Hales, '81
Phenobarbital	0.1% in drinking water, days 6-13				7	11 + 0		
β -Naphthoflavone combinations	40 mg/kg, ip, days 8, 9, 10 5 mg/kg + 0.1% 7.5 mg/kg + 0.1% 10 mg/kg + 0.1% 20 mg/kg + 0.1% 5 + 40 mg/kg 10 + 40 mg/kg 15 + 40 mg/kg 20 + 40 mg/kg				4 6 7 8 4 6 6 7	9 + 0 7 + 0 8 + 78 7 + 100 3 + 0 9 + 7 4 + 98 37+100	56% - ant? 39% - ant? 123% inc syn 95% - add? 16% - ant? 22% - ant? 64% - add? 118% inc syn	
Cyclophosphamide	20 mg/kg, ip		10	Swiss-Webster mice	9	24 + 88		Gibson & Becker, '68
Phenobarbital SKF 525-A combinations	50 mg/kg, ip 32 mg/kg, ip 20 + 50 mg/kg 20 + 32 mg/kg	days 8, 9, 10 8, 9, 10			5 9 5 7	0 + ? 19 + ? 17 + 0 42 + 89	15% red ant 117% inc add	
Cytochalasin B Protein Deficiency combinations	1.5 mg/kg, po 26% (control) 16% (throughout pregnancy) 8% 4%		7	CD-1 mice	11 11 11 11 11 11 11 11	3 + 0 11 + 0 7 + 11 25 + 14 9 + 16 7 + 23 6 + 35 23 + 42	(100%) 120% inc syn 164% inc syn 260% inc syn	Singh & Hood, '87
Cytochalasin D combinations	1.5 mg/kg on 26% 1.5 mg/kg on 16% 1.5 mg/kg on 8% 1.5 mg/kg on 4% 1.5 mg/kg, po 1.5 mg/kg on 26% 1.5 mg/kg on 16% 1.5 mg/kg on 8% 1.5 mg/kg on 4%				11 11 11 11	19 + 19 14 + 26 23 + 41 30 + 34	(100%) 74% - ant? 168% inc syn 168% inc syn	
Agents investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Cytosine Arabinoside Microwave Radiation combinations	10 mg/kg, ip 1 mW/cm ² , 2hr/day 10 mW/cm ² , 2 hr/day 40 mW/cm ² , 2hr/day 10 mg/kg + 1 mW/cm ² 10 mg/kg + 10 mW/cm ² 10 mg/kg + 40 mW/cm ²	over-lap 1-18	9 40 40 40 40 40 40	Swiss mice	40 40 3 + 3 24 + 4 24 + 47 48 + 71 43 + 92	17 + 31 4 + 1 3 + 3 24 + 4 134% enh syn 216% enh syn 178% enh syn		Marcickiewicz et al., '86
Diazepam Stress (restraint) combination	1 mg/kg, 2x/day, po 9:00-18:00 hrs	same	11 13	Porton-Wistar/Ois rats	4 6 8	behavioral tests	reduced effects	Barlow et al., '79
Di(2-ethylhexyl) Phthalate Caffeine combination	12.5 ml/kg, po 25 ml/kg, po 150 mg/kg, ip 25 ml + 150 mg/kg	?	12	Wistar rats	7 7	11 + 5 16 + 21 9 + 3 80 + 73	312% pot syn	Ritter et al., '87

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Dimeseb	6.3 mg/kg/day, ip 7.5 mg/kg/day 10 mg/kg/day 11.7 mg/kg/day 15.8 mg/kg/day 16.7 mg/kg/day 17.7 mg/kg/day 18.8 mg/kg/day		9-11	Swiss-Webster mice	- 8 - - 8 - 8 - 8	8 + 11 14 + 3 12 + 32 12 + 13 18 + 16		Freache & Gibson, '75
Hyperthermia	24 hr incub. @ 25°C				6	12 + 13		
Hypothermia	24 hr incub. @ 32°C				12	18 + 16		
combinations	1.5 hr @ 6°C + bath 2 hr @ 6°C 2 hr @ 6°C + bath 6.3 + 32° 7.1 + 32° 7.5 + 25° 7.5 + 32° 10 + 32° 11.7 32° 15.8 + 1.5 hr+ bath 16.7 + 1.5 hr+ bath 17.7 + 1.5 hr+ bath 18.8 + 1.5 hr+ bath 17.7 + 2 hr @ 6° 19.9 + 2 hr @ 6° 15.8 + 2 hr + bath	ttemp right after dose			5 8 4 died died 7 5 1 2 6 1 8	12 + 3 29 + 0 7 + 11 32 + 63 - - 8 + 17 10 + 7 31 + 7 18 + 7 6 + 32 7 + 59 11 + 20	153% enh syn 500% enh syn 179% - syn ? ? ? ? 64% - ant? ? 107% - add?	
Diphenyl-hydantoin	50 mg/kg, ip 75 mg/kg		11	Swiss Webster mice	87	8 + 29		Barbison & Becker, '70
Phenobarbital SXP 525A combinations	87.5 mg/kg 60 mg/kg, ip 40 mg/kg, ip 50 + 60 mg/kg 50 + 40 mg/kg 75 + 60 mg/kg 75 + 40 mg/kg 87.5 + 60 mg/kg 87.5 + 40 mg/kg	-3 days 2m-1 d	12 13	Swiss Webster mice	117 127 - - 127 57 127 37 57 17	12 + 71 62 + 137 15 + 15 48 + 42 16 + 42 70 + 3 10 + 47 100--	81% ant ant 243% pot syn 67% ant ant 89% - 29% ant ant -	

Agents investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Slymoclavine	3 mg/kg, ip (20°C) 30 mg/kg	Hyperthermia	9	ICR mice	13 10 12 13 13 14 10 14 10 14 13 died 16 4 died	2 + 0 8 + 2 10 + 10 8 + 0 5 + 0 18 + 0 5 + 0 11 + 0 39 + 6 9 + 1 14 + 11 7 + 6 38 + 0 -		Wittens et al., '75
Hyperthermia	60 mg/kg 30°C (hot air)							
combinations	35°C 40°C 3 mg/kg + 30°C 3 mg/kg + 35°C 3 mg/kg + 40°C 30 mg/kg + 30°C 30 mg/kg + 35°C 30 mg/kg + 40°C 60 mg/kg + 30°C 60 mg/kg + 35°C 60 mg/kg + 40°C	post-injection						
Methine Caffeine combination	5 mg/kg, ip 150 mg/kg 5 + 150 mg/kg		12	Wistar rats	47 87 57	8 + 1 9 + 3 60 + 44	547% pot syn	Ritter et al., '82
Ethanol	0.02 ml/kg of 25% solution, ip, 2.5 hrs apart		8	CD-1 mice	10	8/29 vinc/ shal		Goy & Sucheston, '86
Aspirin	250 mg/kg, po 500 mg/kg 0.02 ml + 250 mg/kg 0.02 ml + 500 mg/kg	1 hr -1 hr			10 10 10 10	4/26 4/29 7/50 8/83	102% add add 136% add syn	
Ethanol Aspirin combinations	5.8 g/kg, po 300 mg/kg, sc 150 mg/kg, sc 75 mg/kg, sc 37.5 mg/kg, sc 18.75 mg/kg, sc 5.8 g + 300 mg/kg 5.8 g + 150 mg/kg 5.8 g + 75 mg/kg 5.8 g + 37.5 mg/kg 5.8 g + 18.75 mg/kg	- 1 hr	9	CS7BL/6J mice	9-16	68 3 2 0 0 35 30 30 52 66 67	49% red ant 43% red ant 76% red ant 97% - add 99% - add	Randall et al., '91

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Ethanol	20% Ethanol (v/v) in tap water	days 8-11	1- 18	Swiss white mice	5	1		Lee, '85
Cortisone Acetate	2.5 mg/day, ip				12	19		
Methylmercury	1 mg/kg, ip 5 mg/kg 5 mg/kg	9-12 9-10 9-12			11 11 12	1 7 35		
Retinyl Acetate	1700 IU, po 3400 IU 5100 IU	12 12 12			5 10 10	2 41 49		
combinations	20% + 2.5 mg/day 20% + 1 mg/kg 20% + 5 mg/kg 20% + 5 mg/kg 20% + 1700 IU 20% + 3400 IU 20% + 5100 IU	8-11 9-12 9-10 9-12 12 12 12			14 12 10 5 5 10 8	24 3 14 74 8 87 97	120% noi add 75% noi ant 57% noi ant 925% pot syn 267% noi syn 207% pot syn 194% pot syn	
Ethanol	0.01 ml of 25% 0.015 ml ethanol/g 0.02 ml		8	ICR mice	9 12 9 9 11	11 + 0 12 + 0 20 + 2 5 + 1 15 + 16		Shiota et al., '88
Hyperthermia	10 min hot water 12.5 min bath @ 42°C							
combinations	0.01 ml/g + 10 min 0.015 ml/kg + 10 min 0.02 ml/g + 10 min 0.015 ml/kg + 10 min 0.015 ml/kg + 10 min 0.015 ml/g + 12.5 min	same same same + 1 hr - 1 hr same			8 14 6 9 12 12	28 + 5 12 + 12 44 + 24 19 + 8 24 + 9 6 + 8	206% syn syn 133% syn syn 243% syn syn 150% syn syn 183% syn syn 33% noi ant	
Ethanol	2 g/kg, po	same	1- 15	Swiss-Webster mice	5	20% re-absorbed		Abel, '85
Marijuana combination	100 mg/kg, sc 2 g/kg + 100 mg/kg				4 6	30% 100%	200%>add syn	
Ethanol Marijuana combination	2 g/kg, po 100 mg/kg, po 2 g/kg + 100 mg/kg	7- 15		Long-Evans rats	10 8 9	14% 35% 76%	155%>add syn	
Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Ethanol	2.9 g/kg, ip twice (4 hr separation) 2.9 + 2.6 g/kg 2.6 x 2		10	CS7BL/6 mice	9	86 + 90		Zimmerman et al., '90
Ro15-4513 combination	50 mg/kg x 2 2.6 x 2 + 0.5 x 2 2.6 x 2 + 1 x 2 2.6 x 2 + 2.5 x 2 2.6 x 2 + 5 x 2 2.6 x 2 + 10 x 2	-5 min before etch			12 7 13 18 12 13 10 10	37 + 25 35 + 21 6 + 0 54 + 25 24 + 21 58 + 23 77 + 32 62 + 35	141% inc syn 85% - add? 163% inc syn 195% inc syn 173% inc syn	
2-Ethoxyethanol	100 ppm, 7 hr/day, inhalation 200 ppm, 7 hr/day, inhalation		7- 13	Sprague-Dawley rats	15	4	(behavioral effects)	Nelson et al., '82, '84
Ethanol combination	10% drinking water 100 ppm 7 hr/day, drinking overnight	concurrent			16 15	9 3	38% int ant	
Ethanol combinations	10% in drinking water 100 ppm 7 hr/day, drinking overnight 100 ppm 7 hr/day, drinking overnight		14- 20		14 15 14	4 1 10	200% int syn interaction	
Ethylenethiourea Nitrites	400 mg/kg, po 50 mg/kg, po 100 mg/kg 200 mg/kg 400 + 50 mg/kg 400 + 100 mg/kg 400 + 200 mg/kg		8	SLC-ICR mice	9 - 10 10 16 18 7 9 9 8 12 17 14	16 + 2 - 11 + 2 8 + 5 15 + 14 29 + 36 16 + 8 29 + 21 26 + 24 13 + 5 55 + 19 13 + 11 13 + 3		Teramoto et al., '80
combinations		same -.5 hr 0.5 hr 1 hr 2 hr same					161% inc syn 210% inc syn 77% - ant? 161% inc syn 161% inc syn 58% - ant? 239% inc syn 77% - ant? 52% - ant?	

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
1-Ethylene-thiourea SKF-525A N-Methyl-2-thiimidazoles combinations	60 mg/kg, po 40 mg/kg, ip 200 mg/kg, po	-1 hr same	12	Wistar rats	4 4 4 5 5 5 5 5 5 6	100 0 0 100 100 100 0 0 100 100 100 0	changed types of inform- ations, but can't quantitate; potentiation potentiation potentiation	Khera - Iversen, '81
Phenobarbital combinations	40 + 200 mg/kg 60 + 40 mg/kg 60 + 200 mg/kg 60 + 40 + 200 mg/kg 40 mg/kg, sc 60 mg/kg 60 mg/kg 60 + 40 mg/kg 60 + 60 mg/kg 60 + 80 mg/kg 20 mg/kg 60 + 20 mg/kg	-4, -3, -2, -1 days			4 5 5 4 4 5 6	0 100 100 100 0 100 100 0	no effect	
3-Methyl Cholanthrene combination	-3, -2, -1 days				9	100	no effect	
2-Ethyl-hexanol caffiene combination	1.0 ml/kg, po 2.0 ml/kg, po 150 mg/kg, ip 1.0 ml + 150 mg/kg	?	12	Wistar rat	7 7 8 8	10 + 2 9 + 22 9 + 3 22 + 21	179% pot syn	Ritter, et al., '87
2-Ethyl-hexanoic Acid Caffeine combination	1.0 ml/kg, po 2.0 ml/kg, po 150 mg/kg, ip 1.0 ml + 150 mg/kg	?	12	Wistar rat	7 10 8 8	6 + 1 13 + 68 9 + 3 15 + 32	247% pot syn	Ritter, et al., '87
5-Fluoro-2'-deoxyuridine Caffeine combinations	25 mg/kg, ip 75 mg/kg, ip 150 mg/kg, ip 25 + 75 mg/kg 25 + 150 mg/kg	same	12	Wistar rats	77 77 81 77 77	8 + 18 7 + 13 9 + 3 7 + 58 29 + 88	141% pot syn 308% pot syn	Ritter et al., '82

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
5-Fluoro-uracil	25 mg/kg, ip		11	ICR mice	10	38/77 (fore/bird) 0/0		
Buthionine Sulfoximine Phorone Glutathione combinations	200 mg/kg, ip 250 mg/kg, ip 300 mg/kg, iv 25 + 200 mg/kg 25 + 200 + 300 25 + 250 mg/kg 25 + 250 + 300 25 + 100 + 125 25+100+125 + 300	-5 min -4 hr -4 hr -4 hr -4 hr -4 hr -4 hr -4 hr			10 8 8 9 8 9 9 9	0/0 - 71/96 72/98 79/96 82/100 78/96 77/100	145% inc syn 148% inc syn 152% inc syn 158% inc syn 151% inc syn 154% inc syn	Kaya et al., '90
5-Fluoro-uracil Cyclophosphamide combinations	10 mg/kg, ip 15 mg/kg, ip 2.5 mg/kg, ip 5 mg/kg, ip 10 mg/kg, ip 10 + 2.5 mg/kg 10 + 5 mg/kg 10 + 10 mg/kg 15 + 10 mg/kg	?	9	Wistar rats	237 157 97 147 117 77 87 77 87	3 + 1 11 + 10 3 + 1 10 + 5 95 + 26 6 + 1 2 + 12 57 + 43 86 + 100	70% pot ant 74% pot ant 118% pot add 182% pot syn	Wilson et al., '64
5-Fluoro-uracil Cyclophosphamide Actinomycin combinations	10 mg/kg, ip 2.5 mg/kg, ip 0.1 mg/kg, ip 10 + 2.5 mg/kg 10 + 0.1 mg/kg 2.5 + 0.1 mg/kg 10 + 2.5 + 0.1 mg/kg	?	9	Wistar rats	167 147 117 77 77 87	3 + 1 7 + 1 6 + 1 5 + 9 7 + 8 20 + 21	70% pot ant 117% pot add 107% pot add 228% pot syn	Wilson, '64
5-Fluoro-uracil Diazouracil combination	10 mg/kg, ip 20 mg/kg 40 mg/kg 10* mg/kg, ip 10 + 10* mg/kg	same	10	mice		7 + 0 6 + 100 96 + 100 27 + 0 100 -	294% pot syn	Skalke & Kwasigroch '63

(continued)

INTERACTIONS IN DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY

49

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/Group	% Effect ²	Effect ³	% Rept Calc	Reference
5-Fluoro-uracil	10 mg/kg, ip	?	9	Wistar rats	237	3 + 1			
	15 mg/kg, ip				147	11 + 10			
6-Mercapto-purine combinations	5 mg/kg, ip				77	15 + 2			
	10 mg/kg, ip				127	55 + 5			
	10 + 5 mg/kg				77	2 + 1	144 ^a pot ant		
	15 + 5 mg/kg				87	29 + 26	145 ^a pot syn		
	15 + 10 mg/kg				97	77 + 22	122 ^a pot syn		
5-Fluoro-uracil	10 mg/kg, ip		9	Wistar rats	22	5 + 0			
	15 mg/kg				24	9 + 11			
	20 mg/kg				28	19 + 43			
	25 mg/kg				10	61 + 66			
Thymine	30 mg/kg				2	88 + 100			
	20T mg/kg, ip				11	9 + 1			
	100T mg/kg				8	7 + 1			
Thymidine Uracil	20D mg/kg, ip				14	4 + 0			
	20U mg/kg, ip				11	6 + 2			
Uridine combinations	100U mg/kg				5	3 + 0			
	20R mg/kg, ip				6	6 + 2			
	10 + 100 mg/kg	same			10	8 + 26	680 ^a pot syn		
	10 + 200 mg/kg	same			9	48 + 86	893 ^a pot syn		
	20 + 200 mg/kg	same			10	all r	-		
	10 + 20R mg/kg	same			8	6 + 7	144 ^a pot syn		
	20 + 20R mg/kg	same			10	55 + 23	118 ^a pot add		
	10 + 10T mg/kg	same			10	25 + 47	1440 ^a pot syn		
	10 + 20T mg/kg	same			5	64 + 47	854 ^a pot syn		
	20 + 20T mg/kg	same			10	all r	-		
	10 + 20D mg/kg	same			6	7 + 8	115 ^a pot add		
	20 + 20D mg/kg	same			10	44 + 91	188 ^a pot syn		
	20 + 20D mg/kg	-1 hr			12	21 + 34	83 ^a pot add		
	20 + 20D mg/kg	+1 hr			12	22 + 47	105 ^a pot add		
	20 + 20D mg/kg	-3 hr			6	18 + 48	100 ^a pot add		
	20 + 20D mg/kg	+3 hr			6	20 + 49	105 ^a pot add		
Carbon Tetra-chloride combinations	1.0 ml/kg				5	9 + 0	-		
	10 mg + 0.5 ml/kg	-48 hr			8	12 + 2	100 ^a - add		
	15 mg + 0.5 ml/kg	-48 hr			8	28 + 54	283 ^a pot syn		
	10 mg + 1 ml/kg	-48 hr			8	13 + 15	200 ^a pot syn		
	15 mg + 1 ml/kg	-48 hr			6	21 + 83	359 ^a pot syn		

Agents Investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/Group	% Effect ²	Effect ³	% Rept Calc	Reference
5-Fluoro-uracil Trypan Blue combinations	10 mg/kg, ip	?	9	Wistar rats	237	3 + 1			
	15 mg/kg, ip				157	11 + 10			
	5 mg/kg, ip				87	6 + 1			
	10 ^c mg/kg, ip				147	11 + 2			
	15 ^c mg/kg, ip				77	14 + 4			
	5 + 10 mg/kg				87	10 + 0	77 ^a pot ant		
	10 + 5 mg/kg				87	1 + 0	9 ^a - ant		
	10 + 10 ^c mg/kg				87	5 + 9	82 ^a pot add		
	10 + 15 ^c mg/kg				87	10 + 7	77 ^a pot ant		
	15 + 10 ^c mg/kg				87	4 + 24	82 ^a pot add		
	15 + 15 ^c mg/kg				77	10 + 35	115 ^a pot add		
γ -Radiation	0.5 Gy, whole body	same	11	ICR mice	30	0 + 0			
	1.0 Gy				15	1 + 6			
	1.5 Gy				14	7 + 66			
	2.0 Gy				14	76 + 95			
	2.5 Gy				10	99 + 99			
Caffeine combinations	100 mg/kg, sc				41	0 + 1			
	250 mg/kg				10	6 + 16			
	0.5 Gy + 100 mg/kg				30	0 + 8	800 ^a syn syn		
	0.5 Gy + 250 mg/kg				11	33 + 39	327 ^a syn syn		
	1.0 Gy + 100 mg/kg				10	2 + 41	538 ^a syn syn		
	1.0 Gy + 250 mg/kg				10	41 + 87	441 ^a syn syn		
	1.5 Gy + 100 mg/kg				38	13 + 85	132 ^a syn syn		
	1.5 Gy + 250 mg/kg				10	79 + 98	186 ^a syn syn		
	2.0 Gy + 100 mg/kg				10	78 + 97	102 ^a syn add		
	2.0 Gy + 250 mg/kg				10	98 + 100	103 ^a syn add		
	2.5 Gy + 100 mg/kg				11	98 + 100	99 ^a syn add		
	2.5 Gy + 250 mg/kg				10	99 + 100	90 ^a syn add		
γ -Radiation Microwave Radiation combination	40 cGy, whole body	same	2	Wistar rats	18	32 + 3			
	75 cGy				15	37 + 69			
	local 42°C				17	40 + 8			
	local 43°C				20	49 + 26			
	40 cGy + 42°C				18	27 + 16	52 ^a pot ant		

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Hydroxyprogesterone Caproate	0.01 human dose equivalent, im, once per week 0.1 hde, im 0.33 hde, im 1.0 hde, im 10 x hde, im --		wk 3- 21	Macaca mulatta and fascicularis	- 10 10 20 10	0 0 1 0	no interaction	Hendricks et al., '87
Estradiol Valerate combinations	0.01 hde, im 0.1 hde, im 0.33 hde, im 1.0 hde, im 10 x hde, im	same			6 9 10 10 10	0 0 0 no fetus		
Hydroxyurea Actinomycin D Hadacidin 5-Fluoro-2'-deoxyuridine Cytosine Arabinoside Cycloheximide combinations	300 mg/kg, ip 0.2 mg/kg, ip 2.0 g/kg 25 mg/kg 50 mg/kg 0.25 mg/kg 300 + 0.2 mg/kg 300 mg + 2 g/kg 0.2 mg + 2 g/kg 0.2 + 25 mg/kg 0.2 + 50 mg/kg 0.2 + 0.25 mg/kg 2 g + 25 mg/kg 2 g + 50 mg/kg	same	10	Wistar rats	13 15 7 6 9 6 10 8 10 8 8 8 7 7	9 + 21 23 + 7 8 + 17 19 + 29 6 + 5 11 + 8 41 + 80 96 + 28 71 + 47 59 + 40 68 + 10 59 + 34 55 + 64 43 + 66		Ritter, '84

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Hydroxyurea 5-Bromo-deoxyuridine combinations	250 mg/kg 500 mg/kg 250 + 500 mg/kg 250 + 500 mg/kg 250 + 500 mg/kg 250 mg/kg 500 mg/kg 250 + 500 mg/kg 250 + 500 mg/kg 250 + 500 mg/kg	same 1 hr 3 hr same 1 hr 3 hr	10 11	mice?	7 21 10 85 2 23 4 15 33	- 67 21 10 85 2 23 4 15 33	316 red ant 156 red ant 1276 enh syn 164 red ant 606 red ant 1326 enh syn	Shalke & Knaeigroch '83
Hydroxyurea Caffeine combinations	500 mg/kg, ip 75 mg/kg, ip 150 mg/kg, ip 500 + 75 mg/kg 500 + 150 mg/kg	same	12	Wistar rats	147 77 87 77 67	7 + 7 7 + 13 9 + 3 10 + 46 61 + 95	1656 pot syn 6006 pot syn	Ritter et al., '82
Hydroxyurea Cycloheximide Emetine 5-Fluoro-2'-deoxyuridine combinations	500 mg/kg, ip 0.5 mg/kg, ip 5 mg/kg, ip 25 mg/kg, ip 500 + 0.5 mg/kg 500 + 5 mg/kg 0.5 + 25 mg/kg 0.5 + 25 mg/kg 5 + 25 mg/kg	same +4 hr same +4 hr +4 hr	12	Wistar rats	17 6 5 7 8 8 7 13 7	8 + 10 11 + 17 6 + 1 8 + 18 22 + 86 18 + 22 8 + 6 22 + 42 13 + 39	2356 pot syn 1606 pot syn 3866 - syn 1196 - add 1586 pot syn	Ritter, '84

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Hydroxyurea	500 mg/kg, ip				10	99		
Cytidine	7.5-1500 mg/kg, ip	same	11	Wistar rats	8	0		
Cytidyllic Acid	7.5-125 mg/kg, ip				6	0		
Deoxycytidine combinations (Cytidine)	7.5-1000 mg/kg, ip				8	0	dose-dependent protection	
	500 + 7.5 mg/kg				6	87		
	500 + 22.5 mg/kg				9	61		
	500 + 62 mg/kg				6	50		
	500 + 125 mg/kg				5	48		
	500 + 250-500mg/kg				10	27		
	500 + 700 mg/kg				5	25		
	500 + 1000 mg/kg				4	47		
	500 + 1500 mg/kg				2	100		
	500 + 7.5 mg/kg				7	65		
	500 + 31 mg/kg				7	50		
	500 + 62 mg/kg				7	69		
	500 + 125 mg/kg				5	100		
	500 + 7.5 mg/kg				3	100		
	500 + 22.5 mg/kg				7	86		
	500 + 62-125 mg/kg				10	66		
	500 + 250-500mg/kg				10	73		
	500 + 700 mg/kg				6	88		
	500 + 1000 mg/kg				4	100		
(Cytidyllic Acid)								
(Deoxycytidine)								
Hydroxyurea	500 mg/kg, ip							
Deoxycytidyllic Acid combinations	3.7-1000 mg/kg, ip		11	Wistar rats	10	99	dose- and time-dependent	Chaubé & Murphy, '73
	500 + 3.7 mg/kg				14	0		
	500 + 7.5 mg/kg				4	98		
	500 + 31 mg/kg				8	82		
	500 + 62 mg/kg				7	63		
	500 + 126 mg/kg				6	48		
	500 + 250 mg/kg				8	15		
	500 + 500 mg/kg				6	6		
	500 + 700 mg/kg				6	0		
	500 + 1000 mg/kg				4	100		
	500 + 700 mg/kg				6	98		
	500 + 700 mg/kg	-2.5hr			6	81		
	500 + 700 mg/kg	-2 hr			6	82%		
	500 + 700 mg/kg	-1.5hr			6	48		
	500 + 700 mg/kg	-1 hr			6	33		
	500 + 700 mg/kg	-.5 hr			6	16		
	500 + 100 mg/kg	-.25hr			6	7		
	500 + 700 mg/kg	+.25 hr			5	38		
	500 + 700 mg/kg	+.5 hr			6	50		
	500 + 700 mg/kg	+.1 hr			6	100		
	500 + 700 mg/kg	+1.5hr			6	0		
Hydroxyurea 5-Fluoro-2'-deoxyuridine Cytosine Arabinoside combinations	300 mg/kg, ip	same	10	Wistar rats	13	9 + 21		Ritter, '84
	25 mg/kg, ip				6	19 + 29		
	50 mg/kg, ip				9	6 + 5		
	300 + 25 mg/kg				8	10 + 34	56% - ant	
	300 + 50 mg/kg				7	9 + 37	88% - add	
	25 + 50 mg/kg				7	12 + 78	153% pot syn	
Hydroxyurea 5-Fluoro-2'-deoxyuridine Cytosine Arabinoside combinations	500 mg/kg, ip		12	Wistar rats	17	8 + 10		Ritter, '84
	25 mg/kg, ip				7	8 + 18		
	50 mg/kg, ip				12	8 + 7		
	500 + 25 mg/kg	same			7	5 + 5	23% - ant	
	500 + 50 mg/kg	same			7	10 + 50	136% pot syn	
	25 + 50 mg/kg	same			7	8 + 12	49% - ant	
	25 + 50 mg/kg	+4 hr			8	6 + 58	156% pot syn	

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ & Rept Calc	Reference
Hydroxyurea Hadacidin 5-Fluoro-2'-deoxyuridine Cytosine Arabinoside combinations	500 mg/kg, ip 1.0 g/kg, ip 25 mg/kg, ip 50 mg/kg, ip 500 mg + 1 g/kg 1.0 g + 25 mg/kg 1.0 g + 50 mg/kg	same	12	Wistar rats	17 7 7	0 + 10 10 + 29 8 + 18		Ritter, '84
					12	8 + 7		
					10 9 8	10 + 99 4 + 71 11 + 80	191% pot syn 87% pot add 169% pot syn	
Hydroxyurea	600 mg/kg, sc 650 mg/kg, sc 750 mg/kg, sc 634 mg/kg, sc	same	12	New Zealand white rabbits	8 8 5 -	100 100 100 -		DeSesso, '81
Propyl Gallate combinations	650 + 362 mg/kg 650 + 634 mg/kg 650 + 906 mg/kg 600 + 585 mg/kg 750 + 721 mg/kg				7 8 7 5 7	100 88 0 80 74	88% ame add - ame ant - ame ant 80% ame ant 74% ame ant	

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ & Rept Calc	Reference
Hydroxyurea Uridine Uridylic Acid Deoxyuridine Deoxyuridyllic Acid Thymidine Thymidylic Acid combinations (Uridine)	500 mg/kg, ip 250-1000 mg/kg, ip 250-700 mg/kg, ip 250-1000 mg/kg, ip 250-700 mg/kg, ip 250-700 mg/kg, ip 250-700 mg/kg, ip 250-700 mg/kg, ip 500 + 250-500mg/kg 500 + 700 mg/kg 500 + 1000 mg/kg 500 + 250-500mg/kg 500 + 700 mg/kg 500 + 250-500mg/kg 500 + 700 mg/kg 500 + 1000 mg/kg 500 + 250 mg/kg 500 + 500 mg/kg 500 + 250-500mg/kg 500 + 250-500mg/kg	same	11	Wistar rats	10 6 6 5 5 -	99 0 0 0 0 46 31 64 69 100 100 100 100 52 100 7 ?	dose-dependent protection	Chaubé & Murphy, '73
(Uridylic Acid)	500 + 250-500mg/kg				3	64	31%	
(Deoxyuridine)	500 + 700 mg/kg				5	69	65%	
(Deoxyuridyllic Acid)	500 + 250-500mg/kg				4	100	70%	
(Thymidine)	500 + 700 mg/kg				4	100	-	
(Thymidylic Acid)	500 + 1000 mg/kg				4	100	-	
	500 + 250 mg/kg				4	52	52%	
	500 + 500 mg/kg				4	100	-	
	500 + 250-500mg/kg				7	7	no effect on male but incr. deaths	
	500 + 250-500mg/kg				7	?		
Isothiazolinone Aspirin combinations	100 mg/kg, po 60 mg/kg, ip 20 mg/kg, ip (all 3 times/day) 100 + 60 mg/kg 100 + 20 mg/kg	-2 hr	10	CD-1 (ICR) mice	19 7 6 12 23	79 0 0 68 72	88% prt add 85% prt add	Kubow, '92

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	# ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Lead Acetate	15 mg/kg, po 30 mg/kg, po 45 mg/kg, po 60 mg/kg, po 75 mg/kg, po 105 mg/kg, po		10 -	Long-Evans rats	3 4 4 5 5 5	107 0 -			
Ethanol	3 g/kg, po 4 g/kg, po 4.5 g/kg, po 5 g/kg, po 5.5 g/kg, po 6.5 g/kg, po 15 mg/kg + 3 g/kg 30 mg/kg + 4 g/kg 45 mg/kg + 4.5 g/kg 60 mg/kg + 5 g/kg 75 mg/kg + 5.5 g/kg 105 mg/kg + 6.5 g/kg		20		3 5 6 4 5 6 5 6 7 5 5 5	10 15 18 10 20 3 40 67 100 20 10 13 50 51 98		100% noi noi 50% noi noi -	Sajac and Abel, '90
combinations		same?			14 14 13	55 26 60 sec		100% noi noi 62% noi noi 83% noi noi	
Lead Acetate Ethanol combination	30 mg/kg 2 g/kg 30 mg/kg + 2 g/kg								
Lead Acetate	6 mg/kg, ip 12.5 mg/kg, ip 25 mg/kg, ip To Rectal 43.3°C		20 or 21	Castle Hill guinea pigs	6 7 7 13 7 6 6	0 11 5 46 48 19 88			Edwards & Beatson, '84
Hyperthermia combinations	To Rectal 43.3°C 6 mg/kg + 43.3°C 12.5 mg/kg + 43.3°C 25 mg/kg + 43.3°C	same					33% - ant? 17% syn syn		
Magnesium Deficiency	2000 ppm in diet 360 ppm 260 ppm 160 ppm 110 ppm 40 ppm	days 1-20	1-20	Wistar rats	7	28 2 15 26 70 100 -			Gunther et al., '81
Noise Stress combination	3-30 kHz, intermittent, 87dB peak 360 ppm + noise				19	15	750% inc syn		
Agents Investigated	Doses	Dose time	# ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
Maneb	400 mg/kg, po 770 mg/kg 1420 mg/kg	same	11	Sprague-Dawley rats	7 7 6 1 5 7 7 5	5 + 46 12+100 40+100 0 + 0 2 + 0 5 + 25 7 + 2 3 + 1 34+98			Larsson et al., '76
Mancozeb	380 mg/kg, po 730 mg/kg 1320 mg/kg				1 5 7 7 7				
Propineb	400 mg/kg, po 760 mg/kg 2300 mg/kg				7 7 7 7 7	9 + 100 11 + 64 4 + 11 15+100	97% - add 67% red ant 13% red ant 62% red add		
Maneb + Zinc	750 + 15 mg/kg 750 + 30 mg/kg 750 + 60 mg/kg 1380 + 108 mg/kg				7				
Marijuana Alcohol combination	100 mg/kg, sc 2 g/kg, sc 100 mg + 2 g/kg 100 mg/kg, po 2 g/kg, po 100 mg + 2 g/kg	same?	1-15	Swiss-Webster mice	4 5 6 8 10 9	4 3 13 5 10	186% enh syn	143% enh syn	Abel, '85
Marijuana Phenobarbital combinations	50 mg/kg Δ ⁹ -THC, sc 25 mg/kg 50 mg/kg, sc 25 mg/kg 50 + 50 mg/kg 50 + 25 mg/kg 25 + 50 mg/kg 25 + 25 mg/kg	1/2 same 1/2 3 h.	6-del	Long-Evans rats	15 13 16 14 11 16 18 18	32 31 18 32 24 48 31 70	48% noi ant 75% noi ant 33% noi ant 111% noi add		Abel et al., '87

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
6-Mercapto-purine Insulin DMSO Pentoxyl Ethonium Puromycin Actinomycin D combination	50 mg/kg, ? 40 IU/kg, po 5.5 g/kg, sc 100 mg/kg, po 15 mg/kg, ip 500 µg/kg, sc? 250 µg/kg, sc 60 mg + 40 IU/kg 60 + 5.5g + 100 + 15 mg/kg 60 mg + 500 µg/kg 60 mg + 250 µg/kg	-30 min	13?	Albino rats	277 127 257 97 97 7? 7? 87 107	25+100 5, 2 9, 2 5, 2 7, 7, 6, 17 7 + 1	red (in-sufficient data) red red	Borilyak & Timoshenko '78
6-Mercapto-purine Zinc deficiency (combined)	55 mg/kg, ip plus 9 ppm in diet 100 ppm 1000 ppm	Zinc diet from gd 0	11	Sprague-Dawley rats	- 11 10 9	91 96 56	60% ame ant	Hirsch & Hurley, '78
Mercury-Zinc combinations	15 mg/kg, sc 15 mg/kg, sc 30 mg/kg, sc 15 + 15 mg/kg 15 + 30 mg/kg	same	6	Hamsters	6 8 9 8 8	48+ 52 1 + 0 0 + 0 19+ 21 8 + 3	41% ame ant 11% ame ant	Gale, '84
Methotrexate-Leucovorin combinations	19.2 mg/kg, iv 75 mg/kg 19.2 + 75 mg/kg	0.5 hr 1-8 hr 16 hr 20 hr 24 hr	12	New Zealand white rabbits	7 7 8 7 7 6 6	89 2 13 12 13 31 77	140 ame ant 130 ame ant 140 ame ant 340 ame ant 850 ame add	DeSesso & Goeringer, '91
Methotrexate-1-(p-Tosyl)-3,4,4-trimethylimidazolidine combination	19.2 mg/kg, iv 90 mg/kg, sc 19.2 + 90 mg/kg	-1 hr	12	New Zealand white rabbits	8 5 5	94 3 48	51% ame ant	DeSesso & Goeringer, '92

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Methoxyacetic Acid Serine MAA + serine	3.3 mmole/kg, po 16.5 mmole/kg, po 1.3 + 3.3 mmole/kg 3.3 + 16.5 mmole/kg	0 hr 0 hr 4 hr 6 hr	11	CD-1 mice	9 10 10 12 11 12	9 + 69 6 + 0 4 + 16 8 + 5 8 + 11 9 + 14		Hebus & Welsch, '89
Methoxyacetic Acid Sodium Acetate MAA + NaAc MAA + Ethanol	2.9 mmole/kg, po 3.4 mmole/kg, po 4.6 mmole/kg, po 43.3 mmole/kg, po 3.4 + 43.3 mmole/kg 4.6 + 43.3 mmole/kg 2.9 + 43.3 mmole/kg 3.4 + 43.3 mmole/kg	same 0, 5, 10 hr 0, 5, 10 hr	11	CD-1 mice	15 16 - 11 10 15 21 21	7 + 38 8 + 52 - 6 + 2 10+ 21 11+ 51 7 + 32 7 + 70	470 att ant - att ? 730 att ant 1270 inc syn	Welsch et al., '87
2-Methoxyethanol Amiloride 2ME + Amiloride	0.025%, 0.035% (PP) In liquid diet 4 mg/kg/day 0.025% + amiloride 0.035% + amiloride (pair-fed)	same	7-18	Sprague-Dawley rats	9 5 3 9	92+ 40 31 + 9 8 + 0 35+ 10 23+ 19	32% dec ant 105% dec add	Nelson et al., '89
2-Methoxyethanol 2ME + Ethanol	0.05% in 0.035% liquid 0.025% diet 2ME + 35% ethanol-derived calories In liquid diet (only 0.035% 2ME pair-fed to ethanol group)	same	7-18	Sprague-Dawley rats	10 7 9	100 - 31 + 9 92+ 40 89+ 25 15+ 14 8 + 1	- 73% noi ? 7% dec ant	Nelson et al., '89

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	cd ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
2-Methoxy-ethanol	250 mg (3.3 mmole)/kg, po 350 mg (4.6 mmole)/kg, po 43.3 mmole/kg, po		11	CD-1 mice	18	7 + 47			Sleet et al., '87
Ethanol	0, 5, 10 hr				11	7 + 94			
	0 hr				20	7 + 1			
2ME + Ethanol	250 mg/kg + 43.3 mmole/kg	5 hr 5+10hr			22	7 + 23	48%	att ant	
	0, 5, 10 hr				21	7 + 49	102%	- add	
	0, 5, 10 hr				20	7 + 35	73%	att ant	
	350 mg/kg + 43.3 mmole/kg				21	7 + 6	13%	att ant	
					12	7 + 36	38%	att ant	
2-Methoxy-ethanol	250 mg (3.3 mmole)/kg 350 mg (4.6 mmole)/kg		11	CD-1 mice	18	10 + 47			Weisch et al., '87
Formic Acid	4.3 mmole/kg				11	12 + 94			
2ME + Formic Acid	250 mg + 2.7 mmole/kg	same			10	10 + 4			
	250 mg + 4.3 mmole/kg	same			10	8 + 49	80%	att ant	
	350 mg + 4.3 mmole/kg	same			12	9 + 21	42%	att ant	
					12	12 + 92	87%	- add	
2-Methoxy-ethanol	250 mg (3.3 mmole)/kg D-glucose		11	CD-1 mice	13	7 + 48			Weisch et al., '87
2ME + D-glucose	43.3 mmole/kg 250 mg/kg + 43.3 mmole/kg	4+ 8hr			7	7 + 0			
					22	7 + 26	58%	att ant	
					24	7 + 43	90%	- add	
2-Methoxy-ethanol	250 mg (3.3 mmole)/kg 250 mg/kg + 4.3 mmole/kg + 43.3 mmole/kg		11	CD-1 mice	18	10 + 47			Weisch et al., '87
2ME + Glycine		same			7	10 + 41	89%	- add	
		same			13	7 + 14	37%	att ant	
Agents Investigated	Doses	Dose time	cd ¹	Species/strain	N/Group	% Affect ²	% Effect ³	% Rept Calc	Reference
2-Methoxy-ethanol	150 mg/kg, po		13	Sprague-Dawley rats	26	1 + 14			Nelson et al., '91
RF Radiation	maintain rectal temp at 42°C for 30 min combined				18	3 + 30			
Combination	same				18	1 + 76	160%	syn syn	
2-Methoxy-ethanol	250 mg/kg, po		11	CD-1 mice	9	3 + 60			Habus & Weisch, '89
Sarcosine	43.3 mmole/kg, po				12	4 + 0			
2ME + Sarcosine	250 mg/kg + 43 mmole/kg + 16.5 mmole/kg + 16.5 mmole/kg + 3.3 mmole/kg	0 hr 0 hr 6 hr 0 hr			19	2 + 8	14%	att ant	
					9	6 + 7	19%	att ant	
					10	8 + 23	45%	att ant	
					9	14 + 24	55%	att ant	
2-Methoxy-ethanol	250 mg/kg, po or sc		11	CD-1 mice	19-26	>70			Clarke et al., '91
2ME + D-Serine	250 mg/kg + 10 µl/g, po				8-11	23	36%	att ant	
2ME + L-Serine	250 mg/kg + 10 µl/g, po				9-10	13-20	20%	att ant	
2-Methoxy-ethanol	250 mg/kg, po		11	CD-1 mice	19	3 + 60			Habus & Weisch, '89
Serine	16.5 mmole/kg, po				10	6 + 0			
2ME + Serine	250 mg/kg + 3.3 mmole/kg + 16.5 mmole/kg + 16.5 mmole/kg + 16.5 mmole/kg	same same 4 hr 8 hr			12	7 + 21	39%	att ant	
					12	5 + 3	15%	att ant	
					11	7 + 11	25%	att ant	
					15	5 + 17	31%	att ant	

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	cd ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ & Rept Calc	Reference
2-Methoxyethanol	250 mg (3.3 mmole)/kg 350 mg (4.6 mmole)/kg		11	CD-1 mice	18	10+ 47		
Sodium Acetate	43.3 mmole/kg				11	12+ 1		
2ME + Sodium Acetate	250 mg + 43.3 mmole/kg 350 mg + 43.3 mmole/kg	same			10	7+ 2		
					13	13+ 32	18% att ant 39% att ant	
2-Methoxyethanol	250 mg/kg, po		11	CD-1 mice	18	10+ 47		
2ME + Sodium Acetate	250 mg/kg + 43.3 mmole/kg acetate	0 hr 8 hr 12 hr 18 hr			10	7+ 5	21%	
					14	8+ 7	26%	
					12	6+ 15	37%	
					10	8+ 40	84% - add	
Mitomycin C Caffeine Theophylline Theobromine Paraxanthine 1-Methyl-xanthine combinations	3 mg/kg, ip 50 mg/kg, sc 46.4 mg/kg, sc 97.9 mg/kg, sc 46.4 mg/kg, sc 42.8 mg/kg, sc 3 + 50 mg/kg 3 + 46.4 mg/kg 3 + 97.9 mg/kg 3 + 46.4 mg/kg 3 + 42.8 mg/kg	same	11	Jcl:ICR mice	33 16 15 15 15 12 35 20 20 21 16	8+ 4 9+ 1 7+ 3 8+ 1 3+ 1 3+ 1 8+ 94 7+ 60 5+ 3 6+ 17 5+ 7	464% pot syn 395% pot syn 44% - ant 125% pot syn	Hakatake et al., '83
Nitrous Oxide Fentanyl combinations	350 in air x 24 hr 500 500 µg/kg, osmotic minipump x 2 weeks combined, 350 combined, 500		8 6-	Sprague-Dawley rats	41 19 47 30 15	1+ 1 4+ 7 1+ 0 1+ 2 4+ 16	100% noi add 167% noi syn	Hazze et al., '87

Agents Investigated	Doses	Dose time	cd ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ & Rept Calc	Reference
Nitrous Oxide	500 in air x 24 hr 750 in air x 24 hr		8	Sprague-Dawley rats	30 26 20 20 27 26	35+ 22 7 4+ 2 4+ 0 9+ 1 44+ 13		
Halothane combination	0.27% in air, 24 hr	same					11% elin ant	
Folinic Acid combination	50 + 0.27% 5 mg/kg, osmotic pump days 9-13 750 + 5 mg/kg	-, same					70% - ant 18% - ant 100% noi add	
Nitrous Oxide Isoflurane combination	500 in air x 24 hr 0.35% in air, 24 hr 50 + 0.15%, 24 hr	same	8	Sprague-Dawley rats	26 27 25	26/35 10/25 13/35	50% noi ant	Fujinaga et al., '87
Nitrous Oxide Phenoxbenzamine combinations	600, inhalation 600 + 50 µg/kg, sc 600 + 5 µg/kg 600 + 0.5 µg/kg	-1 hr 8-9 24 hr	8-9 24 hr	Sprague-Dawley rats	23 20 20 21	50+ 41 29+ 30 25+ 32 41+ 36	65% red ant 65% red ant 87% - add	Fujinaga et al., '91
Ochratoxin A Protein Deficiency combinations	2 mg/kg, po 3 mg/kg, po 26% (control) 16% (throughout pregnancy) 4% 2 mg/kg + 26% 2 mg/kg + 16% 2 mg/kg + 8% 2 mg/kg + 4% 3 mg/kg + 26% 3 mg/kg + 16% 3 mg/kg + 8% 3 mg/kg + 4%	--	7	CD-1 mice	46 46 12 13 11 13 13 13 12 11 11 13 10 11 11 11 11 11	24+ 19 30+ 37 8+ 0 7+ 0 10+ 3 10+ 10 15+ 5 10+ 21 32+ 13 46+ 78 23+ 25 16+ 17 32+ 45 49+ 81	40% - ant 20% - ant 80% - ant 64% - ant 47% - ant 96% - add 149% enh syn	Singh & Hood, '85

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	exp ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Ochratoxin A	2 mg/kg, ip 4 mg/kg	same	?	CD-1 mice	18 18 18 18 18 18 18 18	14+ 36 30+ 56 11+ 4 20+ 26 40+ 62 7+ 0 15+ 1 28+ 13		Hood et al., '78
T-2 Toxin combinations	0.5 mg/kg, ip 2+ 0.5 mg/kg 4+ 0.5 mg/kg		9		18 18 18 18 18 18 18 18	100% - ant 100% - add		
Ochratoxin A	2 mg/kg, ip 4 mg/kg							
T-2 Toxin combinations	0.5 mg/kg, ip 2+ 0.5 mg/kg 4+ 0.5 mg/kg				18 18 18	31+ 19 43+ 31	104% exc add 130% exc syn	
Phenothiazine (T-82)	2000 mg/kg, po	same	11	Wistar rats	13	64+ 92		Horvath et al., '76
Riboflavin ATP combinations	100 mg/kg, ip 12.4 mg/kg, ip 2000 + 100 mg/kg 2000 + 12.4 mg/kg 2000+100+12.4 mg/kg 2000 mg/kg, po 100 mg/kg, ip 12.4 mg/kg, ip 2000 + 100 mg/kg 2000 + 12.4 mg/kg 2000+100+12.4 mg/kg		12		10 8 7 10 10 22 11 10 9 8 7	33+ 20 13+ 7 65+ 63 27+ 37 44+ 55 29+ 96 10+ 6 41+ 7 29+ 75 23+ 50 26+ 76	61% dec ant 38% dec ant 81% dec ant	
Phenytoin Acetaminophen combination	55 mg/kg, ip 300 mg/kg, ip 55 + 300 mg/kg	-1 hr	11 + 12	CD-1 mice	?	14+ 12 2+ 0 24+ 22	184% enh syn	Lum & Wells, '86
Phenytoin Caffeine combinations	50 mg/kg 100 mg/kg 150 mg/kg 100 mg/kg 100 + 100 mg/kg 150 + 100 mg/kg 100 + 100 mg/kg 150 + 100 mg/kg		10	mice	?	13+ 0 59+ 5 87+ 0 3+ 1 79+ 46 100- 94+ 0 100-	184% enh syn - enh ? 138% enh syn - enh ?	Skalko & Kwasigroch '81
Agents Investigated	Doses	Dose time	exp ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Phenytoin	55 mg/kg, ip 65 mg/kg		11	CD-1 mice	≥ 10/group	28+ 7 29+ 17		Wong et al., '89
Diethyl Maleate L-Butathione-(S,R)- sulfoximine combinations	300 mg/kg, ip 150 mg/kg 1.8 g/kg, ip 1.0 g/kg, drink w. 842 mg/kg, drk w. 55 + 300 mg/kg 55 + 150 mg/kg 65 + 300 mg/kg 65 + 150 mg/kg 55 mg + 1.8 g/kg 65 mg + 1.8 g/kg 55 mg + 1 g/kg 55 + 842 mg/kg	-0.5 hr	12		5+ 0 2+ 1 10+ 1 7+ 2 6+ 4 13+ 16 28+ 23	123% enh syn 134% enh syn -		
(HCB) combinati on	5 μg/kg, po 10 μg/kg 30 μg/kg 100 μg/kg, po 200 μg/kg 300 μg/kg 10 μg/kg, po 20 μg/kg 60 μg/kg 120 μg/kg 5 + 200 μg/kg 10 + 100 μg/kg 10 + 200 μg/kg 10 + 300 μg/kg 30 + 100 μg/kg 30 + 200 μg/kg 10 + 60 μg/kg 20 + 20 μg/kg	same	10 - 13	C57BL/6N mice	11 10 11 9 13 10 11 19 20 10 10 12 10 11 8 11 11 10	50 89 100 83 96 96 0 81 100 -	additive; cannot evaluate	Birnbaum et al., '87

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Dose	Dose	Species/	N/	%	Effect ³	Reference	
	time	cp ¹	strain	Group	Affect ²	Rept Calc		
Reserpine	0.3 mg/kg, im 1.0 mg/kg 1.5 mg/kg 0.1 mg/kg, im 0.8 mg/kg 1.0 mg/kg 1.5 mg/kg 2.0 mg/kg 0.5 mg/kg, im 1.0 mg/kg 2.0 mg/kg 5 mg/kg	same	9	Sprague Dawley Rats	12 22 12 35 23 15 19 12 14 12 12 12 13 12 12 15	5 21 2 1 0 0 22 33 1 4 0 0 37 31 -		Gottman & Yakovac, '65
Epinephrine	0.5 mg/kg, im 1.0 mg/kg 2.0 mg/kg 5 mg/kg	same	10		12 14 12 12 12 12 12 13 12 12 12 12 12 12 15	33 1 4 0 0 -		
Sodium salicylate Immobilization combinations	400 mg/kg, sc 500 mg/kg 3.75 hrs. 1 + 500 mg/kg 1+400 mg/kg+3.75hr	same	10		12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 15	78 100	242t inc syn 270t inc syn	
Retinoic Acid Cycloheximide combination	120 mg/kg, po 0.1 mg/kg, po x 3 120 + 0.1 mg/kg	same	13	Albino rats	15 14 13	11+100 12 + 0 23+ 52	61t dec ant	Kistler, '81
Retinoic Acid Protein Deficiency combinations	10 mg/kg, po 2.5% in diet, daya 50 2-? 100 200 300 10 mg/kg, 2.5% 10 mg/kg, 50 10 mg/kg, 100 10 mg/kg, 200 10 mg/kg, 300	--	9	Wistar (?) rats	- 8 10 10 11 6 6 9 8 11 9	- 0 + 0 1 + 3 2 + 2 1 + 0 1 + 5 10+ 67 5 + 56 4 + 49 2 + 19 2 + 12	- inc pot 1525t inc syn 1525t inc syn 2100t inc syn 233t inc syn	Nolen, '72
Rhodamine 123 2-Deoxy-glucose combinations	15 mg/kg, ip 500 mg/kg, ip 6 + 500 mg/kg 12 + 500 mg/kg 15 + 500 mg/kg	same	6-9	CD-1 mice	15 15 16 15 14	6 + 2 18 + 3 40+ 19 43+ 20 41+ 17	276t - syn	Hood et al., '86

Agents Investigated	Doses	Dose	Species/	N/	%	Effect ³	Reference	
	time	cp ¹	strain	Group	Affect ²	Rept Calc		
Rhodamine 123	15 mg/kg, ip	same	6-	CD-1 mice	15	11 + 9		
Rhodamine 60	0.5 mg/kg, ip		9		15	17+ 41		
Rhodamine 116	15 mg/kg, ip				15	7 + 0		
Rhodamine 8	15 mg/kg, ip				15	7 + 3		
2-Deoxy-glucose combinations	500 mg/kg, ip (same order) 15 + 500 mg/kg 0.5 + 500 mg/kg 15 + 500 mg/kg 15 + 500 mg/kg				15	12 + 1		
					15	14+ 32	139t exc syn	
					15	35+ 61	135t exc syn	
					15	7 + 1	40t - ant	
					15	9 + 5	43t - ant	
Ribavirin	2.5 mg/kg, ip	same?	8	LVG Hamsters	14	2 + 27		
Adenine	5.0 mg/kg, ip				14	25+ 56		
Guanine	100 mg/kg				-	7 + 0		
	100 mg/kg				-	7 + 0		
Rib. + Aden.	2.5 + 100 mg/kg				9	6 + 14	69t - ant	
	5.0 + 100 mg/kg				10	74+ 68	178t pot pot	
Rib. + Guan.	2.5 + 100 mg/kg				10	4 + 17	72t - ant	
	5.0 + 100 mg/kg				13	31+ 56	109t - add	
Rib.+ Aden. + Guan.	2.5+100+100 mg/kg				9	5 + 40	155t pot pot	
	5.0+100+100 mg/kg				8	77+ 52	161t pot pot	
Rubratoxin-B T-2 Toxin combination	0.4 mg/kg, ip 0.5 mg/kg, ip 0.4 + 0.5 mg/kg	same	10	CD-1 mice	26 24 19	31 + 0 24 + 8 56+ 13		Hood, '86
Salicylamide Protein Restriction combinations	25 in diet 25a casein 8t casein 2 + 25t 2 + 8t	same	5-11 or 12-18	Holtzman rats	3 4 7 6 4 5	7 + 13 7 + 2 7 + 0 7 + 0 7 + 2 7 + 6	15t red ant 46t red ant	Knight & Roe, '78

(continued)

INTERACTIONS IN DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY

59

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Salicylate, Sodium Ferrous Gluconate Manganese Sulfate Cuprous Sulfate combinations	250 mg/kg, po 500 mg/kg 16 mg/kg, ip 10 mg/kg, ip 6 mg/kg, ip 250 + 16 mg/kg 500 + 16 mg/kg 250 + 10 mg/kg 500 + 10 mg/kg 250 + 6 mg/kg 500 + 6 mg/kg	-1 hr	8, 9, 10	Wistar (?) rats	8 9 7 6 4 7 9 6 6 3 8	7 + 4 26 + 66 4 + 1 8 + 2 8 + 0 10 + 20 42 + 88 8 + 39 65 + 73 10 + 21 32 + 64	188% - syn 134% - syn 294% pot syn 135% pot syn 163% - syn 96% - add	Kimmel et al., '74
Salicylic Acid (Acetyl) Ferrous Gluconate combination	125 mg/kg, po 16 mg/kg, ip 125 + 16 mg/kg	-1 hr	8, 9, 10	Wistar (?) rats	26 - 31	91 -	135% pot syn	Kimmel et al., '74
Salicylic Acid Pyridyl-3- methanol combination	500 mg/kg, po 1000 mg/kg 500 mg/kg, po 1000 mg/kg 500 + 500 mg/kg 500 mg/kg, po 1000 mg/kg 500 mg/kg, po 1000 mg/kg 500 + 500 mg/kg	same	9 17	MDRI mice	13 12 22 8 13 13 5 20 8 12	16 21 13 18 20 16 66 14 15 12	69% - ant	Cekanova et al., '74
Seocalonic Acid D Dimethyl- sulfoxide combinations	30 mg/kg, ip -- 30 mg/kg in 10% 30 mg/kg in 20% 30 mg/kg in 30%	same	12	CD-1 mice	12 12 10 8	45 38 7 47	84% pot add 16% pot ant 104% - add	ElDeib & Reddy, '88

Agents Investigated	Doses	Dose time	CD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
Sodium Dichromate sodium Arsenate Copper Sulfate combinations	2 mg/kg, ip 5 mg/kg, ip 20 mg/kg, ip 2 + 5 mg/kg 2 + 20 mg/kg 5 + 20 mg/kg 2 + 5 + 20 mg/kg	same?	8	Wistar rats	5 5 5 4 5 4 5	9 + 26 6 + 30 5 + 28 64 + 58 3 + 22 14 + 39 57 + 82	172% inc syn 37% - ant 77% - ant 134% inc syn	Mason et al., '89
Sodium Selenite	12.7 μ mol/kg, sc 18.6 μ mol/kg 27.2 μ mol/kg 40 μ mol/kg 58.8 μ mol/kg 86.3 μ mol/kg 12.7 μ mol/kg 18.6 μ mol/kg 27.2 μ mol/kg 40 μ mol/kg 58.8 μ mol/kg 86.3 μ mol/kg 50 mg/kg, 46.2 μ mol + 50 mg/kg		12 16	IVCS mice	7 8 8 10 11 7 6 6 9 9 7 6 6 6 7	3 7 17 30 died died 12 16 3 died died died 4 29 3 5 11 33 10 5 16 20 66 28 8 died	? prevent ?	Yonamota et al., '83
Vitamin E combination	15.2 μ mol/kg, sc 22.3 μ mol/kg 32.7 μ mol/kg 48 μ mol/kg 2 mM/kg, sc 5 mM/kg 15.2 μ mol + 2 mM/kg 22.3 μ mol + 2 mM/kg 32.7 μ mol + 2 mM/kg 48 μ mol + 2 mM/kg 15.2 μ mol + 5 mM/kg 22.3 μ mol + 5 mM/kg 32.7 μ mol + 5 mM/kg 48 μ mol + 5 mM/kg	-5, 4, 3, 2, 1 days	12	CL-1 mice	7 7 7 7 6 6 6 7 7 7 7 7 7 7 7	3 5 11 33 10 16 20 66 28 8 - 16 20 66 28 8 died	38% - ant 94% - add 95% - add 153% exc syn 67% - ant 255% exc syn 47% - ant -	
Glutathione combinations		-20 min.						

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
TCDD Aroclor 1254 combination	20 µg/kg, po 244 µg/kg, po	-24 hr	10 9	C57BL/6J mice	10 11 17	12+ 62 7+ 0		Hassoun et al., '87
Dexamethasone combination	20 µg + 244 µg/kg 90 µg/kg, po 244 + 90 µg/kg	-24 hr	10 13 13		10 10 9	18+ 6 5+ 70 11+ 86	32% ant ant 118% - add	
TCDD Benzo(a)-pyrine combinations	30 µg/kg, ip 150 µg/kg, sc 30 µg + 150 µg/kg 30 µg/kg, ip 150 µg/kg, sc 30 µg + 150 µg/kg	-5 hr. same	11	MDRI mice	10 8 14 8 10 6 14	54 15 55 50 84 10 80		Hassoun, '87
TCDD Hydro-cortisone combinations	3 µg/kg, po 25 µg/kg, sc 50 µg/kg, sc 100 µg/kg, sc 3 µg + 25 µg/kg 3 µg + 50 µg/kg 3 µg + 100 µg/kg	same	7 10 13	C57BL/6N mice	13 14 13 20 13 13 19	13+ 0 8+ 4 14+ 10 16+ 29 14+ 99 22+100 38+100	85% noi add 450% syn syn 330% syn syn 238% syn syn	Sirnbaum et al., '86

Agents investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ % Rept Calc	Reference
TCDD β-Naphtho-flavone combinations	25 µg/kg, ip 80 µg/kg, sc 25 µg + 80 µg/kg 25 µg/kg, ip 80 µg/kg, sc 25 µg + 80 µg/kg 25 µg/kg, ip 80 µg/kg, sc 25 µg + 80 µg/kg	same	11 12	C57BL mice	11 11 10 10 9 10 12 11 11	30 21 61 20 11 37 23 16 13		Hassoun & Dencker, '82
TCDD β-Naphtho-flavone combinations	16 µg/kg, ip 100 µg/kg, sc 16 µg + 100 µg/kg 16 µg + 100 µg/kg 16 µg + 100 µg/kg 16 µg + 100 µg/kg 16 µg/kg, ip 100 µg/kg, sc 16 µg + 100 µg/kg 16 µg/kg, ip 100 µg/kg, sc 16 µg + 100 µg/kg 16 µg/kg, ip 100 µg/kg, sc 16 µg + 100 µg/kg	same	10	MDRI mice	19 6 6 6 11 9 7 6 6 7 9 12 7 14 8 9 10	33% - ant 183% enh syn 252% enh syn 190% enh syn 138% enh syn 27 9 50 35 17 62 11 3 27	120% enh syn 119% enh add 33% - ant 183% enh syn 252% enh syn 190% enh syn 138% enh syn 139% enh syn 119% enh add 193% enh syn	
TCDD PCB HCBD TCBD combinations	20 µg/kg, po 280 µmol/kg, po 750 µmol/kg, po 250 µmol/kg, po 750* µmol/kg, po 20 µg + 250 µmol/kg 20 µg + 750 µmol/kg 20 µg + 750* µmol/kg	-1 day? +/ or 9	10	C57BL/6J mice	?	60 -(0?) 0 -(0?) 0 31 7 13		Siegel et al., '89
							52% ant ant 12% ant ant 22% ant ant	

(continued)

INTERACTIONS IN DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY

81

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ + Rept Calc	Reference
Trypan Blue Thyrotropin (TSH) combinations	110 mg/kg, ip. 5 USP/animal, ip 10 USP/animal 20 USP/animal 140 mg + 5 USP 140 mg + 10 USP 140 mg + 20 USP 6 mg + 10 USP 6 mg + 20 USP	1/4 days 7, 8, 9, 10	8	Wistar rats	18 9 10 10 20 17 8 8 15 15	44+ 7% 1+ 0 8+ 1 4+ 1 13+ 25 45+ 83 70+ 79 62+ 97 6+ 4 33+ 60	98% noi add 114% noi add 88% noi add 167% inc syn 158% inc syn	Beaufolin & Roberts, '66
Valproic Acid Folinic Acid combinations	500 mg/kg, ip 12 mg infused over days 7.5-8.5 500 mg/kg 500 mg/kg + 12 mg 500 mg/kg + 12 mg	a.m. hours 8-10 10-12 12-14 8-14	8	Han: MDRI mice	157 157 157 157 157 157 157 157	31+ 49 40+ 12 34+ 41 41+ 56 26+ 41 43+ 23 31+ 44 41+ 27	65% prt ant 129% noi syn 99% prt add 91% prt add	Wagner & Mau, '91
Vitamin A Zinc Deficiency combinations	300 IU/day, po 3000 IU/day, po 30,000 IU/day, po 0 in diet 9 ppm in diet 100 ppm in diet 300 IU + 0 ppm 300 + 9 300 + 100 3000 IU + 0 ppm 3000 + 9 3000 + 100 30,000 IU + 0 ppm 30,000 + 9 30,000 + 100	same	8-12	Sprague-Dawley rats	7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	53 29 1 46 26 20 67 75 61	5300% int syn 2900% int syn (control) 230% int syn 130% int syn (control) 110% - add 123% - syn (control)	Eckhart & Burley, '79

Agents Investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/ Group	% Affect ²	Effect ³ + Rept Calc	Reference
Vitamin A Hyperthermia Vit. A + Hyperthermia	50,000 U/kg 200,000 U/kg 60 min. water incubat. 39.5°C 50,000 U/kg combination	-1 hr	8	Hamster	25 8 24 29	3 79 8 36	327% enh syn	Farm & Farm, '79
Vitamin A Trypan blue combinations	300,000 IU, po 375,000 IU, po 450,000 IU, po 6.25 mg/kg, ip 12.5 mg/kg, ip 300,000 IU/kg + 6.25 mg/kg 300,000 IU/kg + 12.5 mg/kg 375,000 IU/kg + 6.25 mg/kg 375,000 IU/kg + 12.5 mg/kg 450,000 IU/kg + 6.25 mg/kg 450,000 IU/kg + 12.5 mg/kg	?	9	Wistar rats	117 87 87 117 247 127 97 97 107 77 77	5+ 1 13+ 3 6+ 9 7+ 0 17+ 3 13+ 1 31+ 20 9+ 18 28+ 18 5+ 62 30+ 60	105% pot add 196% pot syn 117% pot add 163% pot syn 309% pot syn 297% pot syn	Wilson, '64
Warfarin Vitamin K1 combinations	0.15 mg/kg 10 mg/kg 100 + 10 mg/kg 100 + 10 mg/kg 50 + 10 mg/kg 25 + 10 mg/kg 12 + 10 mg/kg 6 + 10 mg/kg 3 + 10 mg/kg 1 + 10 mg/kg	same	8-20 9-20 1-12 9-20	Sprague-Dawley rats	2 6 5 6 4 5 5 5 3 3	0+ 0 0+ 0 0+ 0 15+ 36 0+ 34 2+ 37 0+ 24 10+ 17 0+ 28 0+ 3	reduced maternal toxicity - can't evaluate	Howe and Webster, '90

(continued)

TABLE 2. Key elements of interaction studies completed in developmental toxicology (continued)

Agents Investigated	Doses	Dose time	GD ¹	Species/strain	N/Group	% Affected ²	Effect ³	% Rept Calc	Reference
α -Irradiation	0.5 Gy whole body 1 Gy		8	MMRI mice	25 24 14 14 18 17 12 11	20 41 55 35 23 45 38 44			Michel & Baille, '87
Cadmium (Cd)	2 mg/kg, ip								
Mercury (Hg)	2 mg/kg, ip								
α -rad + Cd	0.5 Gy + 2 mg/kg	-30							
	1 Gy + 2 mg/kg	min							
α -rad + Hg	0.5 Gy + 2 mg/kg 1 Gy + 2 mg/kg								
α -Irradiation	200 r	-25	9	Wistar rats	12 15	33 + 35 5 + 0			Srebro & Bielen, '72
5-Hydroxy-tryptamine combination	1 mg/kg, sc	min							
	200 r + 1 mg/kg								

Day of Gestation

²Percent affected (usually resorptions + malformations in live implants, unless only one is reported)³Effect, percent of additive, category of effect reported by authors, category of effect based on recommendations in this paper (add = additive; all = alleviate; ame = amelioration; ant = antagonism; dec = decrease; elin = eliminated; enh = enhance; exc = exacerbate; inc = increase; int = interaction; nd = no data reported; noi = no significant interaction; ns = not specified; pot = potentiation; prt = protection; red = reduction; - = can't tell from report)

ditivity; of these interactions, 16% produced increases in excess of 200% over the additive effect. As mentioned, Figure 1 presents the percent of doses, but a similar picture emerged when looking at the number of agents or studies involved (rather than the number of doses). Clearly, concurrent exposure to two or more exogenous agents may lead to striking decreases or increases in developmental toxicity.

Terminology reported in the papers ranged from reduction, decrease, or amelioration, to enhanced, additivity, potentiation, synergism, and interaction. A cursory review of these studies suggests that "potentiation" was the term misused most often; frequently the more appropriate term would have been synergism. Ritter ('84) made a case for referring to synergism as potentiation, but the definitions provided herein are more consistent with current usage in the broader field of toxicology—although many medical dictionaries do not differentiate between potentiation and synergism. Furthermore, in the present paper, since resorptions and malformations were combined in most cases, "potentiation" could not be applied since there was not a "0 effect" in most studies.

Consistent with the use of the terms in the field of toxicology (cf. Klaassen, '90; Klaassen and Eaton, '91), it is proposed that the following terminology be adopted to characterize additivity and interactions in developmental toxicology:

1. **Additivity:** The combined effect of two or more developmental toxicants approximates the sum of the effects (± 1 SD) of the agents administered separately. [A figure of $\pm 20\%$ was selected in the present paper because it is used frequently in developmental toxicology to represent significant differences (e.g., in maternal body weight gain), but a definition needs to include

some reference to the variability of the data. Actually, additivity implies no interaction between the agents, but discussion of the term is included in the present paper because it serves as the basis for the other definitions.]

2. **Antagonism:** The interference of one agent with the developmental toxicity of another; that is, when the combined effect of two or more agents, one or more of which are present at doses that would be developmentally toxic if given individually, is significantly less than the sum of the effects of the agents administered separately.

3. **Potentiation:** The increased effect of a developmental toxicant by concurrent action of another agent at a dose that is not developmentally toxic. In cases in which the second agent is a developmental toxicant at higher levels, this could be a special case of synergism.

4. **Synergism:** The combined effect of two or more developmental toxicants is significantly greater than the sum of the effects of each agent administered alone.

5. **Interaction:** If none of the above terms applies (e.g., the data are insufficient to categorize the nature of the interaction) or, as typically used in this paper, a generic term applying to any developmental toxicant interaction, including the above terms with the exception of additivity.

The majority of interaction studies reviewed in Table 2 of this paper employed a limited dosage range, frequently a single dose level of one or both agents. Therefore, applying a term such as potentiation or synergism is specific for the doses studied, and interactions at those doses cannot be assumed to predict effects at other doses or to estimate changes in the slope of dose response functions. Figures 2–6 illustrate various effects on the dose-effect curves from selected studies in Table 2. Figure 2 presents an example of response additivity from two levels of cocaine and diazepam ad-

TABLE 3. Cross-reference to Table 2 of chemical and physical agents included in interaction studies

Acetaminophen (see Phenytoin)
Acetazolamide
Actinomycin D (see also Chloridine, Fluorouracil, Hydroxyurea, 6-Mercaptopurine)
Adenine (see Ribavirin)
Adrenalectomy (see Caffeine)
Alcohol (see Ethanol)
Amiloride (see Acetazolamide, 2-Methoxyethanol)
6-Aminonicotinamide
Aminothiadiazole
2-Amino-1,3,4-thiadiazole
Amitriptyline (see Chlordiazepoxide)
Arachidonic acid (see Triamcinolone)
Arochlor 1254 (see TCDD)
Arsenate, Sodium
Arsenic
Arsenite, Sodium
Aspirin (also see Ethanol, Isotretinoin)
ATP (see Phenothiazine)
AY 9944®
5-Azacytidine
BAL [British Anti-Lewisite] (see Arsenate, Sodium; Arsenite, Sodium)
Benzene
Benzo(a)-pyrine (see TCDD)
Bismuth nitrate (see Cadmium)
β-Naphthoflavone (see Caffeine, TCDD)
5-Bromodeoxyuridine
L-Buthione-(S,R)-sulfoximine (see 5-Fluorouracil, Phenytoin)
Cadmium (see also X-irradiation)
Cadmium chloride
Caffeine (see also Acetazolamide, Actinomycin D, 5-Azacytidine 5-Bromodeoxyuridine, Cycloheximide, Cyclophosphamide, Di(2-ethylhexyl)phthalate, Emetine, 2-Ethylhexanol, 2-Ethylhexanoic acid, 5-Fluoro-2-deoxyuridine, γ-radiation, Hydroxyurea, Mitomycin C, X-irradiation)
Carbon disulfide
Chlorambucil (see Caffeine)
Chlorcyclizine
Chlordiazepoxide
Chloridine
Cinnamaldehyde (see 5-Azacytidine)
Clamping of Uterus (see Acetazolamide)
Cobalt Chloride (see 5-Azacytidine)
Cocaine
Copper Sulfate (see Sodium dichromate)
Cortisone acetate (see Ethanol)
Cuprous sulfate (see Salicylate)
Cycloheximide (see also Hydroxyurea, retinoic acid)
Cyclophosphamide (see also Caffeine, 5-Fluorouracil)
Cytidine (see Hydroxyurea)
Cysteine (see Cyclophosphamide, Thiabendazole)
Cytochalasins
Cytosine arabinoside (see also Hydroxyurea)
Deoxycytidine (see Hydroxyurea)
2-Deoxyglucose (see Rhodamines)
Dexamethasone (see TCDD)
Diazepam (also see Cocaine)
Dibenzofurans (note Polychlorinated dibenzofurans)
Dichloroethane (see Benzene)
Diethylmaleate (see Cyclophosphamide, Phenytoin, Thiabendazole)
Di(2-ethylhexyl)phthalate
Diltiazem (see Cocaine)
Dimercaprol (also see BAL) (see Arsenite, Sodium)
Dimethylsulfoxide (see Chloridine, 6-Mercaptopurine, Secalonic acid D)

(continued)

TABLE 3. Cross-reference to Table 2 of chemical and physical agents included in interaction studies (continued)

Diphenylhydantoin (also see Phenytoin)
Dithiocarbamates (see Cadmium)
EDTA (see Chlorcyclizine)
EGTA (see Chlorcyclizine)
Elymoclavine
Emetine
Epinephrine (see Reserpine)
Ergotamine (see Acetazolamide)
Estradiol valerate (see Hydroxyprogesterone caproate)
Ethanol (see also 2-Ethoxyethanol, 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyacetic acid, Lead acetate, Marijuana)
Ethonium (see Chloridine, 6-Mercaptopurine)
2-Ethoxyethanol
2-Ethylhexanol
2-Ethylhexanoic acid
Ethylene thiourea
Fentanyl (see Nitrous oxide)
Ferrrous gluconate (see Salicylate)
5-Fluoro-2'-deoxyuridine (also see Hydroxyurea)
5-Fluorouracil
Folinic acid (see Valproic acid, Nitrous oxide)
Formic Acid (see 2-Methoxyethanol)
γ-Radiation
Glucose, d- (see 2-Methoxyethanol)
Glutathione (see Cyclophosphamide, Sodium selenite, Thiabendazole)
Glycine (see 2-Methoxyethanol)
Guanine (see Ribavirin)
Hadacidin (see Hydroxyurea)
Halothane (see Nitrous oxide)
Hormones (see Actinomycin D)
Hydrocortisone (see TCDD)
Hydrogen Sulfide (see Carbon disulfide)
Hydroxyprogesterone caproate
5-Hydroxytryptamine (see X-irradiation)
Hydroxyurea (also see 5-Bromodeoxyuridine)
Hypercholesterolemia-provoking diet (see AY 9944®)
Hyperthermia (see also Arsenic, Dinoseb, Elymoclavine, Ethanol, Lead Acetate, Vitamin A)
Hypothermia (see Dinoseb)
Immobilization (see Reserpine)
Insulin (see Chloridine, 6-Mercaptopurine)
Ionizing Radiation (note γ-Radiation; X-irradiation)
Inhalane (see Nitrous oxide)
Isotretinoin (see also Retinoids)
Lead Acetate (see also Cadmium, Manganese)
Leucovorin (see Methotrexate)
Lindane (see Cadmium)
Magnesium deficiency
Magnesium sulfate (see Chloridine, 6-Mercaptopurine)
Mancozeb (see Maneb)
Maneb
Manganese (see Lead Acetate)
Manganese Sulfate (see Salicylate)
Marijuana (see also Ethanol)
6-Mercaptopurine (see also 5-Fluorouracil)
Mercury (see also X-irradiation, Methylmercury)
Methotrexate
2-Methoxyethanol
2-Methoxyacetic acid
3-Methyl cholanthrene (see Ethylenethiourea)
N-Methyl-N'-Nitro-N-nitrosoguanidine (see Caffeine)
N-Methyl-2-thioimidazole (see Ethylenethiourea)
1-Methyl Xanthine (see Mitomycin C)
Microwave (see Cytosine arabinoside, γ-Radiation)
Mitomycin C (also see Caffeine)

(continued)

TABLE 3. Cross-reference to Table 2 of chemical and physical agents included in interaction studies (continued)

NAD precursors (see Aminothiadiazole)
β -Naphthoflavone (see Caffeine, Cyclophosphamide, TCDD)
Niacin (see 6-Aminonicotinamide)
Nicotinamide (see 2-Amino-1,3,4-thiadiazole hydrochloride)
Nicotine (see Acetazolamide)
Nitrite (see Ethylenethiourea)
Nitrous oxide
Noise stress (see Magnesium deficiency)
Norchlorcyclizine (see Chlorcyclizine)
Nucleic Acids (see Actinomycin D)
Ochratoxin A
Paraxanthine (see Mitomycin C)
PCBs (see TCDD)
Pentoxyl (see Chloridine, 6-Mercaptopurine)
Phenobarbital (see Cyclophosphamide, Diphenylhydantoin, Ethylenethiourea, Marijuana)
Phenothiazine (T-82)
Phenoxybenzamine (see Acetazolamide, Nitrous oxide)
Phenylephrine (see Acetazolamide)
Phenytoin (see also Diphenylhydantoin)
Phorone (see 5-Fluorouracil)
Polychlorinated dibenzofurans
Prazosin (see Acetazolamide, Cocaine)
Propranolol (see Caffeine)
Propineb (see Maneb)
Propyl gallate (see Hydroxyurea)
Protein deficiency (see Cytochalasins, Ochratoxin A, Retinoic acid, Salicylamide)
Promycin (see Chloridine, 6-Mercaptopurine)
Pyridyl-3-methanol (see Salicylic acid)
Pyrimidines (see 5-Fluorouracil)
Pyrimethamine (see Chloridine)
Radiofrequency radiation (see 2-Methoxyethanol; note also Hyperthermia)
Reserpine
Retinoic acid (see also TCDD; note also Vitamin A)
Retinyl acetate (see Ethanol)
Rhodamines
Ribavirin
Riboflavin (see Phenothiazine)
Ro 15-4513 (see Ethanol)
Rubratoxin-B
Salicylamide
Salicylate
Salicylic acid
Sarcosine (see 2-Methoxyethanol)
Secalonic acid D
Selenium (note Sodium selenite)
Serine (see 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyacetic acid)
Serotonin (see Acetazolamide)
Sex steroids (see Hydroxyprogesterone caproate)
SKF-525A (see Chlorcyclizine, Cyclophosphamide, Diphenylhydantoin, Ethylenethiourea)
Sodium acetate (see 2-Methoxyethanol, 2-Methoxyacetic acid)
Sodium arsenate (see Sodium dichromate)
Sodium chloride (see Cyclophosphamide)
Sodium dichromate
Sodium nitrate (see Ethylene thiourea)
Sodium salicylate (see also Reserpine)
Sodium selenite
Stress (see Diazepam, Reserpine)
T-2 Toxin (see Ochratoxin A, Rubratoxin-B)
T-82 (see Phenothiazine)
TCDD
TCDF (see TCDD)

(continued)

TABLE 3. Cross-reference to Table 2 of chemical and physical agents included in interaction studies (continued)

Theobromine (see Mitomycin C)
Theophylline (see Mitomycin C)
Thiabendazole
Thio-TEPA (see Caffeine)
Thyroid-stimulating hormone (see Trypan blue)
Thyrotropin (see Trypan blue)
Timolol (see Caffeine)
Toluene (see Aspirin)
1-(p-tosyl)-3,4,4-trimethylimidazolidine (see Methotrexate)
Triamcinolone
Triparanol
Trypan blue (see also 5-Fluorouracil, Vitamin A)
Valproic acid
Vinyl chloride (see Trypan blue)
Vitamin A (note also Retinoic acid)
Vitamin E (see Sodium selenite)
Vitamin K1 (see Warfarin)
Warfarin
Xanthine (see 2-Methoxyethanol, Mitomycin C)
X-irradiation (note also Ionizing Radiation; see also 5-Azacytidine, Caffeine, γ -radiation)
Zinc chloride (see Cadmium chloride, Mercury)
Zinc deficiency (see Acetazolamide, Cadmium chloride, 6-Mercaptopurine, Valproic acid, Vitamin A)

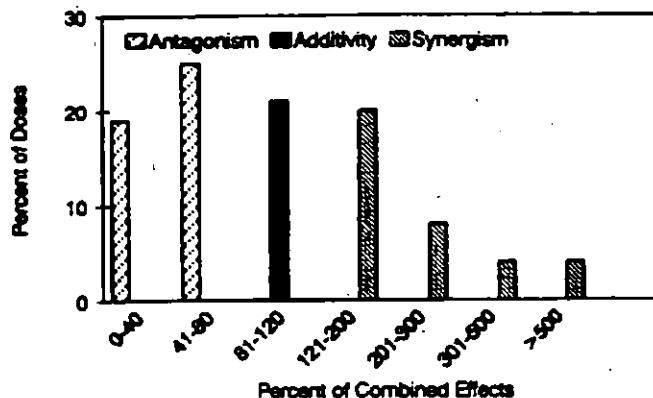


Fig. 1. Frequency distribution of percent of doses (adding to 100%) of various agents that produced antagonistic, additive, and synergistic effects.

ministered to mice, with the incidence of resorptions and malformations in the combined conditions approximately equal to the sum of the incidences of the respective doses administered alone. Figure 3 illustrates antagonistic effects when caffeine was administered along with teratogenic doses of 5-azacytidine. Figure 4 illustrates the effect of hyperthermia on the teratogenicity of lead acetate. An apparent antagonistic effect was observed when hyperthermia accompanied administration of an intermediate level of lead, but a synergistic effect was observed when hyperthermia was administered along with a higher level of lead (it is possible that such an unexpected pattern of effects is an unusual aspect peculiar to these data. However,

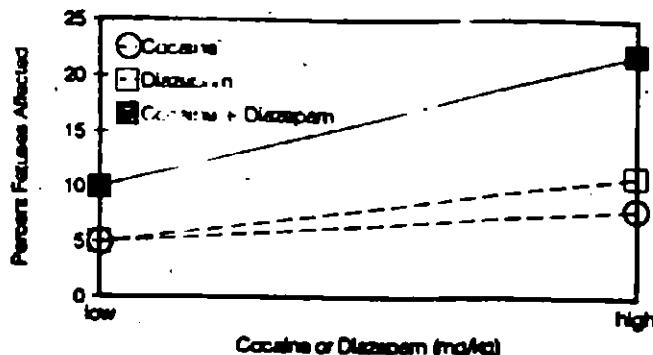


Fig. 2. Example of response additivity produced by cocaine (10 and 20 mg/kg) or diazepam (20 and 40 mg/kg) and combination exposure (10 mg/kg cocaine + 20 mg/kg diazepam and 20 mg/kg cocaine + 40 mg/kg diazepam) in mice (data from Mehanny et al., '91).

such unexpected patterns were observed in several other instances in the data reviewed for this paper, and the reader should be aware that atypical dose-effect curves are not unusual in toxicology—particularly at low doses (e.g., Davis and Svendsgaard, '90). Figure 5 presents an example of the effects of two levels of caffeine on the teratogenicity of various levels of radiation exposure. As shown, the low dose of caffeine had little effect on the dose-effect curve, but the higher dose of caffeine altered the dose-effect curve and shifted it significantly to the left. Figure 6 illustrates the effect on the incidence of cleft palate of several combinations of TCDD and retinoic acid, showing a shift in dose-effect curves, along with possible alterations in the shapes of the curves. Figures 2–6 illustrate the limited generalizability of interactions at selected doses and the non-linear nature of some interactions, and highlight the need to determine quantitative dose-effect relationships whenever possible.

Time-effect relationships must also be considered when interpreting interactive effects. Time is important in two ways: (1) the relative time-courses of action of the two agents; and (2) the time-courses of action of the two agents relative to the timing of developmental events occurring during gestation. As would be expected, Table 2 illustrates that in studies in which the time between doses of the test agents was varied, interactions were noted at some times but not at others. Interactive effects may also be determined by timing of developmental events relative to the time-course of action of the agents. For example, Table 2 shows that in studies that included more than one strain of test animal, some strains exhibited interactions, but others did not. At least some of these strain differences can be accounted for by the differences between strains in precise timing of developmental events (Fraser, '77). For another example of timing differences, suppose that agent B produces forelimb malformations in rat fetuses when administered in the morning of gestation day 13,

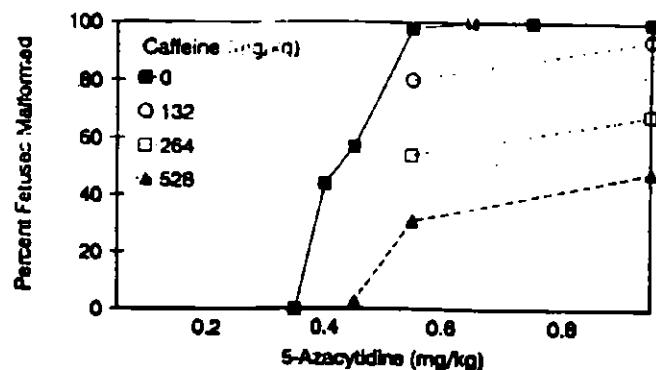


Fig. 3. Antagonistic effects on the incidence of digit malformations in rats when caffeine was administered with teratogenic doses of 5-azacytidine (data from Kurahita and Ihara, '87).

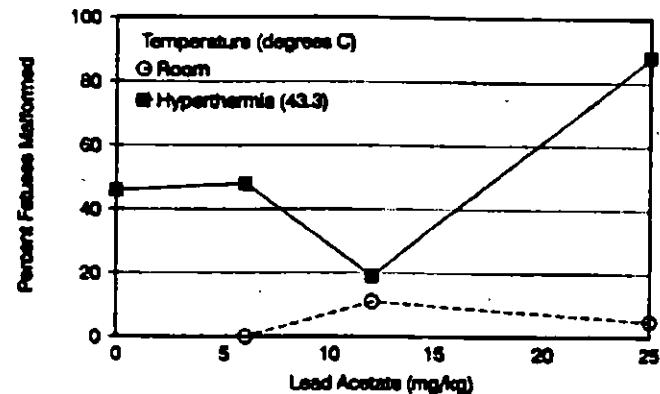


Fig. 4. Combined effects of hyperthermia and lead acetate on the incidence of microencephaly in guinea pigs, showing no apparent effect at the lowest level (6 mg/kg), apparent antagonism at an intermediate level (12.5 mg/kg), and synergism at a higher level (25 mg/kg) of lead (data from Edwards and Beaton, '84).

but hindlimb malformations when administered in the evening of day 13. If agent A delays the absorption of agent B, then the incidence of forelimb malformations may be decreased by concurrent exposure in the morning of day 13, but the incidence of hindlimb malformations may increase. If an investigator monitored only the incidence of forelimb malformations, an entirely incorrect conclusion may be reached about the nature of the interaction between agents A and B.

As is generally accepted, developmental toxicology seeks to define the conditions under which an agent is developmentally toxic, rather than deriving a dichotomous definition of "teratogen" vs. "nonteratogen." Similarly, classification of the nature of an interaction should define the conditions under which the interaction was (or would be expected to be) observed, in addition to a single word categorization.

Regardless of the terminology, however, various kinds of interactions have been reported with sufficient frequency (in at least two-thirds of the studies reported

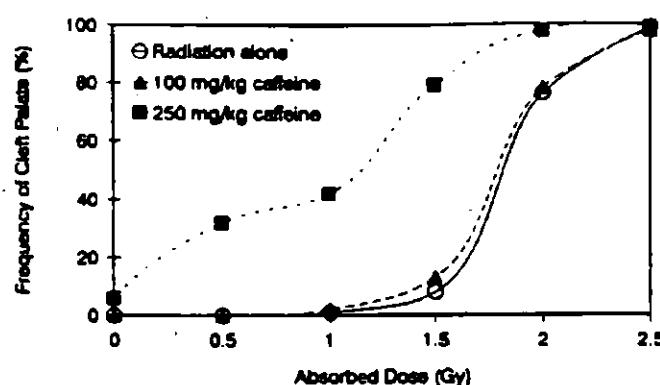


Fig. 5. Example of the synergistic effects of γ -radiation and caffeine on the incidence of cleft palate of mice, with the lower dose of caffeine exerting no apparent effect, but the high dose altering the slope and intercept of the dose-effect curve (used by permission of Academic Press and Kusami et al., '89).

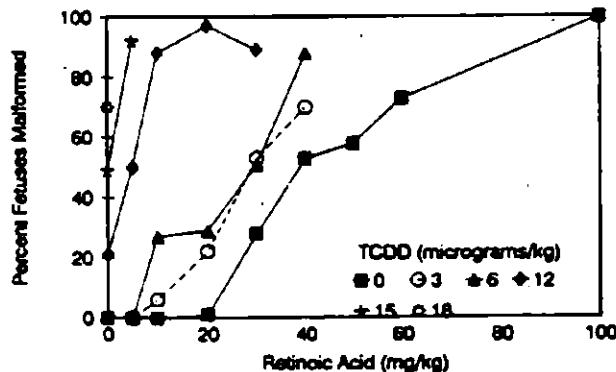


Fig. 6. Synergistic effects of various combinations of TCDD and retinoic acid on the percent of mouse fetuses with cleft palate (data from Birnbaum et al., '89).

in the literature using combined administration of agents; the two-thirds figure may be inflated because negative results are not published as frequently as positive results) that interactions will continue to be investigated by developmental toxicologists. Additionally, the magnitude of change (found in the column entitled "Effect" of Table 2) is noteworthy in several cases; for example, in some cases the combined effect of two chemicals was only 4% of what would be expected based on an additive model. Conversely, some combinations produced effects up to 5,300% of the expected effects. Clearly, the frequency and magnitude of interactions seen in these studies highlight the need for additional interaction studies in the future of developmental toxicology. A terminology of interactions that is consistent across toxicologic specialties will be important for this research and for concept formation in developmental toxicology.

In summary, interaction studies have been conducted since early in the history of developmental tox-

icology. However, terms used to describe the nature of the interactions have been inconsistent. As these studies will probably continue to be undertaken in the future, developmental toxicologists are encouraged to adopt the terminology proposed in this paper for uniformity.

ACKNOWLEDGMENTS

The assistance of Mr. Ron Schuler in providing the literature search, of Ms. Debbie Hornback in copying the articles, and of Dr. John Dougherty and others (including the Journal reviewers) in reviewing and clarifying points in the paper, is gratefully acknowledged.

LITERATURE CITED

- Abel, E.A. (1985) Alcohol enhancement of marihuana-induced fetotoxicity. *Teratology*, **31**:35-40.
- Abel, E.A., S.E. Tan, and M. Subramanian (1987) Effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, phenobarbital, and their combination on pregnancy and offspring in rats. *Teratology*, **36**:193-198.
- Anderson, L.M., and L.J. Priest (1980) Reduction in the transplacental carcinogenic effect of methylcholanthrene in mice by prior treatment with β -naphthoflavone. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **30**:431-446.
- Bariyak, R., and L.V. Timoshenko (1978) Effect of drug combinations on the development of the fetus. In: *Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology*. D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, and J. Langman, eds. George Thieme, Stuttgart, pp. 585-590.
- Barlow, S.M., A.F. Knight, and F.M. Sullivan (1979) Prevention by diazepam of adverse effects of maternal restraint stress on postnatal development and learning in the rat. *Teratology*, **19**:105-110.
- Barlow, S.M., P.R. McElhatton, and F.M. Sullivan (1975) The relation between maternal restraint and food deprivation, plasma corticosterone, and induction of cleft palate in the offspring of mice. *Teratology*, **12**:97-104.
- Beaudoin, A.R. (1973) Teratogenic activity of 2-amino-1,3,4-thiadiazole hydrochloride in Wistar rats and the protection afforded by nicotinamide. *Teratology*, **7**:65-72.
- Beaudoin, A.R. (1976) NAD precursors as antiteratogens against amiodothiadiazole. *Teratology*, **13**:95-100.
- Beaudoin, A.R., and J.M. Roberts (1966) Teratogenic action of the thyroid stimulating hormone and its interaction with trypan blue. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **15**:281-289.
- Beck, S.L., and C.M. Urbano (1991) Potentiating effect of caffeine on the teratogenicity of acetazolamide in C57BL/6J mice. *Teratology*, **44**:241-250.
- Berenbaum, M.C. (1989) What is synergy? *Pharmacol. Rev.*, **41**:93-141.
- Beyer, B.K., M.S. Guram, and W.F. Geber (1984) Incidence and potentiation of external and internal fetal anomalies resulting from chlordiazepoxide and amitriptyline alone and in combination. *Teratology*, **30**:39-45.
- Biddle, F.G., and F.C. Fraser (1977) Maternal and cytoplasmic effects in experimental teratology. In: *Handbook of Teratology*, Vol. 3: Comparative, Maternal, and Epidemiological Aspects. J.G. Wilson and F.C. Fraser, eds. Plenum Press, New York, pp. 3-33.
- Biegel, L., L. Howie, and S. Safe (1989) Polychlorinated biphenyl (PCB) congeners as 2,3,7,8-TCDD antagonists: Teratogenicity studies. *Chemosphere*, **19**:955-958.
- Birnbaum, L.S., M.W. Harris, D.D. Crawford, and R.E. Morrissey (1987) Teratogenic effects of polychlorinated dibenzofurans in combination in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **91**:246-255.
- Birnbaum, L.S., M.W. Harris, C.P. Miller, R.M. Pratt, and J.C. Lamb (1986) Synergistic interaction of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and hydrocortisone in the induction of cleft palate in mice. *Teratology*, **33**:29-35.

- Birnbaum, L.S., M.W. Harris, L.M. Stocking, A.M. Clarke, and R.E. Morrissey (1989) Retinoic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin selectively enhance teratogenesis in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 98:487-500.
- Black, D.L., and T.A. Marks (1986) Inconsistent use of terminology in animal developmental toxicology studies. *Teratology*, 33:333-338.
- Bus, J.S., and J.E. Gibson (1975) Postnatal toxicity of chronically administered paraquat in mice and interactions with oxygen and bromobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 33:461-470.
- Cekanova, E., K.S. Larsson, E. Moerck, and G. Aberg (1974) Interactions between salicylic acid and pyridyl-3-methanol: Anti-inflammatory and teratogenic effects. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 35:107-118.
- Chandra, S.V., R.C. Murthy, D.K. Saxena, and B. Lal (1983) Effects of pre- and postnatal combined exposure to Pb and Mn on brain development in rats. *Indust. Health*, 21:273-279.
- Chaubé, S., and M.L. Murphy (1973) Protective effect of deoxycytidylic acid (CdMP) on hydroxyurea-induced malformations in rats. *Teratology*, 7:79-88.
- Chernoff, N., R.J. Kavlock, P.E. Beyer, and D. Miller (1987) The potential relationship of maternal toxicity, general stress, and fetal outcome. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.*, 7:241-253.
- Chou, T.-C. (1991) The median-effect principle and the combination index for quantitation of synergism and antagonism. In: *Synergism and Antagonism in Chemotherapy*. T.-C. Chou and D.C. Rideout, eds. Academic Press, New York, pp. 61-102.
- Chou, T.-C., and D.C. Rideout (1991) *Synergism and Antagonism in Chemotherapy*. Academic Press, New York.
- Clarke, D.O., C.A. Mebus, F.J. Miller, and F. Welsch (1991) Protection against 2-methoxyethanol-induced teratogenesis by serine enantiomers: Studies of potential alteration of 2-methoxyethanol pharmacokinetics. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 110:514-526.
- Davia, J.M., and D.J. Svendsgaard (1990) U-shaped dose-response curves: their occurrence and implications for risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health*, 30:71-83.
- DeSesso, J.M. (1981) Amelioration of teratogenesis. I. Modification of hydroxyurea-induced teratogenesis by the antioxidant propyl gallate. *Teratology*, 24:19-35.
- DeSesso, J.M., and G.C. Goeringer (1991) Amelioration by leucovorin of methotrexate developmental toxicity in rabbits. *Teratology*, 43:201-215.
- DeSesso, J.M., and G.C. Goeringer (1992) Methotrexate-induced developmental toxicity in rabbits is ameliorated by 1-(*p*-tolyl)-3,4,4-trimethylimidazolidine, a functional analog for tetrahydrofolate-mediated one-carbon transfer. *Teratology*, 45:271-283.
- Dorner, G., F. Gotz, and W.-D. Docke (1983) Prevention of demasculinization and feminization of the brain in prenatally stressed male rats by perinatal androgen treatment. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 81:88-90.
- Eckert, C.D., and L.S. Hurley (1979) Influence of various levels of hypervitaminosis A and zinc deficiency on teratogenesis and DNA synthesis in the rat. *Teratology*, 19:279-284.
- Edwards, M.J., and J. Beatson (1984) Effects of lead and hyperthermia on prenatal brain growth of guinea pig. *Teratology*, 30:413-421.
- ElDeib, M.M.R. and C.S. Reddy (1988) A mechanism of dimethylsulfoxide protection against the teratogenicity of secalonic acid D in mice. *Teratology*, 38:419-425.
- Elis, J., and J.A. DiPaolo (1970) The alteration of actinomycin C teratogenicity by hormones and nucleic acids. *Teratology*, 3:33-38.
- Environmental Protection Agency (1987) Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. 51 Federal Register, 34014:3-1-3-16.
- Ferm, V.H., and R.R. Ferm (1979) Teratogenic interaction of hyperthermia and vitamin A. *Biol. Neonate*, 36:168-172.
- Ferm, V.H., and L. Kilham (1977) Synergistic teratogenic effects of arsenic and hyperthermia in hamsters. *Environ. Res.*, 14:483-486.
- Ficnor, G., and F.F. Wertz (1976) Polybrominated biphenyl non-teratogenic, C-mitosis synergist in rat. *Mutat. Res.*, 36:388 (abst.).
- Forsthoefel, P.F., and M.L. Williams (1975) The effects of 5-fluorouracil and 5-fluorodeoxyuridine used alone and in combination with normal nucleic acid precursors on development of mice in lines selected for low and high expression of Strong's luxoid gene. *Teratology*, 11:1-20.
- Fraser, F.C. (1977) Interactions and multiple causes. In: *Handbook of Teratology*. Vol. 1: General Principles and Etiology. J.G. Wilson and F.C. Fraser, eds. Plenum Press, New York, pp. 445-463.
- Fujii, T. (1976) Mitigation of caffeine-induced fetopathy in mice by pretreatment with beta-adrenergic blocking agents. *Jpn. J. Pharmacol.*, 26:751-756.
- Fujii, T., and H. Nishimura (1974) Reduction in the frequency of fetopathic effects of caffeine in mice by pretreatment with propranolol. *Teratology*, 10:149-152.
- Fujii, T., and T. Nakatsuka (1983) Potentiating effects of caffeine on teratogenicity of alkylating agents in mice. *Teratology*, 28:29-33.
- Fujinaga, M., J.M. Baden, E.O. Yhap, and R.I. Marze (1987) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology*, 67:960-964.
- Fujinaga, M., J.M. Baden, A. Suto, J.K. Myatt, and R.I. Marze (1991) Preventive effects of phenoxybenzamine on nitrous oxide-induced reproductive toxicity in Sprague-Dawley rats. *Teratology*, 43:151-157.
- Gale, T.F. (1984) The amelioration of mercury-induced embryotoxic effects by simultaneous treatment with zinc. *Environ. Res.*, 35:405-412.
- Garcia, M., and M. Lee (1981) Interaction of cadmium and zinc during prenatal development in the rat. *Biol. Trace Element Res.*, 3:149-156.
- Gibson, J.E., and B.A. Becker (1968) Effect of phenobarbital and SKF 525A on the teratogenicity of cyclophosphamide in mice. *Teratology*, 1:393-398.
- Gibson, J.E., and B.A. Becker (1971) Effect of phenobarbital and SKF 525A on placental transfer of cyclophosphamide in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 177:256-262.
- Goldman, A.S., and W.C. Yakovac (1965) Teratogenic action in rats of reserpine alone and in combination with salicylate and immobilization. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 118:857-862.
- Goldstein, R.S., W.R. Hewitt, and J.B. Hook, eds. (1990) *Toxic Interactions*. Academic Press, New York.
- Günther, T., H. Ising, F. Mohr-Nawroth, I. Chahoud, and H.-J. Merker (1981) Embryotoxic effects of magnesium deficiency and stress on rats and mice. *Teratology*, 24:225-233.
- Guram, M.S., T.S. Gill, and W.F. Geber (1982) Comparative teratogenicity of chlordiazepoxide, amitriptyline, and a combination of the two compounds in the fetal hamster. *NeuroToxicology*, 3:83-90.
- Guy, J.F., and M.E. Suchestan (1986) Teratogenic effects of the CD-1 mouse embryo exposed to concurrent doses of ethanol and aspirin. *Teratology*, 34:249-261.
- Haeke, J.M., S. Sato, K. Mayura, and T.D. Phillips (1987) Aroclor 1254 as an antagonist of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Lett.*, 38:299-306.
- Hackman, R.M., and L.S. Hurley (1983) Interaction of dietary zinc, genetic strain, and acetazolamide in teratogenesis in mice. *Teratology*, 28:355-368.
- Hales, B.F. (1981) Modification of the teratogenicity and mutagenicity of cyclophosphamide with thiol compounds. *Teratology*, 23:373-381.
- Hanlon, D.P., and V.H. Ferm (1986) Teratogen concentration changes as the basis of the heat stress enhancement of arachidonate teratogenesis in hamsters. *Teratology*, 34:189-193.
- Harbison, R.D., and B.A. Becker (1970) Effect of phenobarbital and SKF 525A pretreatment on diphenylhydantoin teratogenicity in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 176:283-288.
- Harbison, R.D., and B.A. Becker (1971) Effects of phenobarbital and SKF 525A pretreatment on diphenylhydantoin disposition in pregnant mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 20:573-581.
- Hasoun, E.A.M. (1987) In vivo and in vitro interactions of TCDD and other ligands of the Ah-receptor: Effect on embryonic and fetal tissues. *Arch. Toxicol.*, 61:145-149.

- Hassoun, E., R. d'Argy, L. Dencker, and G. Sundstrom (1984) Teratological studies on the TCDD congener 3,3'-4,4'-tetrachloroazobenzene in sensitive and nonsensitive mouse strains: Evidence for direct effect on embryonic tissues. *Arch. Toxicol.*, 5:20-26.
- Hassoun, E.M., and L. Dencker (1982) TCDD embryotoxicity in the mouse may be enhanced by β -naphthoflavone, another ligand of the Ah-receptor. *Toxicol. Lett.*, 12:191-198.
- Hatori, A., C.C. Willhite, M.M. Jones, and R.P. Sharma (1990) Dithiocarbamates and prevention of cadmium teratogenesis in the hamster. *Teratology*, 42:243-251.
- Hayasaka, I., and T. Fujii (1977) Potentiation of the fetopathic effects of caffeine in mice by pargyline or cocaine. *Congen. Anom.*, 17:487-492.
- Hendrickx, A.G., R. Korte, F. Leuschner, B.W. Neumann, A. Poggenpohl, S. Prahalada, and P. Günzel (1987) Embryotoxicity of sex steroid hormones in nonhuman primates. II. Hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate. *Teratology*, 35:129-136.
- Hirsch, K.S., and L.S. Hurley (1978) Relationship of dietary zinc to 6-mercaptopurine teratogenesis and DNA metabolism in the rat. *Teratology*, 17:303-314.
- Hood, R.D. (1986) Effects of concurrent prenatal exposure to rubratoxin B and T-2 toxin in the mouse. *Drug Chem. Toxicol.*, 9:185-190.
- Hood, R.D. (1990) Chemical interactions. In: *Developmental Toxicology: Risk Assessment and the Future*. R.D. Hood, ed. Van Nostrand-Reinhold, New York, pp. 59-61.
- Hood, R.D., and C.T. Pike (1972) BAL alleviation of arsenate-induced teratogenesis in mice. *Teratology*, 6:233-237.
- Hood, R.D., and G.C. Vedel-Macrae (1984) Evaluation of the effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on arsenite induced teratogenesis in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 73:1-7.
- Hood, R.D., M.H. Kucuk, and G.M. Szczecik (1978) Effects in mice of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and T-2 toxin. *Teratology*, 17:25-30.
- Hood, R.D., S. Ranganathan, C.L. Jones, and P.N. Ranganathan (1988) Teratogenic effects of a lipophilic cationic dye rhodamine 123, alone and in combination with 2-deoxyglucose. *Drug Chem. Toxicol.*, 11:261-274.
- Hood, R.D., C.L. Jones, and S. Ranganathan (1989) Comparative developmental toxicity of cationic and neutral rhodamines in mice. *Teratology*, 40:143-150.
- Horvath, C., L. Szonyi, and K. Mold (1976) Preventive effect of riboflavin and ATP on the teratogenic effects of the phenothiazine derivative T-82. *Teratology*, 14:167-170.
- Howe, A.M., and W.S. Webster (1990) Exposure of the pregnant rat to warfarin and vitamin K1: An animal model of intraventricular hemorrhage in the fetus. *Teratology*, 42:413-420.
- Juchau, M.R., C.M. Giachelli, A.G. Faneti, J.C. Greenaway, T.H. Shepard, and E.M. Faustman-Watts (1985) Effects of 3-methylcholanthrene and phenobarbital on the capacity of embryos to bioactivate teratogens during organogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 80:137-146.
- Khera, K.S., and F. Iverson (1981) Effects of pretreatment with SKF-525A, n-methyl-2-thioimidazole, sodium phenobarbital, or methyl cholanthrene on ethylenethiourea-induced teratogenicity in rats. *Teratology*, 24:131-137.
- Kimmel, C.A., R.E. Butcher, C.V. Vorhees, and H.J. Schumacher (1974) Metal-salt potentiation of salicylate-induced teratogenesis and behavioral changes in rats. *Teratology*, 10:293-300.
- Kistler, A. (1981) Teratogenesis of retinoic acid in rat: Susceptible stages and suppression of retinoic acid-induced limb malformations by cycloheximide. *Teratology*, 23:25-31.
- Klaassen, C.D. (1990) Principles of toxicology. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Ed. A.G. Gilman, T.W. Rail, A.S. Nies, and P. Taylor, eds. Pergamon Press, New York, pp. 49-61.
- Klaassen, C.D., and C.D. Eaton (1991) Principles of toxicology. In: *Casaretti and Doull's TOXICOLOGY: The Basic Science of Poisons*. 4th Ed. M.O. Amdur, J. Doull, and C.D. Klaassen, eds. Pergamon Press, New York, pp. 12-49.
- Knight, E., and D.A. Roe (1978) Effects of salicylamide and protein restriction on the skeletal development of the rat fetus. *Teratology*, 18:17-22.
- Kubow, S. (1992) Inhibition of isotretinoin teratogenicity by acetylsalicylic acid pretreatment in mice. *Teratology*, 45:55-63.
- Kucuk, M.H., and W.J. Scott, Jr. (1984) Potentiation of acetazolamide induced ectrodactyly in SWV and C57BL/6J mice by cadmium sulfate. *Teratology*, 29:427-435.
- Küstner, K., and R.G. Klein (1988) Mathematical approaches in combination effects. In: *Combination Effects in Chemical Carcinogenesis*. D. Schmaehli, ed. Weinheim, Federal Republic of Germany, pp. 31-43.
- Kurishita, A., and T. Ihara (1987) Inhibitory effect of caffeine on 5-azacytidine-induced digital malformations in the rat. *Teratology*, 35:247-252.
- Kurishita, A., and T. Ihara (1990) Inhibitory effects of cobalt chloride and cinnamaldehyde on 5-azacytidine-induced digital malformations in rats. *Teratology*, 41:161-166.
- Kusama, T., N. Sugiura, M. Kai, and Y. Yoshizawa (1989) Combined effects of radiation and caffeine on embryonic development in mice. *Radiat. Res.*, 117:273-281.
- Kwasigroch, T.E., and R.G. Skalko (1985) The teratogenic interaction of hydroxyurea and 5-bromodeoxyuridine examined with the aid of limb culture and image analysis. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5:1161-1173.
- Landauer, W., and E.M. Clark (1962) The interaction in teratogenic activity of the two niacin analogs 3-acetylpyridine and 6-aminonicotinamide. *J. Exp. Zool.*, 151:253-258.
- Landauer, W., and E.M. Clark (1964) Teratogenic risks of drug synergism. *Nature*, 203:527-528.
- Larsson, K.S., C. Arnander, E. Cekanova, and M. Kjellberg (1976) Studies of teratogenic effects of the dithiocarbamates Maneb, Mancozeb, and Propineb. *Teratology*, 14:171-184.
- Lary, J.M., R.D. Hood, and R. Lindahl (1982) Interactions between cycloheximide and T-locus alleles during mouse embryogenesis. *Teratology*, 25:345-349.
- Layton, W.M., Jr., and V.H. Ferm (1980) Protection against cadmium-induced limb malformations by pretreatment with cadmium or mercury. *Teratology*, 21:357-360.
- Lee, M. (1985) Potentiation of chemically induced cleft palate by ethanol ingestion during gestation in the mouse. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.*, 5:433-440.
- Lum, J.T., and P.G. Wells (1986) Pharmacological studies on the potentiation of phenytoin teratogenicity by acetaminophen. *Teratology*, 33:53-72.
- Mahalik, M.P., and H.W. Hitner (1992) Antagonism of cocaine-induced fetal anomalies by Prazosin and Diltiazem in mice. *Reprod. Toxicol.*, 6:161-169.
- Mandybur, T.I., I. Ormsby, and C.R. Buncher (1978) Enhanced development of mammary tumors in rats following transplacental and neonatal exposure to ethylnitrosourea. *Cancer Res.*, 38:3182-3185.
- Marcickiewicz, J., B. Chazan, T. Niemiec, G. Sokolaka, M. Troszynski, M. Luczak, and S. Szmiigelski (1986) Microwave radiation enhances teratogenic effect of cytosine arabinoside in mice. *Biol. Neonate*, 50:75-82.
- Mason, R.W., I.R. Edwards, and L.C. Fisher (1989) Teratogenicity of combinations of sodium dichromate, sodium arsenate, and copper sulphate in the rat. *Comp. Comp. Biochem. Physiol. C Comp. Pharmacol. Toxicol.*, 93C:407-411.
- Mazze, R.I., M. Fujinaga, and J.M. Baden (1987) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl and their combination in Sprague-Dawley rats. *Br. J. Anesth.*, 59:1291-1297.
- Mazze, R.I., M. Fujinaga, and J.M. Baden (1988) Halothane prevents nitrous oxide teratogenicity in Sprague-Dawley rats: Folinic acid does not. *Teratology*, 38:121-127.
- Medus, C.A., and F. Welach (1989) The possible role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid-induced developmental toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 99:98-109.
- Mehann, S.Z., M.S. Abdel-Rahman, and Y.Y. Ahmed (1991) Terato-

- genic effect of cocaine and diazepam in CF1 mice. *Teratology*, 43: 11-17.
- Michel, C., and I. Balla (1987) Interaction between radiation and cadmium or mercury in mouse embryos during organogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.*, 51:1007-1019.
- Moriguchi, M., and W.J. Scott, Jr. (1986) Prevention of caffeine-induced limb malformations by maternal adrenalectomy. *Teratology*, 33:319-322.
- Muther, T.F., J.C. Jones, and N.S. Smoak (1977) Potentiation by the injection vehicle of the teratological action of acetazolamide in rats. *Teratology*, 15:253-260.
- Nakatsuka, T.S., Hanada, and T. Fujii (1983) Potentiating effects of methylxanthines on teratogenicity of mitomycin C in mice. *Teratology*, 28:243-247.
- Naruse, I., and Y. Hayashi (1969) Amelioration of the teratogenicity of cadmium by the metallothionein induced by bismuth nitrate. *Teratology*, 40:459-465.
- Naya, M., Y. Mataki, H. Takahira, T. Deguchi, and M. Yasuda (1990) Effects of phorone and/or bathusine sulfoximine on teratogenicity of 5-fluorouracil in mice. *Teratology*, 41:275-280.
- Nelson, B.K., W.S. Brightwell, and J.V. Setzer (1982a) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: Maternal and behavioral teratogenic effects. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 4(3):387-394.
- Nelson, B.K., W.S. Brightwell, J.V. Setzer, and T.L. O'Donohue (1982b) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: Neurochemical effects in the offspring. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 4(3):395-401.
- Nelson, B.K., W.S. Brightwell, J.V. Setzer, and T.L. O'Donohue (1982) Reproductive toxicity of the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats and interactive effects of ethanol. *Environ. Health Perspect.*, 57:255-259.
- Nelson, B.K., D.L. Conover, W.S. Brightwell, P.B. Shaw, D. Werren, R.M. Edwards, and J.M. Lary (1991) Marked increase in the teratogenicity of the combined administration of the industrial solvent 2-methoxyethanol and radiofrequency radiation in rats. *Teratology*, 43:621-634.
- Nelson, B.K., C.V. Vorhees, W.J. Scott, Jr., and L. Hastings (1989) Effects of 2-methoxyethanol on fetal development, postnatal behavior, and embryonic intracellular pH of rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 11:273-284.
- Nies, A.S. (1990) Principles of therapeutics. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Ed. A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, and P. Taylor, eds. Pergamon Press, New York, pp. 62-83.
- Nolen, G.A. (1969) Variations in teratogenic response to hypervitaminosis A in three strains of the albino rat. *Food Cosmet. Toxicol.*, 7:209-214.
- Nolen, G.A. (1972) The effects of various levels of dietary protein on retinoic acid-induced teratogenicity in rats. *Teratology*, 5:143-152.
- Nomura, T. (1973) Carcinogenesis by urethan via mother's milk and its enhancement of transplacental carcinogenesis in mice. *Cancer Res.*, 33:1677-1673.
- Ogata, A., T. Fujitani, M. Yoneyama, and M. Sasaki (1989) Glutathione and cysteine enhance and diethylmaleate reduces thiazolidine teratogenicity in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 27:117-123.
- Pollard, D.R., and F.C. Fraser (1973) Induction of a cytoplasmic factor increasing resistance to the teratogenic effect of 6-aminonicotamide in mice. *Teratology*, 7:267-270.
- Posner, H.S., A. Graves, C.T.G. King, and A. Wilk (1967) Experimental alteration of the metabolism of chlortcyclizine and the incidence of cleft palate in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 155:494-505.
- Presche, M.M., and J.E. Gibson (1975) Effects in mice of high and low environmental temperature on the maternal and fetal toxicity of 2-sec-butyl-6-dinitrophenol (Dinoxab) and on the disposition of [¹⁴C]-Dinoxab. *Teratology*, 12:147-156.
- Randall, C.L., R.F. Anton, H.C. Becker, R.L. Hale, and U. Ekblad (1991) Aspirin dose-dependently reduces alcohol-induced birth defects and prostaglandin E levels in mice. *Teratology*, 44:521-529.
- Reif, A.E. (1984) Synergism in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 73:25-39.
- Rideout, D.C., and T.-C. Chou (1991) Synergism, antagonism, and potentiation in chemotherapy: An overview. In: *Synergism and Antagonism in Chemotherapy*. T.-C. Chou and D.C. Rideout, eds. Academic Press, New York, pp. 3-60.
- Ritter, E.J. (1984) Potentiation of teratogenesis. *Fund. Appl. Toxicol.*, 4:352-359.
- Ritter, E.J., W.J. Scott, Jr., J.G. Wilson, P.R. Mathinos, and J.L. Randall (1982) Potentiative interactions between caffeine and various teratogenic agents. *Teratology*, 25:95-100.
- Ritter, E.J., W.J. Scott, Jr., J.L. Randall, and J.M. Ritter (1987) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology*, 35:41-48.
- Roux, Ch., E. Elefant, G. Gaboriaud, Ch. Jaullery, J. Gardette, R. Dupuis, and D. Lambert (1986) Association of microwaves and ionizing radiation: Potentiation of teratogenic effects in the rat. *Radiat. Res.*, 106:317-326.
- Roux, Ch., C. Horvath, and R. Dupuis (1979) Teratogenic action and embryo lethality of AY 9944^a: Prevention of a hypercholesterolemia-provoking diet. *Teratology*, 19:35-38.
- Rustia, M., and Shubik (1979) Effects of transplacental exposure to diethylstilbestrol on carcinogenic susceptibility during postnatal life in hamster progeny. *Cancer Res.*, 39:4636-4644.
- Sailenfait, A.M., P. Bonnet, and J. de-Caenuriz (1989) Effects of inhalation exposure to carbon disulfide and its combination with hydrogen sulfide on embryonal and fetal development in rats. *Toxicol. Lett.*, 48:57-66.
- Sato, F.T., Watanabe, E. Hoshi, and A. Endo (1985) Teratogenic effect of maternal zinc deficiency and its co-teratogenic effect with cadmium. *Teratology*, 31:13-18.
- Saxena, D.K., R.C. Murthy, and S.V. Chandra (1986) Embryotoxic and teratogenic effects of interaction of cadmium and lindane in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 59:175-178.
- Schardein, J.L., B.A. Schwetz, and M.F. Kenel (1985) Species sensitivities and prediction of teratogenic potential. *Environ. Health Perspect.*, 61:55-67.
- Schnahl, W. (1979) Different teratogenic efficacy to mouse fetal CNS of 5-azacytidine in combination with x-irradiation depends on the sequence of successive application. *Teratology*, 19:63-70.
- Schmidt, R.R. (1984) Altered development of immunocompetence following prenatal or combined prenatal-postnatal insult: A timely review. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 3:57-72.
- Schumacher, H.J., J.G. Wilson, and R.L. Jordan (1969) Potentiation of the teratogenic effects of 5-fluorouracil by natural pyrimidines. II. biochemical aspects. *Teratology*, 1:99-105.
- Seller, M.J., K.J. Perkins, and M. Adinolfi (1983) Differential response of heterozygous curly-tail mouse embryos in vitamin A teratogenesis depending on maternal genotype. *Teratology*, 28:123-129.
- Shabad, L.M., T.S. Kolesnichenko, and T.V. Nikanova (1973) Transplacental and combined long-term effect of DDT in five generations of A-strain mice. *Int. J. Cancer*, 11:688-693.
- Shioya, K., Y. Shionoya, M. Ide, F. Uenobe, C. Kuwahara, and Y. Fukui (1988) Teratogenic interaction of ethanol and hyperthermia in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 187:142-148.
- Singh, J., and R.D. Hood (1985) Maternal protein deficiency enhances the teratogenicity of ochratoxin A in mice. *Teratology*, 32:381-388.
- Singh, J., and R.D. Hood (1987) Effects of protein deficiency on the teratogenicity of cytochalasins in mice. *Teratology*, 35:87-93.
- Skalko, R.G. (1985) Chemical interactions in teratogenesis. In: *Basic Concepts in Teratology*. T.V.N. Peraud, A.E. Chudley, and R.G. Skalko, eds. Alan R. Liss, New York, pp. 119-129.
- Skalko, R.G., and T.E. Kwasigroch (1983) The interaction of chemicals during pregnancy: An update. *Biol. Res. Preg. Perinatol.*, 4:26-35.
- Skalko, R.G., S.M. Tucci, P.A. Eretto, and F. Schoen (1978) 5-Bromodeoxyuridine teratogenesis in the mouse: Modulation by hydroxyurea. In: *Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology*.

- iology. D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, and J. Langman, eds. George Thieme, Stuttgart, pp. 549-573.
- Sleet, R.B., J.A. Greene, and F. Welsch (1987) Teratogenicity and disposition of the glycol ether 2-methoxyethanol and their relationship in CD-1 mice. In: *Approaches to Elucidate Mechanisms in Teratogenesis*. F. Welsch, ed. Hemisphere, Washington, DC, pp. 33-57.
- Spielberg, S.S. (1984) Pharmacogenetics and teratology. In: *Drugs and Pregnancy*. B. Krauer, ed. Academic Press, London, pp. 85-93.
- Srebro, Z., and E. Bielen (1972) Prevention of teratogenic and embryocidal action of X rays by low doses of 5-hydroxytryptamine. *Teratology*, 5:1-4.
- Storch, T.G., and W.M. Layton, Jr. (1973) Teratogenic effects of intrauterine injection of acetazolamide and amiloride in hamsters. *Teratology*, 7(2):209-214.
- Tabacova, S., B. Nikoforov, and L. Balabaeva (1983) Carbon disulfide intrauterine sensitization. *J. Appl. Toxicol.*, 3:223-229.
- Teramoto, S.R. Saito, and Y. Shirasu (1980) Teratogenic effects of combined administration of ethylenethiourea and nitrite in mice. *Teratology*, 21:71-78.
- Trasler, D.G., D. Kemp, and T.A. Trasler (1984) Increased susceptibility to 6-aminonicotinamide-induced cleft lip of heterozygote dancer mice. *Teratology*, 29:101-104.
- Ugen, K.E., and W.J. Scott, Jr. (1985) Potentiation of acetazolamide induced ectrodactyly in Wistar rats by vasoactive agents and physical clamping of the uterus. *Teratology*, 31:273-278.
- Ugen, K.E. and W.J. Scott, Jr. (1986) Acetazolamide teratogenesis in Wistar rats: Potentiation and antagonism by adrenergic agents. *Teratology*, 34:195-200.
- Ungvary, G.Y., A. Hudak, E. Tatrai, M. Lorincz, and G. Folly (1978) Effects of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue—applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats. *Teratology*, 11:45-54.
- Ungvary, G.Y., E. Tatrai, M. Lorincz, and G.Y. Barcza (1983) Combined embryotoxic action of toluene, a widely used industrial chemical, and acetylsalicylic acid (aspirin). *Teratology*, 27:261-269.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (1982) Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. United Nations, New York, pp. 727-773.
- Vogel, R., and H. Spielmann (1987) Potentiating effect of caffeine on embryotoxicity of cyclophosphamide treatment in vivo during the preimplantation period. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.*, 7:169-174.
- Vos, J.G., M.J.V. Logten, J.G. Kreeftenberg, P.A. Steerenberg, and W. Kruizinga (1979) Effect of hexachlorobenzene on the immune system of rats following combined pre- and postnatal exposure. *Drug Chem. Toxicol.* 2:61-76.
- Vozovaya, M.A. (1975) The effect of small concentrations of benzene, dichloroethane alone and combined, on the reproductive function of animals and the development of the progeny. *Gigiena Truda I. Professional'nye Zabolevaniya*, 7:20-23. (Russian; English translation available).
- Vozovaya, M.A. (1976) The effect of low concentrations of benzene and dichloroethane separately and combined on the reproductive func-
- tion of animals. *Gigiena Santariya*, 6:100-102 (Russian; English translation available).
- Weber, H., M.W. Harris, J.K. Haseman, and L.S. Birnbaum (1985) Teratogenic potency of TCDD, TCDF, and TCDD-TCDF combinations in C57BL/6N mice. *Toxicol. Lett.*, 26:159-167.
- Wegner, C., and H. Nau (1991) Diurnal variation of folate concentrations in mouse embryo and plasma: The protective effect of folic acid on valproic-acid-induced teratogenicity is time dependent. *Reprod. Toxicol.*, 5:465-471.
- Welsch, F., R.B. Sleet, and J.A. Greene (1987) Attenuation of 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid-induced digit malformations in mice by simple physiological compounds: Implications for the role of further metabolism of methoxyacetic acid in developmental toxicity. *J. Biochem. Toxicol.*, 2:225-240.
- Wilk, A.L., C.T.G. King, and R.M. Pratt, Jr. (1978) Enhancement of chlorcyclizine teratogenicity by coadministration of calcium chelating agents. *Teratology*, 18:193-198.
- Willhite, C.C., and V.H. Ferm (1978) Potentiation of ribavirin-induced teratogenesis by natural purines. *Exp. Mol. Pathol.*, 28:196-201.
- Wilson, J.G. (1964) Teratogenic interaction of chemical agents in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 144:429-436.
- Wilson, J.G., R.L. Jordan, and H. Schumaker (1969) Potentiation of the teratogenic effects of 5-fluorouracil by natural pyrimidines. I. Biological aspects. *Teratology*, 1:91-97.
- Wise, L.D., C.M. Vetter, C.A. Anderson, J.M. Anetello, and R.L. Clark (1991) Reversible effects of triamcinolone and lack of effects with aspirin or L-656,224 on external genitalia of male Sprague-Dawley rats exposed in utero. *Teratology*, 44:507-520.
- Witters, W.L., R.A. Wilms, and R.D. Hood (1975) Prenatal effects of elymoclavine administration and temperature stress. *J. Anim. Sci.* 41:1700-1705.
- Wolkowski-Tyl, R., and S.F. Preston (1979) The interaction of cadmium-binding proteins (Cd-bp) and progesterone in cadmium-induced tissue and embryo toxicity. *Teratology*, 20:341-351.
- Wong, M., L.M.J. Helston, and P.G. Wells (1989) Enhancement of murine phenytoin teratogenicity by the gamma-glutamylcysteine synthetase inhibitor L-buthionine-(S,R)-sulfoximine and by the glutathione depletor diethyl maleate. *Teratology*, 40:127-141.
- Yoneda, T., and R.M. Pratt (1981) Vitamin B6 reduces cortisone-induced cleft palate in the mouse. *Teratology*, 26:255-258.
- Yonemoto, J., H. Satoh, S. Himeno, and T. Suzuki (1983) Toxic effects of sodium selenite on pregnant mice and modification of the effects by vitamin E or reduced glutathione. *Teratology*, 28:333-340.
- York, R.G., J.L. Randall, and W.J. Scott, Jr. (1985) Reduction of caffeine teratogenicity in mice by inducing maternal drug metabolism with β -naphthoflavone. *Teratology*, 31:217-225.
- Zajac, C.S. and E.L. Abel (1990) Lack of lead effects on fetal development and offspring learning when combined with alcohol in the Long-Evans rat. *Teratology*, 41:33-41.
- Zimmerman, E.F., W.J. Scott, Jr., and M.D. Collins (1990) Ethanol-induced limb defects in mice: Effect of strain and R015-4513. *Teratology*, 41:453-462.

Annexe 4



RÉGIE RÉGIONALE
DE LA SANTÉ ET DES
SERVICES SOCIAUX
DE MONTRÉAL-CENTRE

Montréal, le 22 février 1995

Docteur Gilles Delage
Directeur scientifique
Laboratoire de Santé publique du Québec
20045, Chemin Ste Marie
Ste-Anne de Bellevue
Qc H9X 3R5

Objet: Avis concernant les risques pour la grossesse
en cas d'épidémie de rougeole

Docteur Delage,

Lors de sa dernière réunion scientifique sur le retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite, le groupe de médecins désignés des régions de Montréal, Laurentides, Laval et Montérégie se questionnait sur les conduites à adopter dans l'éventualité d'une épidémie de rougeole. Ainsi, tel que je vous l'ai exprimé lors de notre conversation téléphonique du 21 février dernier, nous aimerais avoir un avis sur ce sujet.

Comme médecins désignés de la santé publique, notre rôle est de déterminer l'existence d'un danger au poste de travail des requérantes et de transmettre nos recommandations à leurs médecins traitants. Nous disposons actuellement de l'avis sur l'épidémie de rougeole datant de mai 1989, dont je joins copie à cette lettre.

Nous aimerais savoir si la littérature récente va toujours dans ce sens ou si des changements dans les conduites devraient être apportés, notamment en ce qui concerne l'utilisation des IgG chez les femmes enceintes.

Je vous remercie de l'attention que vous portez à notre demande. Veuillez agréer, Docteur Delage, l'expression de mes meilleurs sentiments.

Mylène Trottier
Responsable du dossier du RPTETA
Santé au travail, région de Montréal

p.j.

ÉPIDÉMIE DE ROUGEOLE ET RETRAIT PRÉVENTIF DE LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE

Rougeole et grossesse

Des études datant du début du siècle jusqu'aux années 60 semblent indiquer que:

- 1- Les femmes enceintes seraient un peu plus susceptibles de développer des complications de la maladie telles que pneumonie et insuffisance cardiaque.
- 2- Il y aurait un risque accru d'avortement spontané et de prématurité associé à une rougeole pendant la grossesse.

Le virus de la rougeole n'est pas considéré comme tératogène malgré le rapport de quelques cas isolés de malformations sans "pattern" distinctif par certains auteurs.

Recommandations

En raison de l'épidémie actuelle et du danger potentiel pour certaines travailleuses enceintes (tel que décrit plus haut), les mesures suivantes pourraient être appliquées jusqu'à la fin de la période épidémique:

- 1- **Dans les écoles, garderies et centres d'accueil pour enfants et adolescents où aucun cas de rougeole n'a été déclaré:**
 - a) Il n'apparaît pas pertinent d'accorder un retrait préventif en regard de la rougeole.
 - b) Il est suggéré de prendre connaissance de l'état de protection de la travailleuse enceinte et de considérer protégée:
 - i) une femme née avant le 1er janvier 1957;
 - ou
 - ii) une femme avec histoire documentée de rougeole ou de vaccination contre la rougeole;
 - ou
 - iii) une femme séropositive à l'ELISA IgG.

- c) De donner les conseils d'usage de prudence aux femmes enceintes non protégées et de les avertir d'aviser immédiatement leur médecin en cas de contact.
- 2- **Dans les garderies et centres d'accueil pour enfants et adolescents où un cas a été déclaré**
- et
- dans les écoles où il y a eu un contact de classe avec un cas, ou une évidence de propagation de la maladie dans l'école, ou 3 cas ou plus déclarés:**
- a) Il faut prendre connaissance de l'état de protection de la travailleuse enceinte et considérer protétée:
- i) une femme née avant le 1er janvier 1957;
- ou
- ii) une femme avec histoire documentée de rougeole ou de vaccination contre la rougeole;
- ou
- iii) une femme séropositive à l'ELISA IgG* qui devra être fait si celle-ci ne répond pas aux 2 premiers critères.
- b) Une femme considérée non protégée (i.e. séronégative à l'ELISA IgG*):
- i) devrait recevoir des immunoglobulines
- et
- ii) être retirée du travail jusqu'à 14 jours après l'apparition du dernier cas.
- c) Dans l'attente du résultat de l'ELISA IgG*, donner des immunoglobulines à la travailleuse et la retirer du travail (s'assurer qu'un certificat visant le RP TE/TA sera signé par un médecin).
- * Le test ELISA IgG peut être fait au L.S.P.Q. en mentionnant que c'est pour une femme enceinte.

3- Dans les établissements de soins:

Situation à juger à la pièce selon le type d'institution et la fréquence des contacts avec des enfants potentiellement infectés.

N.B.: Ces recommandations valent jusqu'à ce que les autorités de santé publique annoncent la fin de l'épidémie.

Les personnes suivantes ont participé à l'élaboration de ces recommandations:

Docteur Gilles Delage, microbiologiste
Hôpital Ste-Justine

Docteur Robert Rémis, bureau régional des maladies infectieuses
DSC Hôpital Général de Montréal

Docteur Gisèle Trudeau, médecin conseil en maladies infectieuses
DSC Maisonneuve-Rosemont

Docteur Pierre Robillard, chargé du dossier "Grossesse et travail" pour
le C.P.S.T.
DSC Maisonneuve-Rosemont

Le 19 mai 1989

:sg

BIBLIOGRAPHIE

1. AABY, P, BUKH, J, LISSE, IM, SEIM, E, DE SILVA, MC, Increased perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy, Lancet 1988; i: 516-519.
2. AYMARD, M, BREMOND, A, DESCOS, B, PUTEL, G, Virus et grossesse, Rev Fr Gynecol Obstet 1988; 83: 65-72.
3. BALFOUR, HH, Prevention of viral infections during pregnancy, Clin Obstet Gycecol 1982; 25: 619-626.
4. CHRISTENSEN, PO, SCHMIDT, H, BANG HO, BJARNE JORDAL, VA, JENSEN, O, An epidemic of measles in Southern Greenland 1951. Measles in a virgin soil II. The epidemic proper, Acta Med Scand 1953; 144: 430-449.
5. KORONES SB, Uncommon virus infections of the mother, fetus and newborn: influenza, mumps and measles, Clin Perinatal 1988; 15: 259-272.
6. SIEGEL, M, FUERST, HT, PERESS, NS, Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis, N Engl J Med 1966; 274: 768-771.
7. SIEGEL, M, Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps and hepatitis, JAMA 1973; 226: 1521-1524.
8. TOP, FH, WEHRLE PF, Measles in: communicable and infectious diseases, ed. 9, St-Louis, 1981; C.V. Mosby Co. pp. 407-415.
9. VOTRA, EM, RUTALA, WA, SARUBBI, FA, Recommendations for pregnant employee interaction with patients having communicable infectious diseases, Am J Inf Control 1983; 11: 10-19.
10. YOUNG, NA, Chickenpox, Measles and Mumps, In: Remington and Klein (éd.), Infectious diseases of the fetus and newborn infant, Saunders 1983; pp. 402-415.



Comité sur l'immunisation du Québec

Montréal, le 25 mai 1995

Madame Mylène Trottier
Responsable du dossier RPTA
Unité de santé au travail
75, rue de Port-Royal Est, bureau 240
Montréal, Québec
H3L 3T1

SUJET : Recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec concernant les risques pour la grossesse en cas d'épidémie de rougeole

Madame Trottier,

Suite à votre lettre du 22 février dernier, le Comité sur l'immunisation du Québec lors de sa dernière réunion a pris en considération votre demande concernant les risques reliés à la rougeole ainsi que les besoins de retrait préventif pour les travailleuses enceintes dans cette situation. Le document préparé en 1989 par les docteurs Delage, Rémis, Trudeau et Robillard a été circulé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec qui l'ont révisé pour vous transmettre cet avis. L'opinion des membres du comité est à l'effet que le présent protocole devrait être modifié afin de tenir compte de l'évolution des connaissances et de la situation épidémiologique concernant la rougeole au Québec.

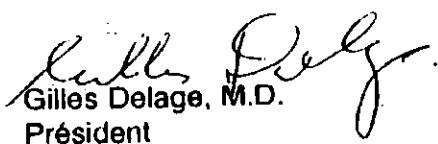
Le premier point discuté concernait particulièrement les critères pour évaluer l'immunité chez les femmes enceintes. Selon nous, ces critères devraient être modifiés. La seule utilisation de l'histoire clinique de rougeole nous apparaît trop aléatoire : il devrait être recommandé que l'histoire clinique soit accompagnée d'un contact épidémiologique prouvé avec un cas (utilisation de la définition nosologique à cet effet).

Par ailleurs, l'utilisation de la sérologie sans détermination de limite temporelle nous apparaît aussi à risque. Il a, en effet, été montré que la protection reliée à l'immunisation peut diminuer avec le temps et engendrer des échecs secondaires vaccinaux. Compte tenu de cette situation, il a été retenu qu'une sérologie positive au cours des cinq dernières années serait probablement valable. Une sérologie antérieure ne pourrait garantir une protection efficace lors du contact. Il est donc proposé de faire une sérologie au moment de la demande de retrait préventif afin d'évaluer le statut immunitaire de la personne, à moins qu'une sérologie récente (dans les cinq dernières années) soit déjà disponible.

Par ailleurs, la stratégie de contrôle vaccinal a été modifiée au cours des dernières années. Les experts en ce domaine recommandent actuellement de donner deux doses de vaccin après l'âge de 12 mois, sans contrôle sérologique nécessaire par la suite. La recommandation pourrait donc s'appliquer à toute personne travaillant dans un milieu à risque pour la transmission de la rougeole afin qu'elle reçoive une deuxième dose de vaccin à l'embauche et ainsi éviter un retrait préventif éventuel à ce sujet.

Nous pensons que cette recommandation concernant l'utilisation d'une deuxième dose pour les travailleuses à risque devrait être implantée maintenant afin d'éviter les demandes de retrait préventif.

J'espère que ces informations répondront aux questionnements que vous aviez concernant la rougeole. Veuillez agréer, madame Trottier, l'expression de nos sentiments les meilleurs.


Gilles Delage, M.D.
Président
Comité sur l'immunisation du Québec

GD/RM/dl

c.c.: Dr Louis-Gilles Cloutier

Annexe 5

RÉPERTOIRE TOXICOLOGIQUE

**PRINCIPAUX PRODUITS CHIMIQUES RETROUVÉS
DANS L'ENSEMBLE DES RETRAITS PRÉVENTIFS ANALYSÉS**

PRODUITS CHIMIQUES	NOMBRE D'OCCURRENCES	ÉVALUATION	
		JUSTIFIÉE	NON JUSTIFIÉE
TOLUÈNE	171	x	
XYLÈNE	93	x	
MONOXYDE DE CARBONE	80	x	
FORMALDÉHYDE	76	x	
AMINO-2 ÉTHANOL ET SES SELS	72	x	
ACÉTONE	64		x*
MÉTHYL ÉTHYL CÉTONE	57	x	
MERCURE	49	x	
GAZ ANESTHÉSIQUES	42	x	
CHLOROFORME	38	x	
AMINOPHÉNOL (PARA-)	36	x	
MÉTHACRYLATE DE MÉTHYLE	31		x
AGRESSEURS CHIMIQUES NON SPÉCIFIÉS	31		x
ISOPROPANOL	29		x*
PERCHLOROÉTHYLÈNE	25	x	
SOLVANTS	23		x
ANTINÉOPLASIQUES	22	x	
DICHLOROMÉTHANE	21	x	
FUMÉES DE CIGARETTES	20	x	
ÉTHER DIÉTHYLIQUE	17	x	
MÉTHANOL	17		x*
PLOMB ET SES SELS	14	x	
ESSENCE	13		x
STYRÈNE	13	x	
PHÉNOL	13	x	
ÉTHANOL	12		x*
HEXANE	11		x*
MÉTHYL ISOBUTYL CÉTONE	10		x*
SOLVANT STODDARD	10		x

* L'évaluation qualifiée de non justifiée a été faite avant les analyses de LERG à partir de calcul de NOAEL et LOAEL. Vous référer à la grille d'analyse générale des produits chimiques et des LERG en cours lors de votre évaluation pour une demande de retrait préventif de la travailleuse enceinte.

Annexe 6

Guide d'utilisation du Formulaire de traitement des demandes de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaité

**Groupe de travail sur le Formulaire
de traitement des demandes de
retrait préventif de la travailleuse
enceinte ou qui allaité**

**Comité provincial en santé au travail
Décembre 1990**

**Ce document a été déposé en octobre 1990 par
le Groupe de travail du Comité provincial sur le
*Formulaire de traitement des demandes de retrait
préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite.***

**Nous remercions de leur collaboration la
Fédération des médecins omnipraticiens du Québec,
l'Association des obstétriciens et gynécologues du
Québec, et particulièrement la Commission de la santé
et de la sécurité du travail pour leur précieux soutien
professionnel et technique.**

**Le Groupe de travail du Comité provincial sur le
*Formulaire de traitement des demandes de retrait
préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite*
(R.P.T.E.T.A.) est composé de :**

**Sylvain Allaire, DSC St-Sacrement
Denis Allard, DSC Sacré-Coeur
Marcel Bélanger, DSC de Valleyfield
Richard Martin, DSC de Lévis
Henri Prud'homme, DSC du CHUL
Michel Senay, DSC Maisonneuve-Rosemont**

TABLE DES MATIÈRES	
PRÉAMBULE	5
PRINCIPES ET ORIENTATIONS DE BASE	7
MODALITÉS D'UTILISATION DU FORMULAIRE	8
DÉFINITION DES CHAMPS	10
Formulaire d'enregistrement	11
ENREGISTREMENT	13
Formulaire d'étude de poste	15
ÉTUDE DE POSTE	21
Formulaire de Rapport de consultation médico-environnementale	23
RAPPORT DE CONSULTATION MÉDICO-ENVIRONNEMENTALE	25
Liste des fonctions de la <i>Classification type des professions (CTP)</i>	27

PRÉAMBULE

À sa réunion du 24 février 1989, le Comité provincial en santé au travail se donnait le mandat de produire un formulaire standardisé pour le traitement des demandes de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite par le réseau de la santé.

Le 23 août 1989, une importante réunion d'orientation de la CSST sur l'ensemble du dossier de retrait préventif confirmait ce mandat et créait un groupe de travail chargé de préparer un formulaire pour répondre aux besoins des utilisateurs potentiels : les médecins omnipraticiens, les obstétriciens et la CSST.

En avril 1990, une première version du formulaire a fait l'objet d'une consultation dans le réseau des DSC. Les commentaires de 31 DSC, dont plusieurs ont utilisé le formulaire intégral, ont guidé les modifications.

La version informatisée du nouveau formulaire présenté dans ce guide permet en outre de le compléter à l'écran et de l'imprimer. Dans un avenir prochain, nous espérons mettre au point un programme pouvant traiter, tant localement que provincialement, l'ensemble des données du formulaire.

Le nouveau formulaire ainsi que ce guide d'utilisation sont le résultat d'un consensus et nous souhaitons qu'ils répondent aux besoins de chacun des intervenants du dossier de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite.

PRINCIPES ET ORIENTATIONS DE BASE

Le contexte dans lequel s'inscrit la démarche d'élaboration d'un formulaire standardisé définit à lui seul la forme et le contenu de ce formulaire. Si l'interprétation de la loi et son application équitable font consensus chez tous les intervenants, les moyens d'y parvenir sont une source intarissable de controverses.

Selon nous, l'utilisation d'un outil d'évaluation uniformisé devait permettre au moins de tendre vers des recommandations équitables. De plus, il devait répondre aux besoins de l'ensemble des intervenants et favoriser l'affectation. Toute la conception du formulaire a été soumise à ces impératifs fonctionnels.

L'intégration des différentes parties, tant de notre formulaire d'évaluation-consultation que du formulaire et du certificat, fut perçue comme la clé de la réussite. N'oublions pas que, généralement, l'information donnée par la travailleuse au médecin traitant est transmise par la secrétaire du médecin et la réceptionniste du DSC-CLSC. L'évaluation du poste de travail par une personne-ressource en santé au travail est d'abord interprétée par le médecin désigné, puis retournée au médecin traitant qui à son tour transmet l'information pertinente sur le certificat. Enfin, l'employeur doit être en mesure d'affecter convenablement la travailleuse en se basant sur quelques renseignements seulement.

L'évidente disparité des ressources affectées au programme dans les régions du Québec supposait donc l'implantation d'un outil concis et simple, quoique souple et adaptable. L'absence d'assises scientifiques bien définies sur les critères de risque constitue en effet une limite évidente à l'élaboration d'un questionnaire. Il va sans dire que nous pressentons la nécessité d'études épidémiologiques sur les risques du travail pour la grossesse et le formulaire devait aussi répondre à cet objectif, sans affecter pour autant son efficience administrative. L'utilisation généralisée du formulaire interdisait cependant les questions précises pouvant être interprétées comme un énoncé de normes que nous savons inexistantes ou discutables. Nous avons donc choisi de laisser ouverte la justification des facteurs de risque jugés dangereux par les professionnels

évaluateurs, conscients que ceci bloquerait toute tentative de recherche épidémiologique visant à préciser les critères de sélection des facteurs de risque.

Néanmoins, sous certaines conditions, le nouveau formulaire permettra des études selon les cinq grandes catégories de risque et probablement en fonction des facteurs retenus dans chacune de ces catégories.

Nous souhaitons que des études plus approfondies utilisent la codification des risques de ce nouveau formulaire, ce qui nous permettrait d'intégrer ces données à nos propres études.

MODALITÉS D'UTILISATION DU FORMULAIRE

Le Formulaire de traitement des demandes de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite est composé de trois sections : le Formulaire d'enregistrement, le Formulaire d'étude de poste et le Rapport de consultation médico-environnementale.

Le *Formulaire d'enregistrement* (P1) est conçu pour répondre aux procédures qui se sont imposées pratiquement partout au Québec. Généralement, c'est la secrétaire du médecin traitant qui transmet à la réceptionniste du DSC les renseignements contenus au certificat partiellement complété par le médecin traitant.

Les renseignements qui n'apparaissent pas sur le certificat sont donc très difficiles à obtenir et bien que l'harmonisation complète ne soit pas encore assurée, les informations encadrées du formulaire d'enregistrement devraient toutes apparaître au certificat. Les informations non encadrées (en haut et en bas) sont indispensables à un éventuel traitement informatique des données et sont disponibles à la CSST à partir du DSC. Nous vous suggérons d'inscrire au verso du formulaire d'enregistrement tout autre information pertinente pour fin de traitement local, s'il y a lieu.

Le *Formulaire d'étude de poste* (P2A - P2B - P2C) est complété par le professionnel évaluateur. La première partie (P2A) permet aux destinataires de la consultation de comprendre le travail effectué par la travailleuse. Le contenu de cette page doit être général et ne décrire strictement que les tâches usuelles ou les lieux de travail. Les dangers constatés à l'évaluation sont consignés aux pages P2B et P2C dans l'encadré D «Description des agresseurs». À chaque facteur de risque coché devrait correspondre une explication des critères justifiant sa sélection.

Il ne s'agit pas, ici, de décrire la tâche ou l'environnement, mais bien de faire part des critères qui vous incitent à considérer une quelconque situation comme un danger. Par exemple, il sera probablement plus pertinent d'expliquer en quelques mots pourquoi la travailleuse ne peut s'asseoir lorsqu'elle en sent le besoin que de décrire la durée et les tâches effectuées en position debout. Ceci donnerait de plus un meilleur indice de l'affectation à suggérer.

Quant aux agresseurs chimiques et biologiques, des précisions supplémentaires sont nécessaires, car aucune codification simple ne permet de décrire adéquatement la nature de l'agresseur. Le nom du contaminant chimique ainsi que le vecteur de contamination de l'agresseur biologique devront être précisés avant la description des situations créant le contact agresseur-travailleuse.

Le *Rapport de consultation médico-environnementale* (P3) est complété par le médecin responsable ou désigné. L'étude de poste lui confirmant l'existence d'une condition de travail potentiellement dangereuse, il devra juger de l'impact possible sur la grossesse et formuler une recommandation quant à la nécessité de réaffecter la travailleuse. En cas de recommandation positive, le médecin devra toutefois expliquer clairement les conditions de travail dangereuses nécessitant une affectation. Dans l'encadré prévu à cette fin, il pourra préciser, par exemple, la séquence d'élimination des facteurs de risque d'inégale importance, la façon dont l'affectation pourrait être faite ou faire toute suggestion pertinente concernant l'affectation.

Bien que généralement quelques mots suffisent à décrire adéquatement un facteur de risque, le verso des pages P2A-P2B-P2C et P3 peuvent aussi être utilisés.

Informatisation et traitement des données

Une version informatisée du *Formulaire de traitement des demandes de retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite* est actuellement disponible. Nous espérons également mettre sous peu à votre disposition un programme qui permettrait le cumul de l'ensemble des données dans des fichiers informatiques ainsi que leur traitement. Si tel que nous le souhaitons cette uniformisation se réalisait, de nombreuses avenues d'évaluation ou de recherche sont envisageables.

Destinataires des différentes sections du formulaire

Le *Rapport de consultation médico-environnementale* transmis au médecin traitant ou à la CSST devrait comprendre les pages P1-P2A et P3. L'original du document devrait être donné au médecin traitant, qui est et demeurera le client du DSC. Des photocopies de bonne qualité sont classées aux dossiers administratifs des autres intervenants. Les pages P2B et P2C du formulaire devraient demeurer des documents internes adressés au médecin désigné seulement et dont les originaux sont gardés au dossier local.

Sous réserve du caractère confidentiel des renseignements, il apparaît évident que tant l'employeur que la travailleuse bénéficiaient de l'information contenue au *Rapport de consultation médico-environnementale*. Cependant, dans le contexte actuel, cette tâche est également déléguée au médecin traitant via le certificat.

Définition des champs

Le chapitre suivant *Définition des champs* explique le sens des termes et la nature de l'information demandée à chacune des questions du formulaire. Vous devriez prendre connaissance de ce chapitre avant de remplir le formulaire, car bien que ce dernier soit clair et simple, le traitement informatisé des données suppose que l'on en fasse une utilisation rigoureuse et uniforme. Le présent guide pourra aussi servir d'outil de rappel ou de formation du nouveau personnel affecté au programme R.P.T.E.T.A..

Comité provincial en santé au travail

**Groupe de travail sur le Formulaire
de traitement des demandes de retrait
préventif de la travailleuse enceinte
ou qui allaite**

DÉFINITION DES CHAMPS

Formulaire d'enregistrement

ENREGISTREMENT

Formulaire d'étude de poste

ÉTUDE DE POSTE

**Formulaire de rapport
de consultation médico-
environnementale**

**RAPPORT DE CONSULTATION
MÉDICO-ENVIRONNEMENTALE**

(FORMULAIRE D'ENREGISTREMENT)

Date de la
demande

--	--	--

Dossier

--

Année mois jour

TRAVAILLEUSE

Nom et prénom:
(naissance)N° de
téléphone

Adresse:

Code postal

N° d'assurance
socialeN° d'assurance
maladie

EMPLOYEUR

Nom de
l'établissement:N° de
téléphoneAdresse:
(lieu de travail)

Code postal

Personne à
contacter:

Fonction:

DEMANDE DE LA TRAVAILLEUSE

Titre
d'emploi:

Tâches:

Département (ou poste):

Dangers pour lesquels l'affectation est demandée par la travailleuse:

Horaire

 Ergonomique Chimique Biologique Physique Sécurité

INFORMATIONS MÉDICALS

Grossesse de _____ semaines

Allaitement

Date prévue de
l'accouchement

Année mois jour

Date de
l'accouchement

Année mois jour

Conditions personnelles de santé à considérer: Non Oui préciser:Médecin
traitant:N° de
téléphone

Adresse:

Code postal

ETA

N° CAEQ

84

N° CTP

Date d'envoi
du rapport écrit

Année mois

ENREGISTREMENT

DSC ou CLSC

Nom, logo ou numéro de l'établissement qui assume la responsabilité du traitement de la demande.

Date de la demande

Date du premier appel concernant la demande.
Inscrire l'année, le mois et le jour.

Dossier

Numéro unique attribué à un dossier par l'établissement traitant la demande. Il peut s'agir d'un numéro séquentiel, d'un numéro d'archives, etc. La composition de ce numéro est laissée à la discréption du service de santé selon ses règles.

■ Travailleuse

Nom et prénom

Nom et prénom de la travailleuse à la naissance.

Adresse

Adresse de résidence de la travailleuse. Indiquer :

- le numéro civique
- le nom de la rue
- le numéro de l'appartement, s'il y a lieu
- le nom de la municipalité

Téléphone

Numéro de téléphone de la résidence de la travailleuse ou de l'endroit où on peut la rejoindre le plus facilement en dehors de son travail.

Code postal

Code postal de la résidence de la travailleuse ou de l'endroit où on peut la rejoindre le plus facilement en dehors de son travail.

Numéro d'assurance sociale

Numéro attribué à chaque travailleur par le ministère fédéral de la Main-d'oeuvre.

Numéro d'assurance-maladie

Numéro d'assurance-maladie attribué par la Régie de l'assurance-maladie du Québec.

■ Employeur

Nom de l'établissement

Nom de l'établissement où travaille la travailleuse.

Adresse du lieu de travail

Adresse du lieu de travail. Indiquer :

- le numéro civique
- le nom de la rue
- le numéro de l'appartement, s'il y a lieu
- le nom de la municipalité

Nom de la personne à contacter

Nom du représentant de l'employeur qui s'occupe du dossier de retrait préventif.

Fonction

Fonction du représentant à rejoindre chez l'employeur.

Téléphone

Numéro de téléphone de l'établissement où travaille la travailleuse.

Code postal

Code postal de l'établissement où travaille la travailleuse.

■ Demande de la travailleuse

Titre d'emploi

Titre de l'emploi occupé par la travailleuse. Celui-ci est souvent identifié à la fonction ou au poste de travail de la travailleuse.

Tâches

Décrire les activités exécutées par la travailleuse et le type de production de biens ou de services.

Département (ou poste)

Indiquer de façon plus précise, s'il y a lieu, le département de l'entreprise où travaille la travailleuse.

NOTE : La description de l'emploi (titre, tâches et département) est un des éléments importants permettant de déterminer l'urgence d'une intervention.

Dangers pour lesquels l'affectation est demandée par la travailleuse

Expliquer quelles sont les contraintes mentionnées par la travailleuse ou le médecin traitant lors de la demande.

Horaire, Ergonomique, Chimique, Biologique, Physique, Sécurité

Cocher la ou les cases appropriées selon la catégorie de risques mentionnés par la travailleuse ou le médecin et les décrire selon leurs termes. Les catégories sont les mêmes que celles du *Formulaire d'étude de poste*.

■ Informations médicales

Type de demande

Une demande peut être faite soit pour une grossesse ou pour un allaitement. Dans le cas d'une demande pour grossesse, préciser le nombre de semaines de grossesse (au moment de la demande) et la date prévue de l'accouchement. Dans le cas d'une demande pour allaitement, cocher la case allaitement et préciser la date de l'accouchement.

Conditions personnelles de santé à considérer

Conditions personnelles de santé de la travailleuse que le médecin traitant considère importantes pour prendre une décision quant au retrait. Cocher non ou oui. Dans ce dernier cas, préciser les conditions.

Médecin traitant

Nom et prénom du médecin traitant.

Adresse

Adresse du bureau du médecin traitant. Indiquer :

- le numéro civique
- le nom de la rue
- le numéro de l'appartement, s'il y a lieu
- le nom de la municipalité

Téléphone

Numéro de téléphone du bureau du médecin traitant.

Code postal

Code postal du bureau du médecin traitant.

Codification pour traitement informatique

L'information demandée au bas de la page PI pourra être fournie après vérification auprès de l'employeur lors de l'étude de poste.

N° ETA

Numéro ETA (établissement) attribué par la CSST à chacun des établissements du Québec. Ce numéro est disponible à l'écran CSST dans chacun des DSC.

N° CAEQ

Code identifiant de façon unique l'activité principale de l'établissement. Ce code d'activité est décrit dans le manuel *Classification des activités économiques du Québec* (CAEQ) du Bureau de la statistique du Québec (BSQ). Ce numéro est aussi disponible à l'écran CSST dans chacun des DSC. L'utilisation de la version 1984 de la CAEQ doit être préférée à toute autre version.

N° CTP

La *Classification type des professions* (CTP) est un code qui permet de standardiser les titres d'emploi utilisés dans une entreprise et de les associer à une classification reconnue. Une liste des fonctions CTP les plus courantes dans le cadre du retrait préventif est annexée au présent guide. Pour tout autre titre d'emploi ne figurant pas sur cette liste, vous reporter à la *Classification type des professions* publiée par Statistique Canada, 1980. Son utilisation vise la standardisation nécessaire au traitement des données regroupées.

Date d'envoi du rapport écrit

Inscrire la date (année, mois, jour) où le *Rapport de consultation médico-environnementale* est acheminé au médecin traitant de la travailleuse et, ou à la CSST.

RETRAIT PRÉVENTIF T.E.T.A.
(ÉTUDE DE POSTE)

Dossier

A- IDENTIFICATION DE LA TRAVAILLEUSE ET DE L'ÉTABLISSEMENT

Nom:

Allaitement

Grossesse de

semaines

Titre de l'emploi:

Établissement:

Production:

B- DESCRIPTION GÉNÉRALE DES TÂCHES ET DE L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL

[Large empty box for general task and environment description]

C- HORAIRE DE TRAVAIL

TRAVAIL: Régulier Occasionnel Saisonnier Disponibilité Autre: _____

DE: Jour Soir Nuit

HORAIRE: Fixe Rotatif Fractionné Variable

NOMBRE D'HEURES TRAVAILLÉES

Nombre moyen H./jour:

Nombre moyen Jrs/sem.:

Nombre moyen H./sem.:

Nombre max. de Jrs consécutifs:

Nombre H. suppl./sem.:

Pause(s) prise(s): Non Oui X Minutes par jour

Période de repas: Non Oui Minutes

PRÉCISIONS (s'il y a lieu)

[Large empty box for additional comments]

D- DESCRIPTION DES AGRESSEURS

1. CONTRAINTES ERGONOMIQUES (COCHER)

- | | | | |
|------------------------------|---|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 1.1 | Organisation du travail (Inclue section C) | <input type="checkbox"/> 1.6 | Soulèvement ou transport de charges |
| <input type="checkbox"/> 1.2 | Position assise prolongée | <input type="checkbox"/> 1.7 | Autres dépenses énergétiques élevées |
| <input type="checkbox"/> 1.3 | Position debout prolongée | <input type="checkbox"/> 1.8 | Cadence imposée, rapide ou forcée |
| <input type="checkbox"/> 1.4 | Torsion, flexion, extension du tronc | <input type="checkbox"/> 1.9 | Autres _____ |
| <input type="checkbox"/> 1.5 | Autre(s) contrainte(s) de posture | | |

| DESCRIPTION DE CHAQUE ÉLÉMENT CONTRAIGNANT

2. AGRESSEURS CHIMIQUES (COCHER)

NATURE DU CONTAMINANT (PRÉCISER)

- 2.1 Vapeurs: _____

2.2 Gaz: _____

2.3 Fumées: _____

2.4 Poussières: _____

2.5 Autre(s): _____

PRÉCISIONS SUPPLÉMENTAIRES (VOIE EXPOSITION, DOSE, DURÉE D'EXPOSITION, ETC...)

Digitized by srujanika@gmail.com

3. AGRESSEURS BIOLOGIQUES (Cocher)

VECTEUR DE CONTAMINATION (PRÉCISER)

3.1 Virus: _____

3.2 Bactéries: _____

3.3 Autre(s): _____

CONDITIONS D'EXPOSITION CRÉANT LE RISQUE (situations, tâches à risque...)

4. AGRESSEURS PHYSIQUES (Cocher)

4.1 Bruit 4.4 Radiations non ionisantes 4.7 Autre(s) _____4.2 Chaleur 4.5 Radiations ionisantes 4.3 Froid 4.6 Vibrations au corps entier

CONDITIONS D'EXPOSITION CRÉANT LE RISQUE (Intensité, durée d'exposition...)

5. RISQUES À LA SÉCURITÉ (Cocher)

5.1 Chute 5.2 Agression 5.3 Autre(s) _____

DESCRIPTION DES SITUATIONS À RISQUES (Influence de la grossesse sur le risque...)

ÉVALUATION DU POSTE: Antérieure Référence: _____ Poste comparable Référence: _____ Nouvelle Téléphone Visite

PERSONNE(S) CONTACTÉE(S): _____ FONCTION: _____

PAR: _____ TITRE: _____ ÉTABLISSEMENT: _____

NATURE: _____ DATE DE L'ÉVALUATION

This image shows a blank sheet of lined paper. The paper has a decorative border consisting of a thick outer line and a thin inner line. Inside the border, there are approximately 25 horizontal ruling lines spaced evenly down the page. The lines are thin and black, providing a guide for writing. The paper is otherwise empty, with no handwriting or other markings.

ÉTUDE DE POSTE

Dossier

Numéro unique attribué à un dossier par l'établissement (DSC ou CLSC) traitant la demande. Il peut s'agir d'un numéro séquentiel, d'un numéro d'archives, etc. Le numéro de dossier devra être inscrit sur chacune des pages de l'étude de poste.

■ A- Identification de la travailleuse et de l'établissement

Nom

Nom et prénom de la travailleuse à la naissance.

Type de demande

Une demande peut être faite soit pour un allaitement ou pour une grossesse. Dans le cas d'une demande pour grossesse, préciser le nombre de semaines de grossesse au moment de la demande.

Titre d'emploi

Le titre de l'emploi est souvent identifié à la fonction ou au poste de travail de la travailleuse. Il serait préférable, ici, d'inscrire un titre d'emploi qui se rattache à une fonction décrite dans la *Classification type des professions* (CTP), 1980, publiée par Statistique Canada. Vous pouvez aussi consulter la liste en annexe des fonctions CTP les plus courantes dans le cadre du retrait préventif. Cette information servira à définir le code CTP à la page PI.

Établissement

Nom de l'établissement où travaille la travailleuse. Pour des recherches dans le fichier de la CSST, il est important d'inscrire, si elle est différente du nom usuel, la raison sociale de l'entreprise.

Production

Brève description des biens et des services produits par l'établissement. Il s'agit d'une information touchant l'ensemble de l'établissement et non le travail spécifique de la travailleuse qui est décrit plus bas. Il serait préférable, ici, de décrire la production en des termes qui se rapprochent des descriptions de la codification CAEQ, 1984. Cette information servira à définir le code CAEQ à la page PI.

■ B- Description générale des tâches et de l'environnement de travail

Description sommaire et précise du travail exécuté par la travailleuse et du milieu dans lequel elle oeuvre (ex.: principales activités réalisées par la travailleuse, outils utilisés, description des lieux, influence des postes de travail avoisinants, description du procédé si pertinent, etc.). Le verso de la page peut être utilisé au besoin.

■ C- Horaire de travail

Travail régulier : Désigne tout travail effectué pendant le nombre d'heures prévu au contrat de travail.

Travail occasionnel : Désigne tout travail effectué pendant un nombre d'heures inférieur à celui prévu au contrat de travail.

Travail saisonnier : Désigne tout travail effectué pendant une période de temps limitée.

Travail en disponibilité : Désigne tout travail effectué sur des périodes non fixes et variables.

Autre : Autre type de travail. Veuillez préciser.

Jour, soir, nuit : Quart de travail effectif de la travailleuse. Pour les horaires de travail fixes, rotatifs, fractionnés ou variables, cocher la case appropriée.

Nombre d'heures travaillées

Cocher seulement les cases appropriées.

Nombre moyen H/jour : Nombre moyen d'heures travaillées par jour.

Nombre moyen H/semaine : Nombre moyen d'heures travaillées par semaine.

Nombre H suppl./semaine : Nombre moyen d'heures travaillées en plus de la journée régulière ou de la semaine régulière. Préciser ce nombre d'heures.

Nombre moyen Jrs/semaine : Nombre moyen de jours travaillés par semaine.

Nombre max. de jrs consécutifs : Nombre maximal de jours travaillés consécutivement sans journée de repos.

Pauses prises : Préciser le nombre et la durée en minutes des pauses effectivement prises par la travailleuse.

Périodes de repas : Préciser la durée en minutes des périodes de repas effectivement prises par la travailleuse.

Précisions : Toute précision supplémentaire sur l'organisation de l'horaire de travail pourra être ajoutée ici.

■ D- Description des agresseurs

1. Contraintes ergonomiques

Description des contraintes ergonomiques auxquelles est soumise la travailleuse. Cocher la ou les cases appropriées.

Description de chaque élément contraignant

Cette section sert à indiquer tout renseignement pertinent pouvant décrire plus précisément chacun des éléments contraignants. Toute autre contrainte, non mentionnée sur le formulaire, sera décrite ici. Avant de décrire un élément, il est important d'inscrire, dans la colonne de gauche, le numéro (#) qui lui correspond.

2. Agresseurs chimiques

Contaminant de nature chimique présent au poste de travail ou dans les tâches de la travailleuse. Cocher la ou les cases appropriées et préciser la nature et la description du (des) contaminant(s). Valeurs possibles : vapeurs, fumées, gaz, poussières, autres (à préciser).

Précisions supplémentaires

Description sommaire des conditions auxquelles la travailleuse est exposée. Si des résultats de mesures sont obtenus, ils peuvent être inscrits ici ou dans un rapport en annexe. L'information toxicologique concernant les produits utilisés ou présents dans le milieu de travail pourra aussi être annexée. Avant de décrire un agresseur, il est important d'inscrire, dans la colonne de gauche, le numéro (#) qui lui correspond.

3. Agresseurs biologiques

Contaminant de nature biologique présent au poste de travail ou dans les tâches de la travailleuse. Cocher la ou les cases appropriées et préciser le vecteur de contamination. Valeurs possibles : virus, bactéries, autres (à préciser).

Conditions d'exposition créant le risque

Description sommaire des conditions auxquelles la travailleuse est exposée. Tout renseignement

sur l'état immunitaire, obtenu auprès de la travailleuse, doit être décrit ici. Préciser, dans la colonne de gauche, le numéro (#) de l'agresseur question.

4. Agresseurs physiques

Contrainte de nature physique présente à travail ou dans les tâches de la travailleuse. Cocher la ou les cases appropriées. Valeurs possibles : radiations non-ionisantes, chaleur, ionisantes, froid, vibrations au corps entier (à préciser).

Conditions d'exposition créant le risque
Description sommaire des conditions auxquelles la travailleuse est exposée (intensité, à position, etc). Si des résultats de mesures sont obtenus, ils peuvent être consignés ici ou dans un rapport en annexe.

5. Risques à la sécurité

Description de contraintes de nature liées à la sécurité de la travailleuse ou de l'enfant. Cocher la ou les cases appropriées. Valeurs possibles : chute, agression, autres (à préciser).

Description des situations à risques

Si des informations supplémentaires sont nécessaires, elles devraient apparaître ici (équipes d'accidents, statistiques d'agressions, etc.). Si une influence de la grossesse est suspectée, toute influence de la grossesse devrait être expliquée. Avant de décrire un risque, il est important d'inscrire, dans la colonne de gauche, le numéro (#) qui lui correspond.

■ Évaluation du poste

Cette section fournit des précisions sur la nature et la durée utilisée pour faire l'étude de poste basée sur une étude antérieure ? Si oui, donner la référence. A-t-on étudié un poste précédent ? Si oui, donner la référence. A-t-on fait une étude du poste de travail ? Si oui, par quelle méthode ? Si non, par une visite à l'établissement ?

Ensuite, il faut préciser les noms et les adresses des personnes rejoindes lors de l'étude de poste.

Lorsque l'étude de poste est terminée, veuillez signer votre nom, votre fonction, l'établissement où vous travaillez, la date de votre évaluation et apposer votre signature.

RETRAIT PREVENTIF T.E.T.A.

(RAPPORT DE CONSULTATION MÉDICO-ENVIRONNEMENTAL)

Dossier

Nom:

Allaiement Grossesse de . . . semaines

RECOMMANDATION

L'AFFECTATION OU LE RETRAIT PRÉVENTIF

Est recommandé immédiatement

Peut être différent à _____

N'est pas recommandé

FACTEUR(S) DE RISQUE À ÉLIMINER

1.1 à 1.9: CONTRAINE ERGONOMIQUE

3.1 à 3.3: AGRESSEUR BIOLOGIQUE

5.1 à 5.3: RISQUE À LA SÉCURITÉ

2.1 à 2.5: AGRESSEUR CHIMIQUE

4.1 à 4.7: AGRESSEUR PHYSIQUE

NATURE ET DESCRIPTION DE CHAQUE FACTEUR DE RISQUE SIGNIFICATIF

RECOMMANDATION(S) ET SUGGESTION(S) SUR L'AFFECTATION

-PORT VERBAL AU MÉDECIN TRAITANT

Non Oui

Année mois jour

QUALITÉ DE: Médecin responsable

Chef du CH-DSC

Médecin désigné

N° de
téléphone

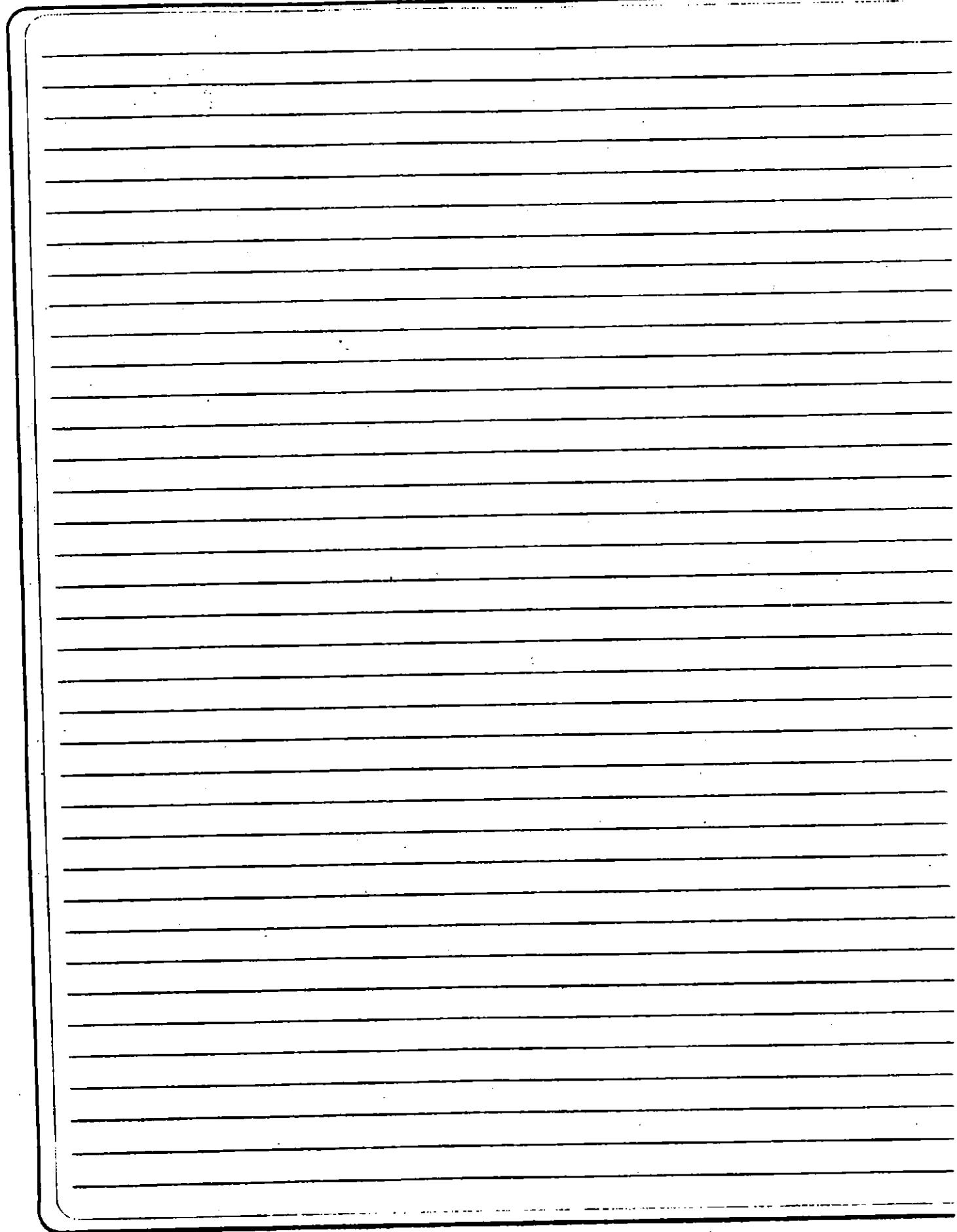
(Lettres moulées):

SIGNATURE:

Date _____

Année mois jour

Voir au verso



RAPPORT DE CONSULTATION MEDICO-ENVIRONNEMENTALE

Dossier

Numéro unique attribué à un dossier par l'établissement traitant la demande. Il peut s'agir d'un numéro séquentiel, d'un numéro d'archives, etc.

Nom

Nom et prénom de la travailleuse à la naissance.

Allaitement

S'il s'agit d'une demande de retrait préventif pour allaitement, cochez la case correspondante.

Grossesse

S'il s'agit d'une demande pour grossesse, cochez la case correspondante. Incrire le nombre présumé de semaines de la grossesse au moment de la rédaction du *Rapport de consultation médico-environnementale* dans la case correspondante.

■ Recommandation

L'affectation ou le retrait préventif

Cocher la case correspondante selon que le retrait préventif ou l'affectation sont ou non recommandés.

Si le médecin juge qu'une réaffectation ou qu'un retrait préventif est nécessaire mais qu'il peut être différé sous certaines conditions, l'indiquer à l'endroit prévu. Si des explications sont jugées nécessaires, le médecin pourra les formuler dans l'encadré « Recommandation(s) et suggestion(s) sur l'affectation ».

Lorsqu'il s'agit d'une grossesse, ces recommandations devraient pouvoir indiquer au médecin traitant à partir de quel moment, selon les connaissances actuelles et son jugement clinique, les risques peuvent engendrer des effets néfastes sur la santé de la travailleuse ou sur celle de l'enfant à naître ou à allaiter.

■ Facteur(s) de risque à éliminer

Il s'agit des facteurs de risque présents au poste de travail de la travailleuse et qui ont été identifiés par classe(s) de facteurs de risque dans le *Formulaire d'étude de poste*. Le médecin consulté, à partir de son jugement clinique, détermine les facteurs de risque qu'il a retenu comme pouvant être dangereux pour la grossesse ou l'allaitement.

Nature et description de chaque facteur de risque significatif

Avant de décrire le facteur de risque, il est important d'inscrire dans la colonne de gauche le numéro qui lui correspond dans le *Formulaire d'étude de poste* (ex. : 1.2, position assise).

Une description sommaire des facteurs de risque devrait comprendre :

- l'identification de la classe de facteurs de risque dans laquelle ont été regroupés certains facteurs de risque (ex. : 1-ergonomiques) : inscrire le numéro correspondant à la classe de risque dans la colonne de gauche;
- l'énumération des facteurs de risques regroupés sous cette classe;
- la description sommaire et succincte de chacun des facteurs de risque (lorsque cela est possible ou jugé pertinent) en retenant ce qui qualifie le mieux l'exposition de la travailleuse à ce facteur de risque ou encore l'importance de sa contribution à l'ensemble du fardeau de la tâche (ex. : risques ergonomiques).

Exemples

- station debout statique sur surface dure 8 heures par jour;
- cadence de travail rapide et imposée par achat/landage;
- soulèvement et transport de charges lourdes à la hauteur des épaules sur 100 pieds environ 10 fois par jour;
- horaire de travail contraignant : 48 heures par semaine, rotation jour-nuit, aucune pause, 6 jours par semaine;
- déplacements sur planchers mouillés et glissants avec objets encombrants;
- application de peinture à base de toluène et de xylène;

-
- manipulation d'aiguilles, de sang, d'expectorations provenant de personnes contagieuses ou susceptibles de l'être;
 - charge mentale globale importante : échéancier très serré, erreur très coûteuse, travail répétitif monotone sous surveillance électronique.

■ Recommandation(s) et suggestion(s) sur l'affectation

Ces recommandations pourraient tenir compte des caractéristiques de la travailleuse et de sa grossesse, des facteurs de risque identifiés et des dangers (reconnus ou soupçonnés) qui découlent de leur exposition.

Les recommandations peuvent prendre plusieurs formes; elles devraient s'exprimer en termes d'élimination des facteurs de risque à la source ou des caractéristiques qui devraient être rattachées à l'affectation préventive.

■ Rapport verbal au médecin traitant

Si le rapport a été transmis au médecin traitant ou à son personnel par téléphone, cochez oui et inscrire la date de transmission du rapport sinon, cochez la case non.

Lorsque le *Rapport de consultation médico-environnementale* est terminé, veuillez cocher la case correspondant à votre titre de responsabilité (en qualité de), indiquer le nom de votre DSC, votre nom, votre numéro de téléphone, la date de production du rapport et apposer votre signature.

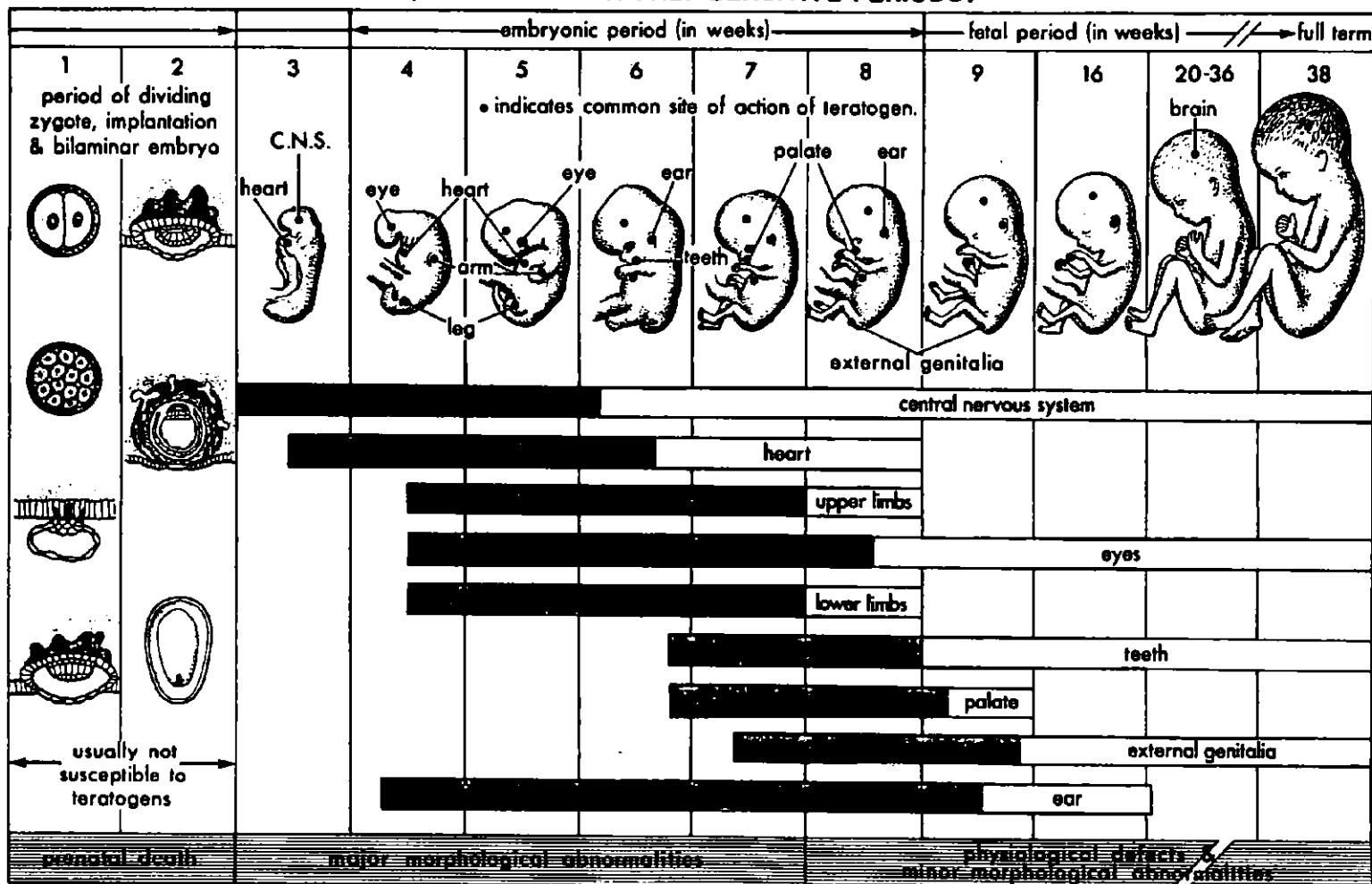
ANNEXE**Liste des fonctions de la Classification type des professions (CTP) les plus courantes dans le cadre du retrait préventif de la travailleuse enceinte ou qui allaite**

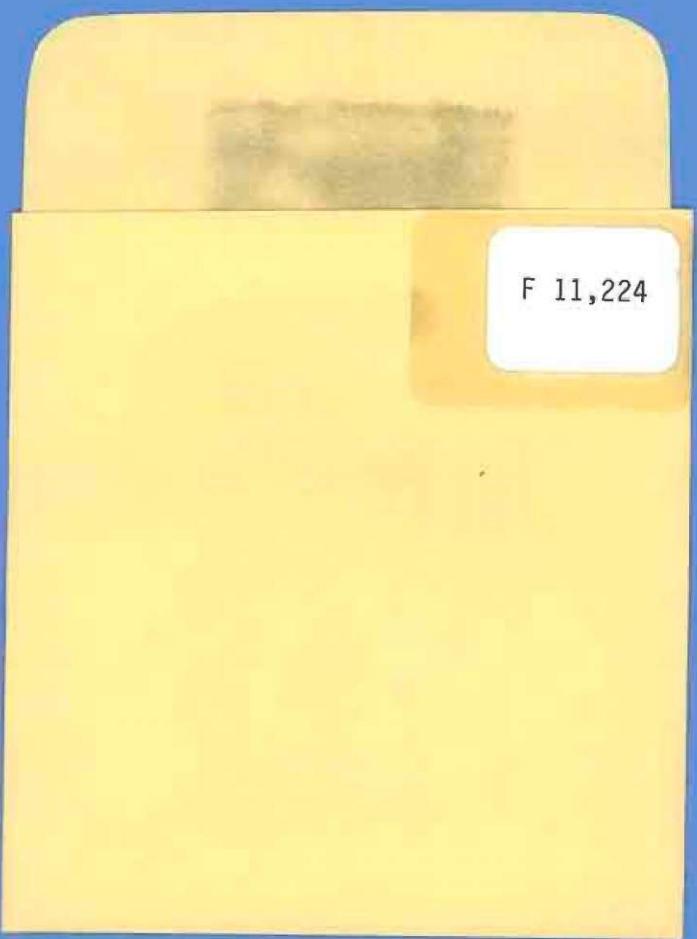
Code CTP	TITRE D'EMPLOI	Code CTP	TITRE D'EMPLOI
6129	Aide en alimentation	9318	Manoeuvre ou journalière, ind. de l'entreposage (n.c.a.)
3139	Ambulancière	9314	Manutentionnaire de colis, préposée à l'étalage
8599	Assembleuse	2797	Monitrice
3158	Assistante dentaire	3370	Monitrice de sports
2333	Auxiliaire familiale (santé et services sociaux)	8573	Mouleuse d'articles en plastique, en caoutchouc
6123	Barmaid	8161	Ouvrière (mélange de produits chimiques)
2351	Bibliothécaire, archiviste	8595	Peintre (sauf bâtiment)
6162	Buandière, nettoyeuse, blanchisseuse	8785	Peintre (bâtiment), tapissière
4133	Caissière	3151	Pharmacienne
2111	Chimiste	3137	Physiothérapeute
6143	Coiffeuse, aide-coiffeuse	6112	Policière
4197	Commis de bureau toutes ind.	6111	Pompière
4199	Commis non classée ailleurs (n.c.a.)	5145	Pompiste (commis de station service)
9171	Conductrice d'autobus	6165	Presseuse
8553	Couturière	2731	Professeure au niveau primaire et préscolaire
6121	Cuisinière	2733	Professeure au niveau secondaire
2731	Éducatrice, jardinière (garderie)	3135	Préposée aux bénéficiaires (aide-infirmière)
2795	Éducatrice, éducatrice spécialisée (centre d'accueil)	6191	Préposée à l'entretien ménager
9317	Emballouse, étiqueteuse, enveloppeuse, remplisseur	2315	Psychologue
3138	Ergothérapeute	3111	Radiologue
6143	Esthéticienne	5133	Représentante commerciale (voyageuse de commerce)
7119	Exploitante agricole	4171	Réceptionniste
9591	Finisseuse de photo	4111	Secrétaire
6115	Gardienne de sécurité	6125	Serveuse (restaurant, bar)
1138	Gérante de commerce	9519	Sérigraphiste
3158	Hygiéniste dentaire	3156	Technicienne de laboratoire médical
4171	Hôtesse d'accueil	2117	Technicienne en biochimie
9512	Imprimeuse	3162	Technicienne en inhalation, inhalothérapeute
3131	Infirmière	3155	Technicienne en radiologie
3134	Infirmière auxiliaire	8227	Travailleuse de l'industrie des boissons
7195	Jardinière-paysagiste	8215	Travailleuse des abattoirs, conserveries
8568	Journalière, ind. de la chaussure	2331	Travailleuse sociale
8258	Journalière, ind. des pâtes et papiers	5135	Vendeuse (commerce)
8278	Manoeuvre dans le traitement des textiles	3115	Vétérinaire
8178	Manoeuvre, ind. chimique		
8578	Manoeuvre, ind. des produits en plastique, en caoutchouc		
9518	Manoeuvre ou journalière, imprimerie		
8548	Manoeuvre ou journalière, ind. du meuble, ind. du bois sans scierie		

Annexe 7

Extrait de MOORE KL, *The Developing Human*

**CRITICAL PERIODS OF DEVELOPMENT
(RED DENOTES HIGHLY SENSITIVE PERIODS)**





F 11,224