

Exposition intégrée pollutions de l'air intérieur et de l'air extérieur

en collaboration avec le
**Conseil de la Vie Locale de
Tours-Est**

23 au 30 novembre 2009



Avril 2010

Lig'Air - Surveillance de la qualité de l'air en région Centre

3 rue du Carbone - 45 100 ORLEANS

Tél : 02.38.78.09.49 - Fax : 02.38.78.09.45 - Courriel : ligair@ligair.fr - Site internet : www.ligair.fr

Sommaire

Avertissement	3
Introduction et cadre de l'étude	4
I – Présentation de l'étude	5
I-1 Recrutement des volontaires	5
I-2 Polluants suivis.....	6
I-3 Mise en oeuvre et méthodologie utilisée	8
I-4 Période de prélèvement	9
II – Exploitation des données du panel.....	10
II-1 Description des logements des participants	10
II-2 Description des lieux de travail et modes de transports	11
II-3 Temps passé dans les différents lieux de vie	11
II-4 Activités particulières.....	12
III – Point météorologique	12
IV - Limites d'interprétation	13
V - Résultats globaux	13
VI - Résultats par participant.....	14
VI-1 Comparaison aux valeurs réglementaires et aux valeurs enregistrées par les stations fixes du réseau permanent de Tours	15
VI-2 Comparaison des résultats entre les 11 testeurs	20
Conclusion et perspectives	21
Recommandations	22
Bibliographie	23
Annexes	24

Avertissement

Les informations contenues dans ce rapport traduisent la mesure d'un ensemble d'éléments en un instant donné caractérisé par des conditions climatiques propres.

Toute utilisation en tout ou partie de ce rapport et/ou de ces données doit faire référence à Lig'Air.

Lig'Air ne saurait être tenue pour responsable des événements pouvant résulter de l'interprétation et/ou l'utilisation des informations faites par un tiers.

Introduction et cadre de l'étude

Lig'Air et le Conseil de la Vie Locale (CVL) Tours-Est, dans le cadre de son groupe de travail « Qualité de l'air », ont réalisé une étude exploratoire de l'exposition intégrée de la pollution de l'air intérieur et extérieur sur 11 personnes volontaires des quartiers Est de Tours du 23 au 30 novembre 2009.

Le but de cette étude exploratoire est de renforcer la connaissance de l'exposition de la population à la pollution de l'air dans les zones urbaines en fonction de leur mode de vie (déplacement, trajet, activités, ...).

L'originalité de cette étude est qu'elle ne vise pas uniquement la pollution de l'air extérieur mais elle intègre aussi l'exposition à la pollution de l'air intérieur.

Cette première étude de ce genre, en région Centre, en plus de l'amélioration des connaissances et de la quantification de l'exposition à la pollution de l'air, va surtout permettre une meilleure sensibilisation du public aux problèmes de la pollution atmosphérique et pourra inciter à des changements de comportements.

Concernant l'exploitation des résultats à proprement parler, le panel est trop faible pour tirer des conclusions, surtout au niveau des modes de déplacements.

Ce rapport permettra d'apporter des premières conclusions sur l'exposition globale. En effet, des éléments complémentaires sont nécessaires à une expertise plus détaillée ; par exemple un panel plus important intégrant différents modes de transport mais aussi le suivi en continu de la pollution d'un logement et de son environnement immédiat extérieur afin de mieux appréhender la part de la pollution intérieure et celle de la pollution extérieure.

I – Présentation de l'étude

I-1 Recrutement des volontaires

La définition d'un échantillon représentatif de la population d'un quartier assez vaste d'une grande ville comme Tours, basée sur différents modes de transport et modes de vie, s'avère très difficile par la diversité des cas de figure.

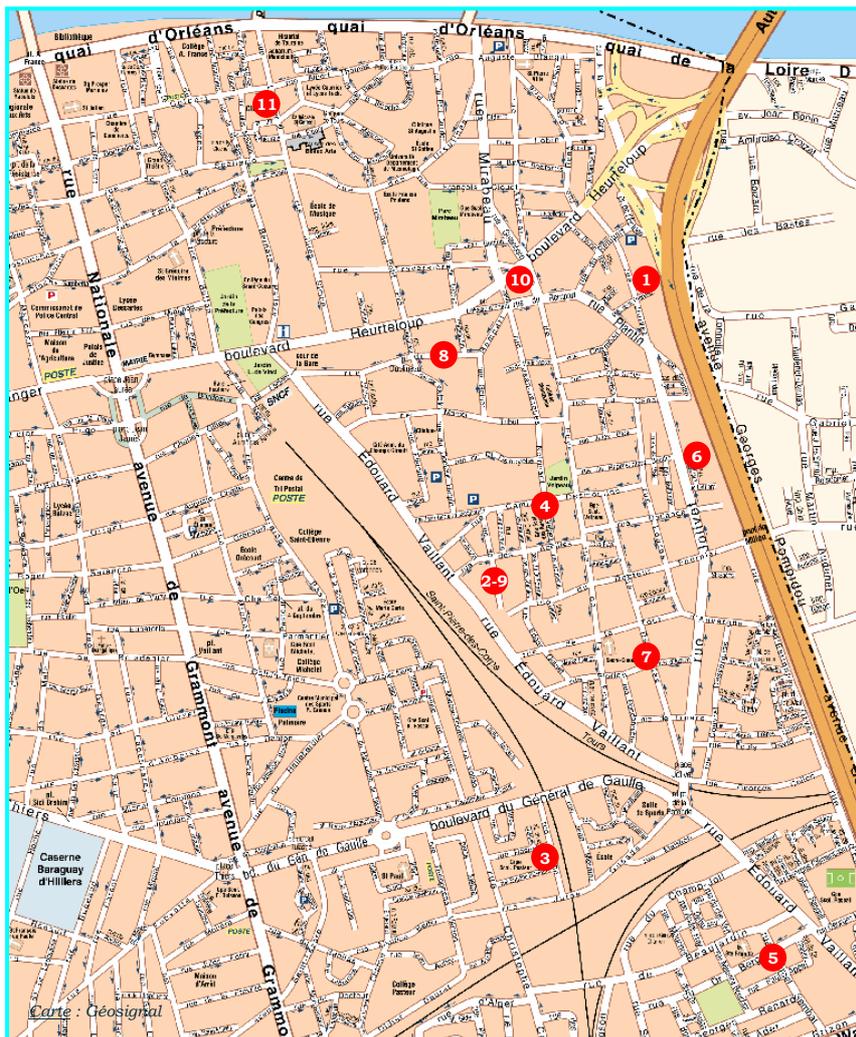
A défaut d'avoir un échantillon complet de personnes représentatives de tous les cas de figures, l'étude de l'exposition intégrée s'est intéressée à un échantillon de personnes volontaires, recrutées par le CVL Tours-Est, répondant, en premier lieu aux différents modes de déplacements.

Les participants sont donc 11 personnes volontaires, représentant 5 modes de déplacement :

Modes de déplacement principal	Actifs	Inactifs	Total
Voiture	0		0
Transport public	1		1
Vélo	1	1	2
Piéton	4	4	8

Tableau 1 : descriptifs des modes de déplacements et activités des participants

Le panel est inexistant pour le mode de déplacement principal « voiture » et pas assez important pour le mode de déplacement « transport en commun ». Nous ne pouvons donc pas discuter de l'influence du mode de déplacement sur le taux de pollution respirée par les testeurs.



La carte 1 présente la localisation géographique des logements des participants.

Le quartier Tours-Est s'étend sur 350 hectares et compte environ 39 000 habitants soit environ 28% de la population tourangelle.

Le panel des volontaires représente, quant à lui, moins de 0,03% de la population du quartier Est de Tours soit moins de 0,01% de la population tourangelle.

Carte 1 : logements des participants à l'étude exposition intégrée CVL Tours-Est

I-2 Polluants suivis

Les études multi-polluants (hors contaminants biologiques et allergènes) dans les logements font état d'une forte présence d'aldéhydes, en particulier du formaldéhyde, à l'intérieur des locaux. La présence de composés organiques volatils, autres que les aldéhydes, a aussi été notée. Les ratios intérieur/extérieur de certains COV varient en fonction des activités des occupants, des produits d'entretien utilisés, de la localisation géographique du logement (proximité d'axes routiers), ...

Pour les polluants classiques : ozone O_3 , monoxyde de carbone CO et dioxyde d'azote NO_2 , les concentrations à l'intérieur sont généralement plus faibles qu'à l'extérieur et elles sont largement conditionnées par l'environnement immédiat du logement, en particulier pour le CO et le NO_2 (présence d'axe routier).

Enfin, des composés chimiques, moins classiques, tels que les HAP, les pesticides, les phtalates, les PCB et les éthers de glycol peuvent aussi être observés dans l'air intérieur [1].

La nature et les sources des différents polluants de l'air intérieur sont présentées dans le tableau et la figure suivants.

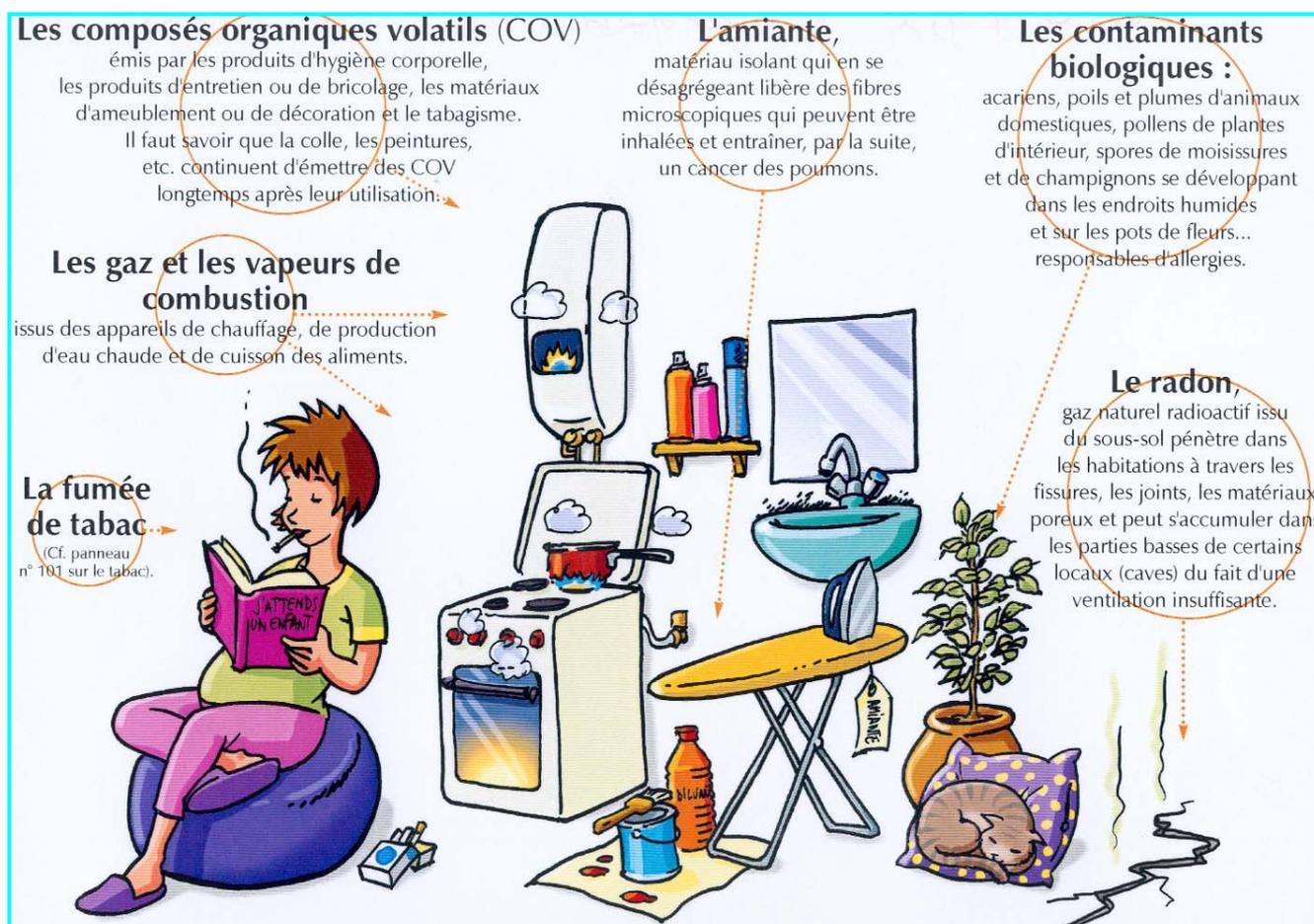


Figure 1 : Origines des polluants dans les logements

Illustration : Le toit à vaches.

Issue de l'exposition « Une seule solution : protéger notre air ! » (DRIRE Centre/Lig'Air/Nature Centre/Région Centre) consultable sur www.ligair.fr.

Nature et sources des principaux polluants de l'air intérieur	
Contaminants chimiques	Sources d'émissions
Amiante	Utilisée comme matériau jusqu'en 1997.
Composés organiques volatils (COV) dont Benzène et Toluène	Fumée de tabac, peintures à base de solvants, matériaux d'isolation, produits d'entretien et bricolage.
Fibres minérales artificielles	Isolants (laine de roche, fibre de verre, etc.).
Formaldéhyde (HCHO)	Panneaux de bois aggloméré, mousse urée-formol, colles, revêtements de sol, tissus d'ameublement.
Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP)	Fumée de tabac, combustion du bois.
Métaux (plomb)	Peintures jusqu'en 1948.
Monoxyde de carbone (CO)	Combustion (cuisinière et four à gaz, poêle à bois), fumée de tabac.
Oxydes d'azote (NOx)	Cuisinière à gaz, fumée de cigarette. Air extérieur.
Particules en suspension	Combustion (cigarette, poêle à bois), activités ménagères et de bricolage.
Produits phytosanitaires	Jardinage, traitement du bois (insecticides, fongicides, herbicides).
Radon	Relargage par les sols et les matériaux (granit, matériaux composites).
Contaminants biologiques	Sources d'émissions
Allergènes	La salive, la peau, les glandes anales des animaux domestiques (chat, chien, etc.), acariens.
Bactéries (légiionelles)	Réseaux d'eau froide, réservoirs des tours aéro-réfrigérantes, climatisations, humidificateurs, bassins et fontaines, jacuzzi, ...
Moisissures	Dans les pièces humides (salle de bains) mal ventilées, le bas des murs mal isolés.

Tableau 2 : natures et sources des principaux polluants de l'air intérieur

L'étude de l'exposition intégrée aux polluants de l'air intérieur et extérieur dans le quartier Est de la ville de Tours est une étude multi-polluants avec prélèvement en continu sur la durée de la campagne de mesures (1 semaine).

Sa réalisation devait donc se faire sans occasionner de gêne, pour les participants, durant toute la journée, que cela soit sur son lieu de travail ou chez lui.

Par conséquent, le choix des polluants à suivre s'est limité à ceux qui possèdent une Valeur Guide de l'Air Intérieur (VGAI) ou qui font partie des polluants jugés prioritaires par l'AFSSET [2] pour l'élaboration des VGAI et qui peuvent être prélevés par des méthodes passives simples à mettre en œuvre.

Quatre principaux polluants ont donc été visés : Dioxyde d'azote, Benzène, Toluène et Formaldéhyde. Les concentrations en benzène obtenues lors de cette étude seront comparées, à titre indicatif, à la VGAI long terme de ce polluant ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Pour le toluène, devant l'absence de VGAI pour ce polluant, les données seront comparées à la valeur guide OMS de $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne hebdomadaire, en air extérieur. En ce qui concerne le dioxyde d'azote et également devant l'absence de VGAI pour ce polluant, les concentrations obtenues seront comparées à l'objectif de qualité du NO_2 applicable en air extérieur ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$), qui est également une valeur long terme.

Pour ces trois polluants, les niveaux seront aussi comparés aux concentrations enregistrées par les stations fixes de Lig'Air, pendant la même période de mesure.

Le cas du formaldéhyde est différent des trois premiers polluants. En effet, il est le seul polluant qui possède à l'heure actuelle des valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos [3]. Ces valeurs, établies par le Haut Conseil de la Santé Publique, permettent, en fonction des concentrations mesurées, de classer les bâtiments concernés sur une échelle de A à C et de donner des préconisations spécifiques à chaque local accueillant du public (tableau 2). Les concentrations en formaldéhyde, mesurées dans cette étude, seront comparées et discutées par rapport à ces valeurs de gestions.

Comme aucune réglementation n'existe sur une période aussi courte, avec ce mode de prélèvement, nous comparerons, à titre indicatif, les valeurs obtenues avec les valeurs réglementaires annuelles.

Valeurs repères	Intitulé	Préconisations - Caractérisation du bâtiment
10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Valeur cible ou VGAI à long terme de l'Afsset	[formaldéhyde] $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Aucune préconisation. Bâtiment qualifié de catégorie A+. En 2019, cette valeur doit être respectée dans tous les espaces clos.
30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (en 2009)	Valeur repère de qualité d'air - Seuil diminué chaque année de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour atteindre la valeur cible en 2019	Si $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 < [\text{formaldéhyde}] < 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Aucune action corrective spécifique. En cas de travaux ou de changement d'ameublement, choisir des matériaux moins émissifs. Bâtiment qualifié de catégorie A
50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (en 2009)	Valeur d'information et de recommandation - Seuil diminué chaque année de 4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour atteindre la valeur cible en 2019	- Si $30 \mu\text{g}/\text{m}^3 \leq [\text{formaldéhyde}] \leq 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Bâtiment qualifié de catégorie B. Agir dans un premier temps sur la ventilation du local et/ou sur les comportements des occupants, pour ramener les niveaux en dessous de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. - Si $50 \mu\text{g}/\text{m}^3 < [\text{formaldéhyde}] \leq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Bâtiment qualifié de catégorie C. Il est nécessaire, dans un délai de quelques mois, d'identifier la ou les source(s) principale(s) et de la (les) réduire en engageant des actions appropriées
100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Valeur d'action rapide	Si $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 < [\text{formaldéhyde}]$ Bâtiment qualifié de catégorie C. Identifier la ou les sources principales et les neutraliser dans le mois suivant les mesures afin d'obtenir des niveaux inférieurs à la valeur repère de qualité d'air.

Tableau 3 : valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos pour le formaldéhyde [3].

I-3 Mise en oeuvre et méthodologie utilisée

L'étude de l'exposition intégrée aux polluants de l'air intérieur et extérieur à Tours vise la quantification des concentrations auxquelles sont exposés les habitants du quartier Est de la ville de Tours, en fonction de leur mode de déplacement et de leur mode de vie.

Moyens techniques mis en oeuvre

Les techniques de prélèvements mises en oeuvre, pour cette évaluation, sont basées sur l'échantillonnage passif. Ce type de prélèvement ne nécessite pas l'utilisation de pompe et n'introduit donc pas de nuisance sonore pouvant perturber les participants tout au long de la journée.

Les polluants présents dans l'air, sont piégés sur un adsorbant par simple diffusion moléculaire. Chaque polluant est transféré naturellement de l'air vers l'adsorbant qui lui est spécifique. Cette méthode de prélèvement ne nécessite pas l'utilisation d'une pompe à air. Le module d'échantillonnage se présente sous la forme d'un tube rempli ou imprégné d'adsorbant, qui se fixe sur un kit de fixation (figure 3. Le tube, ainsi que son enveloppe externe, sont perméables à l'air afin de faciliter le transfert moléculaire.

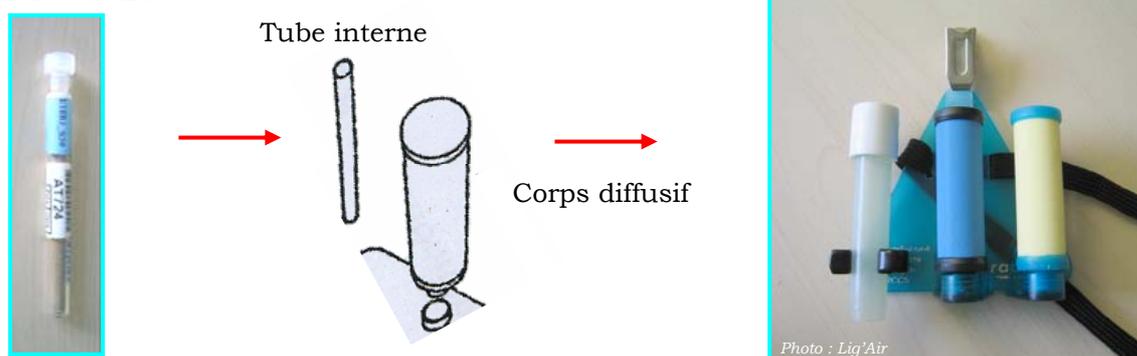


Figure 2 : module d'échantillonnage passif

Les participants ont porté ce dispositif composé de 3 préleveurs passifs, autour du cou.

Le « collier » devait toujours rester à l'air libre (au-dessus des vêtements) afin de faciliter la circulation des polluants au niveau des préleveurs.



Photo 1 : dispositifs d'échantillonnage passif portés par les participants

Photo : Lig'Air

I-4 Période de prélèvement

L'étude de l'exposition intégrée aux polluants de l'air intérieur et extérieur a été lancée le 23 novembre 2009 vers 18 h30 et s'est achevée le 30 novembre 2009 vers 18h30.

Les prélèvements se sont donc déroulés pendant 1 semaine en continu.

Le dispositif ne devait pas quitter le « testeur » afin que la pollution mesurée soit représentative de l'air respiré par la personne pendant toute la journée.

La nuit, le badge était déposé au plus près du participant.

II – Exploitation des données du panel

II-1 Description des logements des participants

Testeur	Logement	Chauffage	Eq. cuisine	Sols	Murs	Mobilier	Travaux récents	Type de travaux	Date des travaux
1	Maison	fioul	mixte	- Parquet massif - Parquet stratifié - carrelage	Tapisserie Peinture Fibre de verre	Bois massif et aggloméré	oui	Tapisseries et peintures	2 ans
2	Maison	gaz	mixte	- Parquet massif - Parquet stratifié - carrelage	Fibre de verre	Bois massif et aggloméré	non		
3	Appartement	gaz	gaz	- Carrelage - Sol plastique		Bois massif	non		
4	Appartement	gaz	électrique	- moquette - Parquet stratifié - carrelage	Tapisserie Peinture	Bois massif et aggloméré	oui	Peinture et carrelage	1 an
5	Maison	électrique	électrique	Moquette carrelage	Tapisserie peinture	Bois massif	oui	Isolation (laine de chanvre)	
6	Maison	électrique	électrique	carrelage	tapisserie	Bois massif et aggloméré	non		
7	Maison	gaz	mixte	carrelage	peinture	Bois massif	non		
8	Maison	gaz	mixte	Parquet stratifié Carrelage	peinture	Bois massif	oui	carrelage	
9	Maison	gaz	mixte	- Parquet massif - Parquet stratifié - carrelage	Fibre de verre	Bois massif et aggloméré	non		
10	Appartement	gaz	gaz	-moquette -carrelage -parquet massif	Tapisserie peinture	Bois massif	oui	peinture	
11	Appartement	gaz	électrique	Parquet massif	Peinture	Bois massif	non		

Tableau 4 : descriptifs des logements des participants.

A noter, aucun testeur n'est fumeur. Seul le testeur 10 a subi du tabagisme passif.

II-2 Description des lieux de travail et modes de transports

Testeur	Lieu de travail	Modes de déplacement
1	Domicile	Vélo
2	Bureaux	Piéton et voiture
3	CATTP	Piéton
4	Retraitée	Piéton et voiture
5	Retraitée	Piéton et voiture
6	Extérieur	Piéton
7	Crèche	Piéton et Voiture
8	Retraitée	Vélo
9	Salles de classe	Piéton
10	Bureaux	Bus
11	Domicile	Piéton

Tableau 5 : description de lieux de travail et modes de déplacements des participants.

Certains modes de déplacements motorisés (bus et voiture exclusivement) sont peu ou pas du tout représentés. La discussion ne pourra donc pas aborder l'influence du mode de déplacement dans la pollution respirée par les participants.

II-3 Temps passé dans les différents lieux de vie

Testeur	Transports				Domicile	Travail	Autres lieux	% Temps moyen passé en intérieur	% Temps moyen passé dans des transports clos	% Temps passé en extérieur
	voiture	transport en commun	vélo	piéton						
1	40	220 (PARIS)	355	145	8935	705	93,0%	2,6%	4,5%	
2	330			435	5670	1380	92,4%	3,3%	4,3%	
3	35			1580	6930	610	84,0%	0,3%	15,7%	
4	210			630	7140	2100	91,7%	2,1%	6,3%	
5	135			465	8535	945	94,0%	1,3%	4,6%	
6	150	100	40	320	6770	440	71,5%	2,5%	26,0%	
7	255		80	160	7105	1160	95,1%	2,5%	2,4%	
8	135		155	30	8380	1380	96,8%	1,3%	1,8%	
9	160			565	6955	600	92,8%	1,6%	5,6%	
10	100	420		185	6030	840	93,0%	5,2%	1,8%	
11		90		565	9195	230	93,5%	0,9%	5,6%	

Tableau 6 : temps passé (en mn) dans les différents lieux de vie entre le 23 et le 30 novembre 2009.

Le temps moyen passé dans des locaux (colonnes domicile, travail et autres lieux), pour nos testeurs, varie de 72% à 97%.

Pour le testeur 6, le lieu de travail est à l'extérieur, il n'est donc pas inclus dans le calcul du temps passé en intérieur ce qui entraîne la moyenne de temps passé dans des locaux la plus basse.

Dans différentes études que l'on retrouve dans la littérature, il est établi que la moyenne de temps passé dans des locaux est d'environ 80% sur l'année.

Pour notre étude, la moyenne est plus élevée, de l'ordre de 91%, avec une majorité de testeurs autour de 93%. Ceci peut s'expliquer par la période de l'année pendant laquelle le « test » s'est effectué, à savoir fin de l'automne lors de conditions plutôt pluvieuses, ce qui implique des durées d'activités en extérieur très courtes.

Le temps passé dans des transports clos (voiture, transports en commun [bus, train]) varie de 0,3 à 5,2%. 0,3% est le testeur qui se déplace majoritairement à pied et 5,2% est le testeur qui emprunte tous les jours les transports en commun.

II-4 Activités particulières

Testeur	Activités manuelles	Produits ménagers	Bricolage	Plein de carburant	Cheminée
1					
2				X Gazole (station enfermée)	
3	Maquettisme, photographie				
4		X		X Essence (station enfermée)	
5					
6				X Gazole (stations enfermée et aérée)	
7					Foyer ouvert
8	Cartonnage		X		Foyer ouvert
9					
10					
11					

Tableau 7 : typologies des activités des testeurs entre le 23 et le 30 novembre 2009.

Certaines activités manuelles ou produits ménagers dégagent beaucoup de composés organiques volatils. Ce tableau permettra peut-être de mettre en corrélation les concentrations observées avec la pratique de certaines activités.

III – Point météorologique

Du 23 au 30 novembre 2009, les conditions météorologiques ont été des conditions favorables à la dispersion de la pollution atmosphérique, dans le sens où les épisodes pluvieux créent un phénomène de lessivage de l'atmosphère.

Les sorties en extérieur ont, par conséquent, été limitées. En effet, il a plu les lundi 23, mercredi 25, jeudi 26, samedi 27 et dimanche 28 novembre 2009. Les températures, quant à elles, étaient relativement douces pour la période.

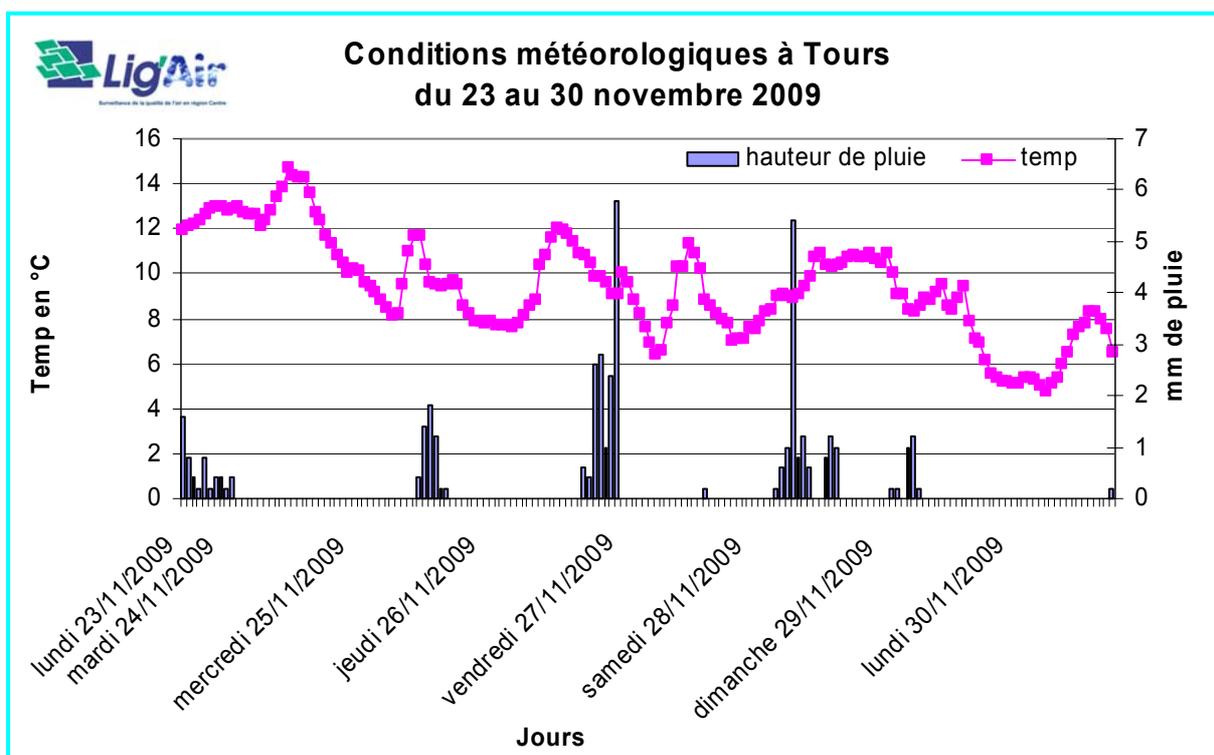


Figure 3 : évolution horaire des précipitations et de la température sur Tours (23 au 30 novembre 2009) (Données Météo-France)

IV - Limites d'interprétation

Cette étude exploratoire a montré les limites d'interprétation liées à un panel trop faible. Tous les modes de déplacement n'étaient pas représentés et pour ceux qui étaient utilisés, il n'a pas été possible de réaliser des statistiques moyennées devant le faible nombre d'éléments.

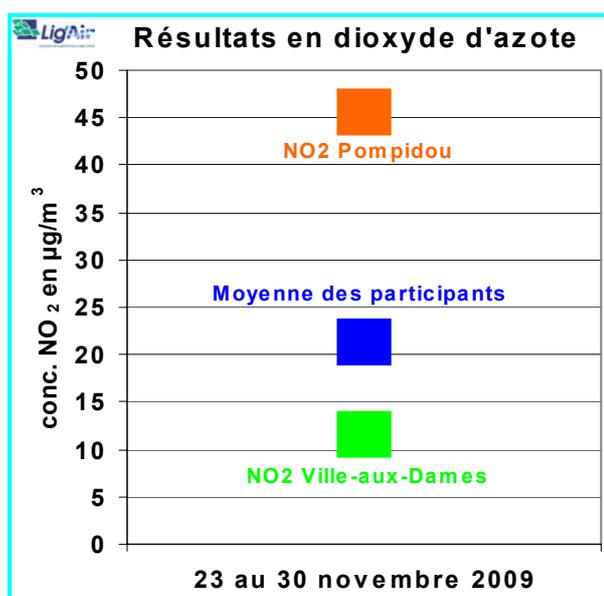
La part due à la pollution intérieure et celle de la pollution extérieure n'ont également pas été abordées. Pour d'autres études sur ce thème, il serait intéressant de disposer des préleveurs à l'intérieur et à l'extérieur des logements, pendant la durée de l'étude.

V - Résultats globaux

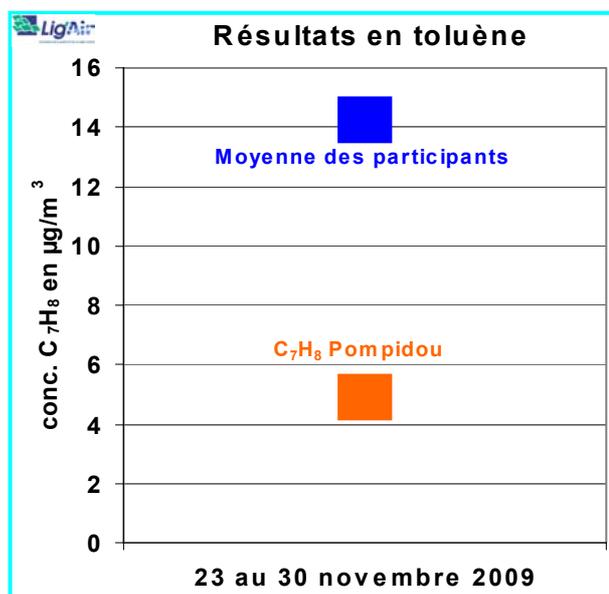
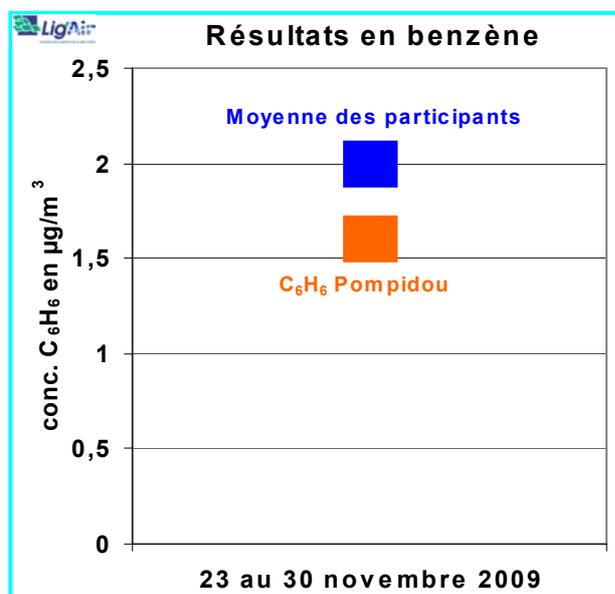
Concernant le dioxyde d'azote, les testeurs sont exposés à des niveaux compris entre les niveaux de fond et les niveaux de proximité automobile mesurés par Lig'Air.

Il est à noter que le niveau en dioxyde d'azote auquel est exposée la population est supérieur à celui enregistré sur les stations de fond urbaines utilisées pour calculer l'indice ATMO.

Figure 4 : concentration moyenne en dioxyde d'azote enregistrée par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)



Certains testeurs peuvent être exposés à des niveaux supérieurs aux niveaux observés par les stations de mesures de Lig'Air, que ce soit pour le benzène ou le toluène. Ceci indique que les niveaux mesurés par les testeurs sont liés à leurs comportements ou activités (fumer en intérieur ou utiliser des produits de bricolage avec solvants [cf. tableau 2 p.7]).



Figures 5 : concentrations moyennes en benzène et toluène enregistrées par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

Le formaldéhyde n'est pas mesuré en air extérieur, il n'y aura donc pas de comparaison à une moyenne « station ». Les teneurs en formaldéhyde relevées en moyenne par les testeurs sont supérieures à la valeur cible applicable à tous les bâtiments accueillant du public en 2019, sachant que l'on rencontre plus de formaldéhyde pendant les périodes chaudes !

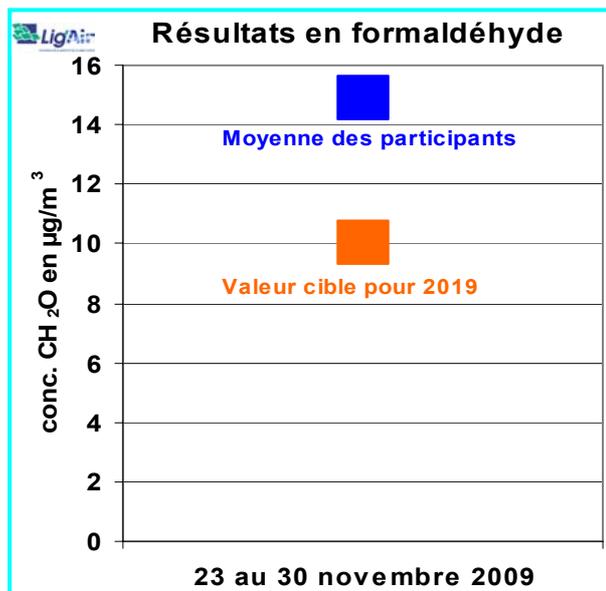


Figure 6 : concentration moyenne en formaldéhyde enregistrée par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

VI - Résultats par participant

Ces concentrations seront discutées par rapport aux VGAI à long terme pour le formaldéhyde et le benzène, aux valeurs limite annuelles en air extérieur pour le NO₂ et le benzène et à la valeur guide hebdomadaire en air extérieur pour le toluène.

Testeur	Adresse	Dioxyde d'azote	Benzène	Toluène	Formaldéhyde
1	11 passage de la Tonnelle	20,1	1,6	7,8	12,2
2	rue de Bouilly	20,9	1,5	12,2	15,3
3	3 rue Nioche	23,2	0,8	6,7	19,4
4	89 rue JJ Noirmant	18,3	5,4	20,6	14,7
5	19 rue Marcel Sembat	11,9	4,1	44,0	16,9
6	25 rue d'Estienne d'Orves	23,6	1,6	8,2	14,4
7	5 rue d'Alsace	32,6	1,8	8,2	17,5
8	47 rue du Rempart	21,4	1,0	14,0	9,4
9	rue de Bouilly	20,6	1,8	17,5	16,4
10	Bd Heurteloup	27,9	1,2	4,7	13,9
11	12 rue Lavoisier	15,2	1,1	12,9	13,9
Moyennes		21,4	2	14,3	14,9

Tableau 8 : concentrations moyennes en dioxyde d'azote, benzène et formaldéhyde pendant l'étude (23 au 30 novembre 2009)

Les résultats du dépouillement des questionnaires d'activité et déplacements et les relations susceptibles d'exister entre ces paramètres et les concentrations mesurées, sont aussi discutés dans ce rapport.

Les premières remarques concernant les 2 maxima enregistrés par polluant :

Pour le dioxyde d'azote :

Les testeurs 7 et 10 ont une activité professionnelle, utilisent un mode de déplacement motorisé, ont un mode de cuisson au gaz. Le testeur 7 a, en plus, fait fonctionner sa cheminée à foyer ouvert pendant la période de mesures.

Pour le benzène :

Les testeurs 4 et 5 n'ont pas d'activité professionnelle (à la retraite) et ont utilisé la voiture pour se déplacer. Le testeur 4 a procédé au plein de son véhicule et a utilisé des produits ménagers pendant la semaine d'études.

Pour le formaldéhyde :

Les testeurs 3 et 7 n'ont rien en commun. Le testeur 3 n'a pas d'activité professionnelle et passe plus de temps à l'extérieur que le testeur 7.

Le testeur 7 a la particularité de travailler en crèche où se trouvent beaucoup de mobiliers en bois aggloméré et où se déroulent de nombreuses activités à l'aide de feutres, peinture, colles. Le testeur 3 pratique beaucoup d'activités manuelles dont la photographie et le maquettisme, dont les consommables de base sont la colle et la peinture.

VI-1 Comparaison aux valeurs réglementaires et aux valeurs enregistrées par les stations fixes du réseau permanent de Tours

Les mesures obtenues par les participants sont comparées, selon les polluants mesurés, aux résultats des stations urbaines de Ville-aux-Dames et La Bruyère et de la station de proximité automobile Pompidou, située à l'extrémité est du boulevard Heurteloup, pendant la même période de prélèvement.

Cette comparaison ne concerne que les polluants dioxyde d'azote, le benzène et le toluène, le formaldéhyde n'étant pas mesuré en air extérieur.

VI-1-1) Cas du dioxyde d'azote

Il est à signaler avant toute lecture de données que les maxima des concentrations en dioxyde d'azote sont enregistrés principalement l'hiver.

Les niveaux enregistrés en dioxyde d'azote par les testeurs sont compris entre les niveaux enregistrés par Lig'Air sur les stations de « fond » et la station de proximité automobile de Pompidou, pendant la même période.

De plus, toutes les concentrations des participants sont inférieures à l'objectif de qualité de 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

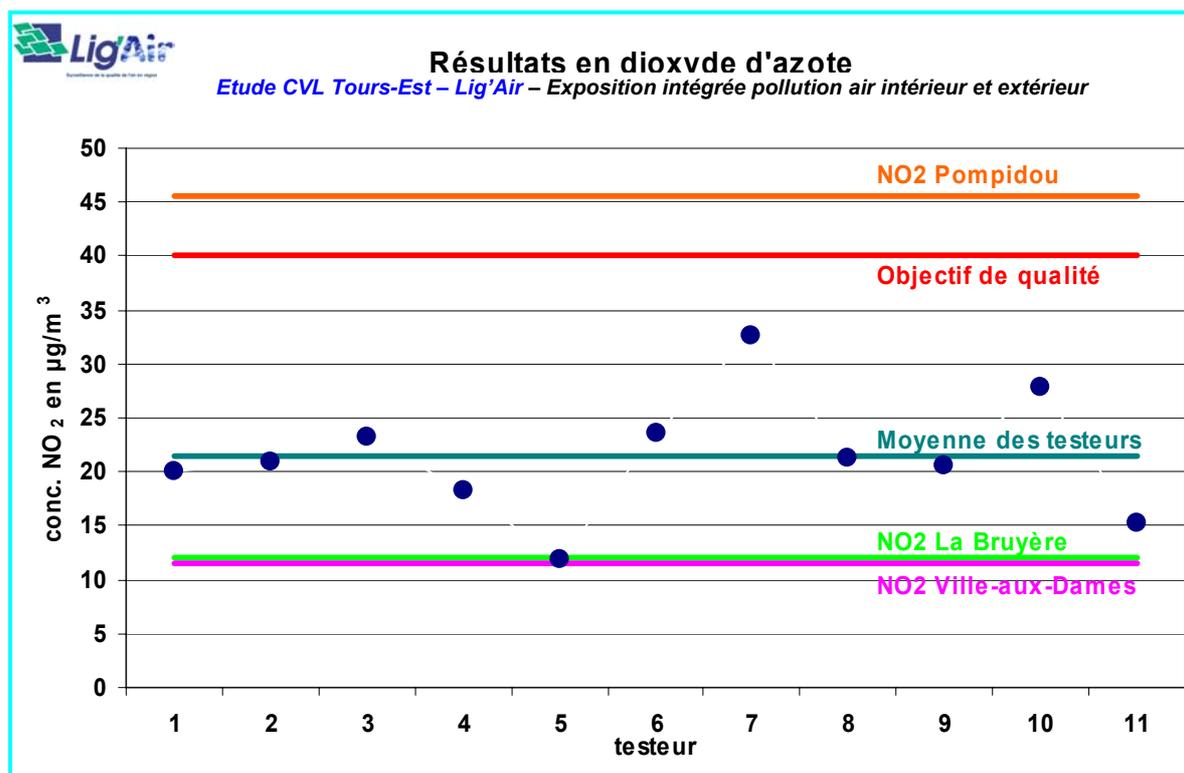


Figure 7 : comparaison des concentrations en dioxyde d'azote enregistrées sur les stations fixes et par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

Les observations concernant ce premier polluant, issu de toute combustion, montrent que l'exposition intégrée de la pollution de l'air intérieur et extérieur dépend beaucoup des niveaux enregistrés à l'extérieur puisque tous les testeurs ont respiré des taux compris entre les niveaux de fond (enregistrés par les 2 stations de fond) et les niveaux de fort trafic (enregistrés par la station de proximité automobile).

Nous pouvons en conclure que la source principale de ce polluant est le trafic automobile et que cette source influence la qualité de l'air à l'intérieur des locaux puisque tous les testeurs ont enregistré des niveaux supérieurs aux niveaux de fond. Mais il ne faut pas négliger les autres sources intérieures, étant donné que nous passons plus de 90% de notre temps en intérieur (cf. tableau 2 p.7).

Pour certains testeurs, des activités particulières ont pu venir augmenter les niveaux rencontrés à l'extérieur :

- pour le testeur 7 : feu de cheminée à foyer ouvert et cuisine au gaz
- pour le testeur 10 : tabagisme passif et cuisine au gaz

A noter pour les testeurs 1 et 6, logeant près de l'autoroute A10 : aucune influence particulière n'est remarquée.

VI-1-2) Cas du benzène et toluène

Il est à signaler avant toute lecture de données que, comme pour le dioxyde d'azote, les maxima des concentrations en benzène et toluène sont enregistrés principalement l'hiver.

VI-1-2-1 Le benzène (C₆H₆)

Les niveaux enregistrés en benzène par les testeurs sont tous inférieurs à la VGAI air intérieur et à la valeur limite 2009 air extérieur.

En revanche, deux participants (4 et 5) ont enregistré des concentrations supérieures à l'objectif de qualité en air extérieur et proches de la valeur limite 2009.

Ainsi, certaines personnes en zone urbaine peuvent être exposées à des niveaux supérieurs à ceux observés à proximité du trafic. Ces niveaux peuvent être dus à leur environnement intérieur et à leurs activités propres, pouvant générer des émissions de benzène (faire le plein d'essence, produits d'ambiance, bougies, tabagisme, feu de cheminée, bricolage) (cf. tableau 2 p.7). [4].

Nous pouvons en déduire que d'autres sources de pollution s'ajoutent à la principale source extérieure que constitue le trafic automobile.

Remarque : Le testeur 4 est le seul testeur utilisant de l'essence SP, ayant réalisé le plein dans une station service enfermée.

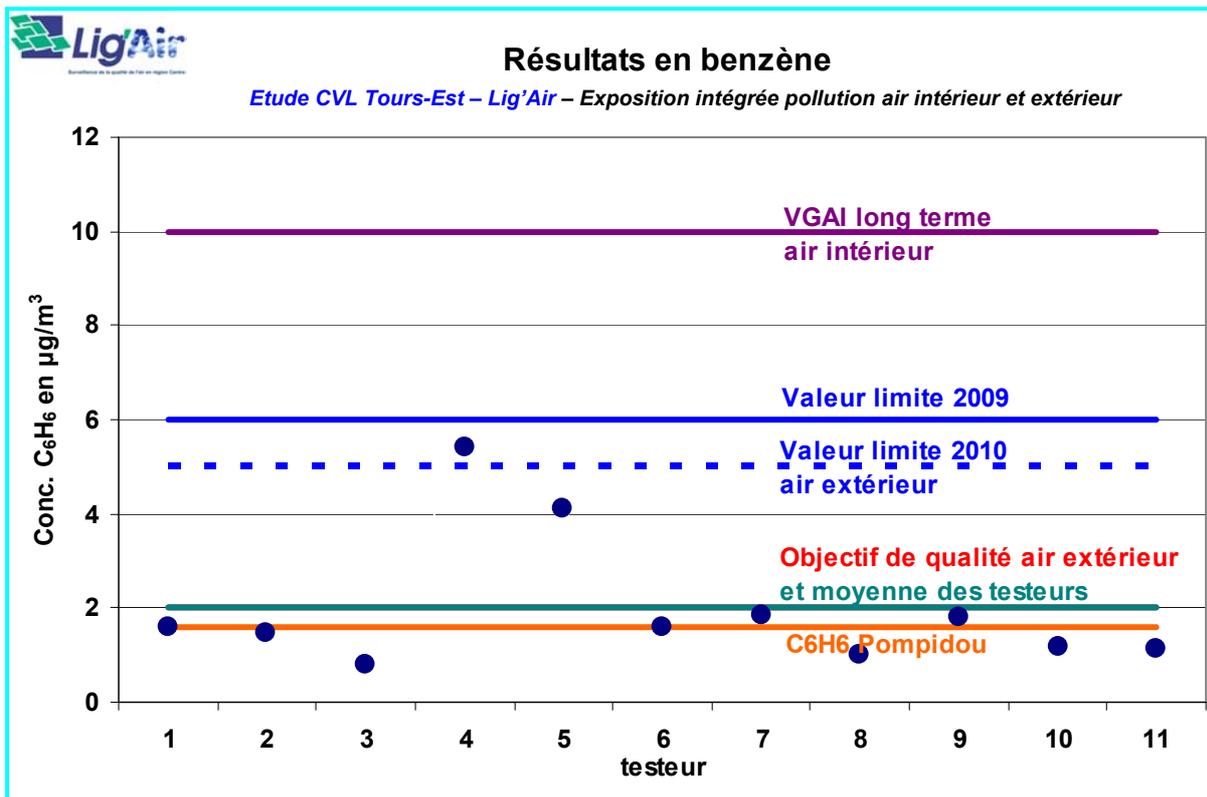


Figure 8 : comparaison des concentrations en benzène enregistrées sur la station fixe et par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

VI-1-2-2 Le toluène (C₇H₈)

Les niveaux enregistrés en toluène par les testeurs sont tous supérieurs ou égaux à la concentration enregistrée pendant le même temps, à la station de proximité automobile Pompidou, mais restent inférieurs à la valeur guide OMS en air extérieur fixée à 260 µg/m³ en moyenne hebdomadaire.

Comme pour le benzène, certaines personnes en zone urbaine peuvent être exposées à des niveaux supérieurs à ceux observés à proximité du trafic. Ces niveaux peuvent être dus à leur environnement intérieur et à leurs activités propres, pouvant générer des émissions de benzène (faire le plein d'essence, produits d'ambiance, bougies, tabagisme, feu de cheminée, ...) (cf. tableau 2 p.7). [4].

Les testeurs 4 et 5 sont les testeurs ayant relevé les concentrations maximales en toluène, comme pour le benzène.

Les testeurs 4 et 5 sont les personnes sans activité professionnelle qui utilisent, entre autres, la voiture pour mode de déplacement, sachant que les habitacles de voitures sont des lieux confinés contenant beaucoup de toluène [5].

Les activités des testeurs sont très variées, ce qui implique une multitude de paramètres à prendre en compte. Ceci complique l'interprétation de l'exposition intégrée concernant les résultats des Benzène et Toluène.

Nous pouvons cependant remarquer qu'il serait intéressant de suivre ces polluants en air intérieur dans le cadre des l'exposition des personnes afin de bien vérifier que d'autres sources proviennent des activités ou matériaux en intérieur.

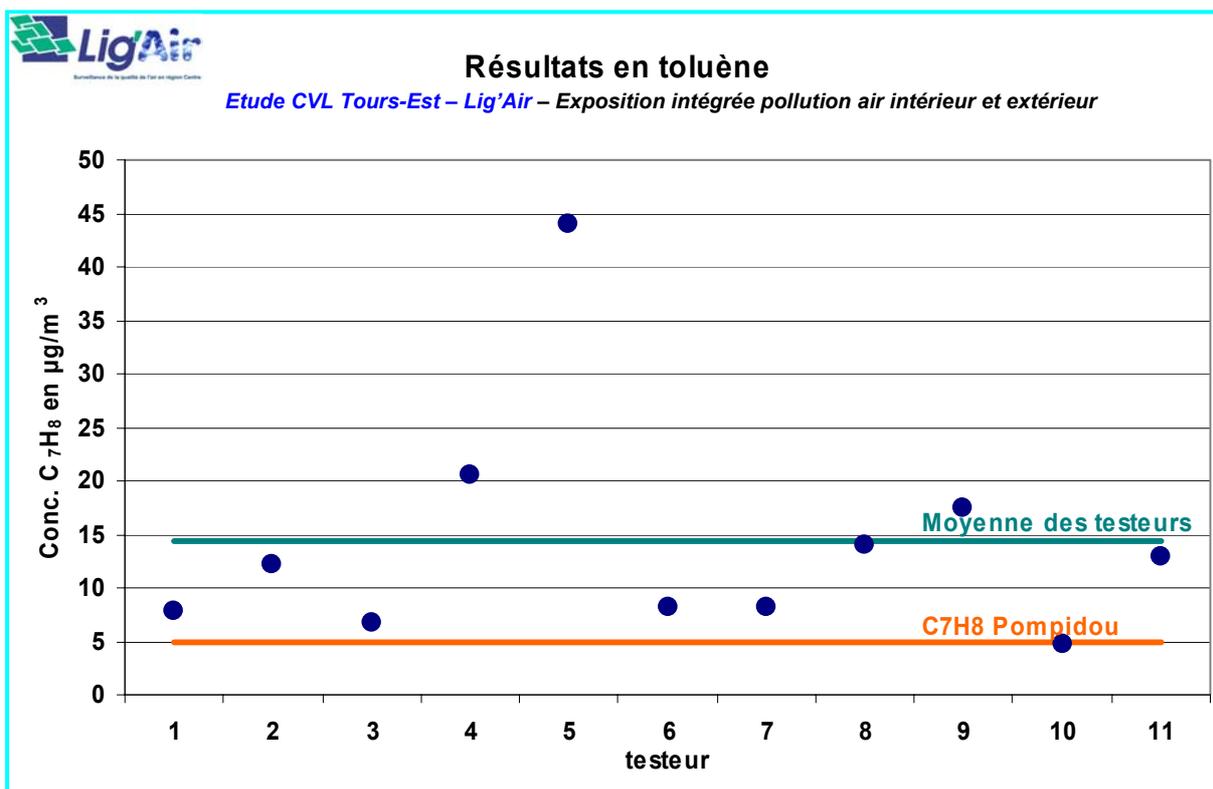


Figure 9 : comparaison des concentrations en toluène enregistrées sur la station fixe et par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

VI-1-2-3 Le rapport toluène/benzène

Concernant le benzène et le toluène, outre l'étude des moyennes, il est intéressant de regarder le rapport de ces deux polluants entre eux. Dans la littérature [5][6], ce rapport est compris entre 2 et 4 en site trafic. Ceci est confirmé par les mesures de la station de proximité automobile Pompidou avec un rapport de 3,1 (du 23/11/09 au 30/11/09).

Dans notre étude, tous les testeurs dépassent ce ratio, ce qui indique que certainement d'autres sources, provenant de l'air intérieur, existent. Le maximum de ratio est atteint par le testeur 8. Ce testeur a manipulé de la colle et procédé à l'application d'huile de protection pour bois, pendant la période de prélèvement.

Testeur	Benzène	Toluène	Rapport Tol/benz
1	1,6	7,8	4,9
2	1,5	12,2	8,1
3	0,8	6,7	8,4
4	5,4	20,6	3,8
5	4,1	44,0	10,7
6	1,6	8,2	5,1
7	1,8	8,2	4,6
8	1,0	14,0	14
9	1,8	17,5	9,7
10	1,2	4,7	3,9
11	1,1	12,9	11,7
Moyennes	2	14,3	7,7

Tableau 9 : concentrations moyennes en benzène et toluène et calcul du rapport entre ces 2 polluants pendant l'étude (23 au 30 novembre 2009)

VI-1-3) Cas du formaldéhyde

Il est à signaler avant toute lecture de données qu'à l'inverse des polluants primaires précédemment présentés, les maxima des concentrations en formaldéhyde sont rencontrés plutôt l'été, en présence de fortes températures.

L'ensemble des testeurs sauf le n°8 enregistre des concentrations en formaldéhyde supérieures à la valeur guide long terme de 10 µg/m³/an.

D'après l'étude AICOLE [7], il est montré que les niveaux maxima en formaldéhyde sont mesurés lors de périodes chaudes. L'étude présentée dans ce rapport, réalisée fin novembre, observe donc plutôt l'exposition minimale à laquelle peuvent être soumis les participants.

Le niveau minimum en formaldéhyde a été enregistré par le testeur 8, personne à la retraite qui a passé 96,8% de son temps dans des lieux clos. Il est à signaler que son mobilier est composé de bois massif, par conséquent moins émissif que les mobiliers en aggloméré (cf. tableau 2 p.7).

A titre indicatif, si un préleveur avait été installé dans un logement où on aurait relevé 15 µg/m³ (moyenne des testeurs) pendant la semaine de l'étude, ce local aurait été de catégorie A, à savoir, qu'aucune action corrective spécifique n'aurait été préconisée immédiatement pour ce lieu de vie. Cependant d'ici 2019, la concentration devrait baisser pour être inférieure ou égale à la VGAI (10 µg/m³).

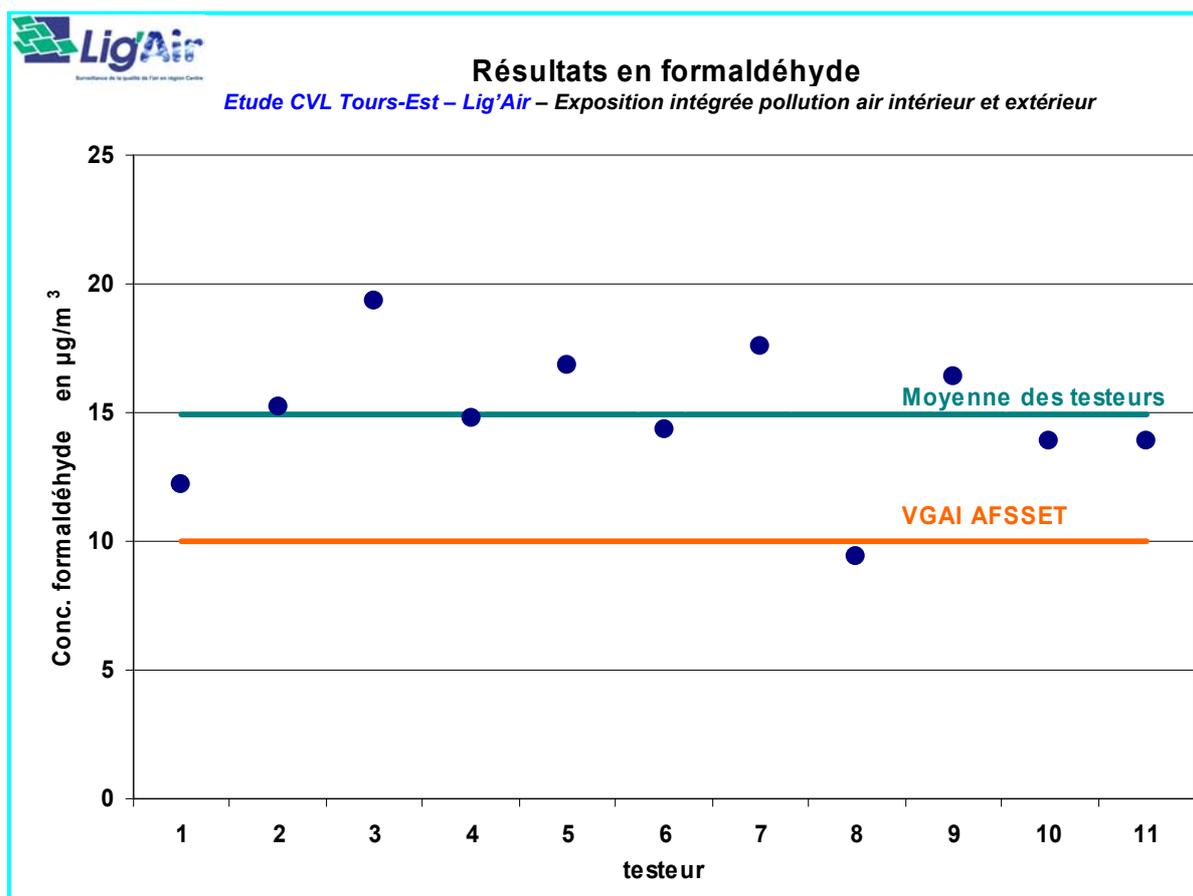


Figure 10 : concentrations en formaldéhyde enregistrées par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

VI-2 Comparaison des résultats entre les 11 testeurs

Afin de comparer les niveaux de pollution des testeurs entre eux, un indicateur prenant en compte les 4 polluants a été mis en place. Cette comparaison est rendue possible puisque les périodes de mesures et les polluants prélevés sont identiques.

L'indicateur est une pondération calculée entre la concentration mesurée par le testeur et la valeur réglementaire associée par polluant. L'indicateur est la somme des 4 pondérations.

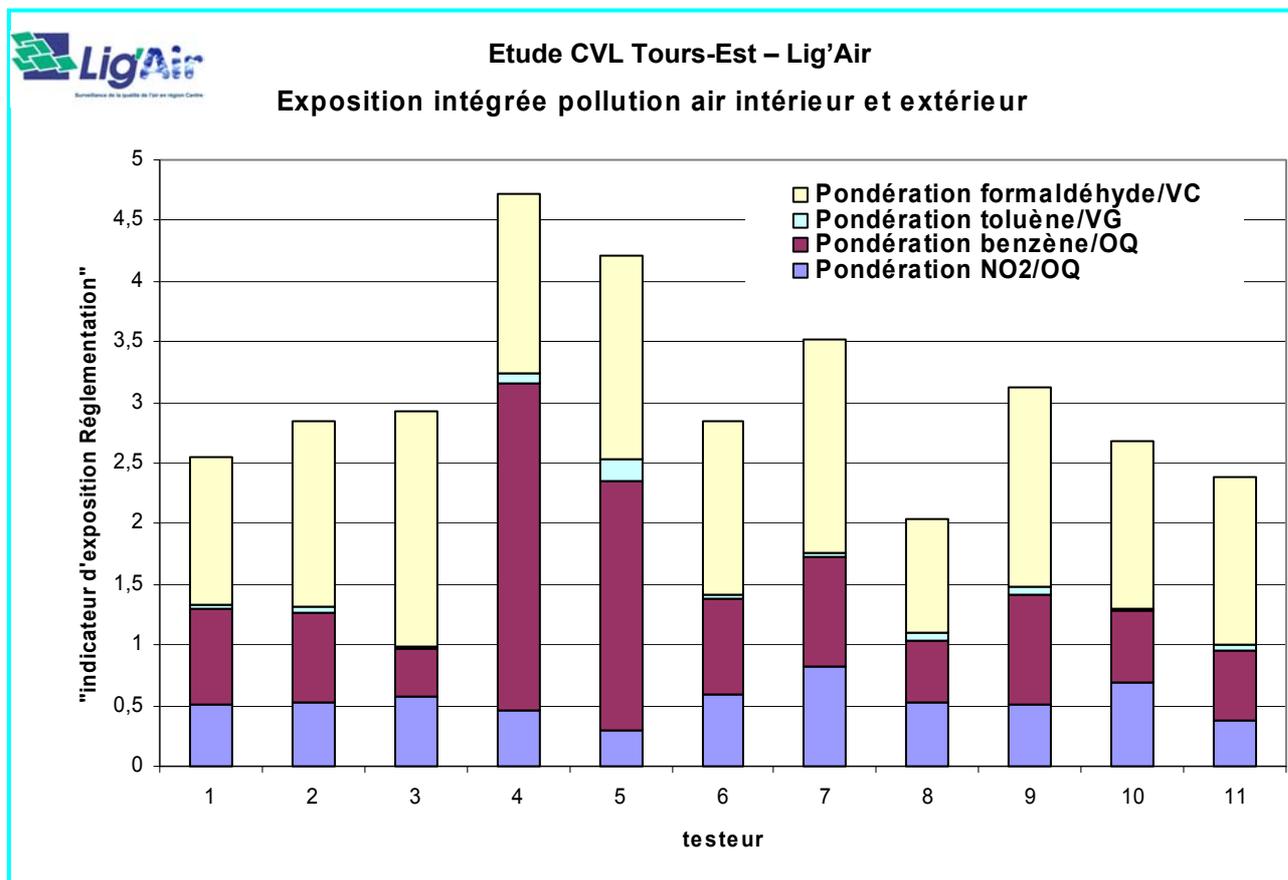


Figure 11 : indicateur enregistré par les testeurs (23 au 30 novembre 2009)

Avec cet indicateur, nous pouvons remarquer que les testeurs 4, 5 et 7 sont les testeurs qui ont été les plus exposés pendant la semaine d'étude tous polluants confondus.

Ce sont les fortes concentrations en benzène enregistrées par les testeurs 4 et 5 qui influencent l'indicateur total de ces 2 testeurs.

Le testeur 7, quant à lui, est influencé, en terme d'exposition, par la concentration en NO₂ à laquelle il a été exposé.

Conclusion et perspectives

Lig'Air et le Conseil de la Vie Locale (CVL) Tours-Est, dans le cadre de son groupe de travail « Qualité de l'air », ont réalisé une étude exploratoire de l'exposition intégrée de la pollution de l'air intérieur et extérieur sur 11 personnes volontaires des quartiers Est de Tours du 23 au 30 novembre 2009.

Le but de cette étude exploratoire était de renforcer la connaissance de l'exposition de la population à la pollution de l'air dans les zones urbaines en fonction de leur mode de déplacement (piéton, cycliste, automobiliste, ...) mais surtout sensibiliser le public aux problèmes de la pollution atmosphérique.

Aucune conclusion par mode de déplacement ne peut être déduite de cette étude. Le panel de participants étant trop limité. La part de la pollution intérieure et celle de la pollution extérieure n'ont pas, non plus, été approchées, par manque d'éléments nécessaires à cette expertise, tels que des prélèvements simultanés, à l'intérieur et à l'extérieur d'un logement.

Nous pouvons cependant tirer quelques conclusions de cette étude. La première et la principale conclusion est que tous les participants habitent le même quartier et pourtant ils ont enregistré des niveaux de pollution différents par polluant.

Cette étude nous indique que les pratiques et activités en air intérieur interviennent dans la qualité de l'air respiré, sachant que les testeurs ont passé en moyenne plus de 90% dans des locaux.

Concernant les niveaux enregistrés par polluant :

- pour le dioxyde d'azote : les niveaux sont compris entre les niveaux des stations de fond et de proximité automobile mesurés par Lig'Air, le niveau est donc supérieur à celui relevé par les stations de fond urbaines utilisées pour le calcul de l'indice ATMO. La source extérieure (trafic automobile) paraît donc bien comme étant la source dominante et influencer la qualité de l'air intérieur (mais il ne faut pas exclure d'autres sources),
- pour les benzène et toluène : certains participants ont été exposés à des niveaux supérieurs aux niveaux observés par les stations de mesures de Lig'Air. Ainsi, d'autres sources, certainement en air intérieur, s'ajoutent à la principale source extérieure,
- pour le formaldéhyde : les niveaux enregistrés sont tous supérieurs à la VGAI long terme alors que la période de l'étude (automne) est la période où l'on est sensé relever le minimum de l'exposition à ce polluant.

Dans tous les cas, il est recommandé d'aérer son logement et son lieu de travail tous les jours, même l'hiver, au moins 10 mn, temps nécessaire au renouvellement d'air de la pièce.

Les conclusions de cette étude exploratoire ouvrent plusieurs perspectives.

Il serait très intéressant :

- de renouveler cette étude sur un panel plus étoffé, de l'ordre d'une centaine de « testeurs », afin de créer des groupes par mode de déplacements,
- de réaliser une étude exclusivement en air intérieur afin de vérifier l'hypothèse que des sources en air intérieur produisent des BTEX,
- de réaliser des prélèvements à l'intérieur et à l'extérieur d'un logement, en même temps, afin de déterminer la part de la pollution intérieure et celle de la pollution extérieure,
- d'effectuer une campagne en air intérieur sur une longue période (1 an) afin de confirmer l'évolution saisonnière des niveaux de formaldéhyde.

Recommandations

Issues du guide de la pollution de l'air intérieur [8]

- **Aérer :**
 - tous les jours, même l'hiver, pendant au moins 10 mn
 - Pendant et après des activités de bricolage, cuisine, ménage
- **Ventiler :**
 - Ne pas obstruer les grilles d'extraction
 - Faire vérifier sa VMC tous les 3 ans
- **Ne pas fumer en intérieur**
- **Faire ramoner tous les ans les conduits de cheminée**
- **Faire vérifier tous les ans son installation de chauffage**
- **Stocker les produits ménagers et de bricolage dans un endroit aéré**
- **Refermer ces récipients pour éviter toute évaporation**
- **Ne pas utiliser d'appareil de chauffage d'appoint en continu**
- **Ne pas utiliser de groupe électrogène à l'intérieur du logement**
- **Eviter les parfums d'intérieur, bâtons d'encens et bougies parfumées**
- **Sortir les plantes d'intérieur pour les traiter**

Bibliographie

- [1] OQAI - Hiérarchisation sanitaire des paramètres mesurés dans les bâtiments par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur. Rapport final. Novembre 2002.
- [2] AFSSET - Valeurs guides de qualité de l'air intérieur. Documents cadres et éléments méthodologiques. Juillet 2007.
- [3] Valeurs repères d'aide à la décision dans l'air des espaces clos : Le formaldéhyde. Octobre 2009.
- [4] Fondelli C., Bavazzano P., Grechi D. et al. – Exposition au benzène d'une population habitant dans une banlieue proche de Florence (Italie). RSEIN. Juin 2008 ; 23 : 14 – 16.
- [5] INERIS - Exposition par inhalation aux BTEX dans l'air. Décembre 2004.
- [6] LCPP-LHVP – Evaluation de l'exposition des citoyens aux polluants d'origine automobile au cours de leur déplacement dans l'agglomération parisienne. 1996 – 1998.
- [7] Lig'Air - Etude AICOLE, l'air à l'intérieur des écoles, région Centre, année scolaire 2008-2009. Janvier 2010.
- [8] INPES - Guide de la pollution de l'air intérieur - 2009.
- [9] INRS – Fiches toxicologiques - <http://www.inrs.fr>.

Annexes

Annexe 1 – Questionnaire d’activités

Annexe 2 – Fiches toxicologiques [9]

Dioxyde d’azote

Benzène

Toluène

Formaldéhyde

Annexe 1 - Questionnaire d'activités



Questionnaire à remplir
et à remettre à Lig' Air
le lundi 30 novembre



Lieu de travail : site industriel immeuble de bureaux à l'extérieur autre :

Mode de déplacement habituel : voiture transport en commun vélo à pied

Temps moyen du trajet domicile/travail : h..... mn

Logement : maison appartement

Adresse : rue : étage :

Mode de chauffage : électrique gaz fioul cheminée/poêle
Si la cheminée est d'agrément, indiquer dans le tableau ci-dessous ou au verso, les jours et durée de d'utilisation

Équipement cuisine : tout électrique gaz mixte

Mobilier des pièces principales : bois massif bois aggloméré

Revêtement des sols des pièces principales : parquet stratifié moquette carrelage
 sol plastique bois massif

Revêtement des murs des pièces principales : tapisserie peinture fibre de verre

Travaux récents : oui non

Si oui, lesquels :

Fumeur : oui non Tabagisme passif : oui non

CARNET DE BORD DE LA SEMAINE

Ouverture des tubes : 23/11/09 à h..... Fermeture des tubes : 30/11/09 à h.....
Indiquer la durée approximative des différentes activités ou de la présence dans les différents lieux

Jour	Transports				Lieux		Activités particulières	
	voiture	bus	vélo	pied	domicile	travail	Faire le plein d'essence	Faire du bricolage (préciser utilisation de solvants, ...)
Lundi 23								
Mardi 24								
Mercredi 25								
Jeudi 26								
Vendredi 27								
Samedi 28								
Dimanche 29								
Lundi 30								

Lig'Air - Surveillance de la qualité de l'air en région Centre
3 rue du Carbone - 45 100 ORLEANS
Tél. : 02.38.78.09.49 - Fax : 02.38.78.09.45 - Courriel : ligair@ligair.fr - Internet : www.ligair.fr

T.S.V.P. →

Remarques et observations sur des activités particulières :

Lundi 23 novembre
Mardi 24 novembre
Mercredi 25 novembre
Jeudi 26 novembre
Vendredi 27 novembre
Samedi 28 novembre
Dimanche 29 novembre
Lundi 30 novembre

Lig'Air - Surveillance de la qualité de l'air en région Centre
3 rue du Carbone - 45 100 ORLEANS
Tél. : 02.38.78.09.49 - Fax : 02.38.78.09.45 - Courriel : ligair@ligair.fr - Internet : www.ligair.fr

Annexe 2 – Fiches toxicologiques

Dioxyde d'azote



édition 2006 (*)

FICHE TOXICOLOGIQUE

FT 133

Monoxyde d'azote Peroxyde d'azote

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS
(N. Bonnard, M.-T. Brondeau, T. Clavel, D. Jargot, M. Falcy, O. Schneider)

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS

Le monoxyde d'azote et le peroxyde d'azote sont principalement utilisés pour la réalisation de mélanges étalons servant au contrôle de la pollution atmosphérique et des gaz de combustion.

Le dioxyde d'azote est également utilisé comme agent de nitration, agent d'oxydation et agent comburant, notamment dans les combustibles pour fusées.

SOURCES D'EXPOSITION

Le monoxyde d'azote et le dioxyde d'azote peuvent se former par combinaison de l'oxygène et de l'azote de l'air lors de phénomènes naturels (orages, éruptions volcaniques). La principale source d'oxydes d'azote, comme polluants de l'air, provient de la combustion des combustibles fossiles (véhicules à moteur, centrales thermiques, etc.).

En milieu professionnel, de nombreuses opérations peuvent exposer les travailleurs aux oxydes d'azote notamment :

- soudages au gaz et à l'arc électrique ;
- déflagrations d'explosifs ;
- fabrication et utilisation de l'acide nitrique ;
- opérations de nitration ;
- combustion de composés azotés,...

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES [2,3,5 à 11]

Le monoxyde d'azote est un gaz incolore à température ordinaire, d'odeur douceâtre ou piquante, perceptible dès 0,3 ppm [2], peu soluble dans l'eau (moins de 80 ml/l à 20 °C).

Le peroxyde d'azote ne se présente pas comme une espèce moléculaire pure. À des températures inférieures à -11 °C, il est polymérisé en dimère N₂O₄ ; au fur et à mesure que la température augmente, le dimère se dissocie en monomère NO₂. La proportion des deux produits en présence est fonction de la température (à 27 °C, 80 % de N₂O₄ et 20 % de NO₂ ; à 64 °C, 50 % de N₂O₄ et 50 % de NO₂ ; à 100 °C, 10 % de N₂O₄ et 90 % de NO₂). À 158 °C, le gaz est uniquement constitué de monomère.

Le peroxyde d'azote à température ordinaire est un liquide très volatil jaune brun ou un gaz rouge brun, plus lourd que l'air, d'odeur très irritante, perceptible dès 0,11 ppm [7], soluble dans l'eau.

NO Monoxyde d'azote
NO₂ } Peroxyde d'azote
N₂O₄ }

Numéros CAS
10102-43-9 (NO)
10102-44-0 (NO₂)
10544-72-6 (N₂O₄)

Numéros CE (EINECS)
233-271-0 (NO)
233-272-6 (NO₂)
234-126-4 (N₂O₄)

Numéro Index
007-002-00-0 (NO₂ et N₂O₄)

Synonymes

NO : Oxyde nitrique, oxyde azotique
NO₂ : Dioxyde d'azote
N₂O₄ : Tétraoxyde de diazote
Le terme « vapeurs nitreuses » désigne un mélange de divers oxydes d'azote dont le constituant principal est le dioxyde d'azote.



T+ - Très toxique

DIOXYDE D'AZOTE

- R26 - Très toxique par inhalation.
R34 - Provoque des brûlures.
S9 - Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé.
S26 - En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.
S28 - Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.
S36/37/39 - Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux/du visage.
S45 - En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).

233-272-6 - Étiquetage CE.

(*) Mise à jour partielle de l'édition 2006.

Les principales caractéristiques physiques de ces produits sont indiquées dans le tableau suivant.

	Monoxyde d'azote	Peroxyde d'azote
Masse molaire	30,01	46,0 (NO ₂) 92,01 (N ₂ O ₄)
Point critique	-93 °C à 6485 kPa	157,8 °C à 10132 kPa
Point triple	-163,6 °C à 21,9 kPa	-112 °C à 18,6 kPa
Point d'ébullition	-151,8 °C	21,15 °C
Densité du liquide		1,448
Densité du gaz (air = 1)	1,04	1,58 (NO ₂)
Tension de vapeur	54,1 kPa à -156,8 °C	96 kPa à 20 °C
Facteur de conversion à 25 °C et 101 kPa	1 ppm = 1,2 mg/m ³	1 ppm = 1,88 mg/m ³ (NO ₂)

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES [1 à 6]

Le **monoxyde d'azote** est un composé instable qui, à température ordinaire, se combine avec l'oxygène atmosphérique en formant du dioxyde d'azote. À température élevée, il agit comme oxydant sur un grand nombre de produits ; à des températures plus basses au contraire, il peut jouer le rôle de réducteur.

Le bore s'enflamme violemment en présence de monoxyde d'azote sous l'action d'une élévation de température. Le monoxyde d'azote produit également des réactions dangereuses avec les composés suivants : chlore en présence de traces d'humidité, fluor, difluorure d'oxygène, chlorure d'azote, et forme des mélanges explosifs avec l'ammoniac, le sulfure de carbone, l'ozone et les hydrocarbures chlorés.

Dans les conditions normales, le **peroxyde d'azote** est un composé stable. Il ne se décompose qu'à partir de 160 °C avec formation de monoxyde d'azote et d'oxygène. Il réagit lentement avec l'eau en donnant de l'acide nitreux HNO₂ et de l'acide nitrique HNO₃.

C'est un oxydant et un comburant. De très nombreux composés peuvent réagir de manière explosive avec lui : hydrocarbures liquides, nitrobenzène, sulfure de carbone, oléfines, composés chlorés, ... et d'une façon générale, les réducteurs et les matières combustibles.

Les métaux usuels ne sont pas attaqués par les oxydes d'azote **rigoureusement anhydres et sous atmosphère inerte**, exception faite du cuivre et de ses alliages pour le peroxyde d'azote. En présence d'humidité par contre, ces produits sont très agressifs vis-à-vis de nombreux métaux dès la température ordinaire.

Récipients de stockage [2, 3, 5]

Les oxydes d'azote sont généralement stockés dans des bouteilles en acier inoxydable ou en acier, soit liquéfiés

sous pression (peroxyde d'azote), soit à l'état gazeux pur ou dilué dans d'autres gaz (monoxyde d'azote).

Le peroxyde d'azote détruit les élastomères et tend à ramollir la plupart des matières plastiques. Les élastomères fluorés sont cependant compatibles ainsi que le verre, les verres spéciaux et le quartz.

VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Voir tableau ci-dessous.

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

- Prélèvement (à l'aide d'une pompe ou par diffusion) du monoxyde et/ou du dioxyde d'azote sur un ensemble constitué des trois tubes suivants en série ou sur le 1^{er} tube seul (dans le cas où le dioxyde d'azote est seul présent dans l'air) :
 - le premier tube contenant du tamis moléculaire imprégné de triéthanolamine pour collecter NO₂ ;
 - le second contenant un réactif oxydant pour convertir NO en NO₂ ;
 - et le troisième contenant également du tamis moléculaire imprégné de triéthanolamine pour collecter NO₂ résultant de cette oxydation.

Les 1^{er} et 3^{es} tubes sont désorbés séparément soit par la triéthanolamine et analysés (dosage des ions NO₂⁻) par chromatographie ionique avec détection conductimétrique [10, 12], soit par un mélange réactionnel conduisant à la formation d'un composé coloré dosé par spectrophotométrie d'absorption dans le visible [11, 13].

Les résultats du dosage effectué sur le 1^{er} tube permettent de connaître la concentration en dioxyde d'azote dans

PAYS	VLEP		Dioxyde d'azote (NO ₂)		
	Monoxyde d'azote (NO)		Moyenne pondérée sur 8 h	Court terme (15 min maximum)	
	ppm	mg/m ³		ppm	mg/m ³
France (VLEP indicative - circulaire)	25	30	-	3	6
États-Unis (ACGIH)	25		3	5	

l'air, ceux du 3^e tube la concentration en monoxyde d'azote dans l'air.

■ Analyseurs en continu à chimiluminescence [14] ou par détection électrochimique pour laquelle de nombreux appareils commerciaux sont disponibles.

■ Appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques Draeger (NO + NO₂) 0,5, 2 ou 20/a, (NO₂) 0,5 et 2/c, Gastec (NO + NO₂) 11S et 11L, (NO) 10, (NO₂) 9L, (Gaz acides) 80 ou MSA (Gaz nitreux) Nitr-10, -2 et -0,5.

■ Tubes colorimétriques longue durée Draeger (Vapeurs nitreuses) 5/a-L ou à diffusion passive Draeger (Bioxydes d'azote) 10/a-D.

RISQUES

RISQUES D'INCENDIE [2, 5]

Les oxydes d'azote sont ininflammables. Toutefois, ce sont des produits oxydants qui peuvent activer les combustions. Ils réagissent avec de nombreux composés, ce qui peut être une source d'incendies et d'explosions.

En raison de la toxicité des oxydes d'azote, lors d'un incendie, faire évacuer rapidement les locaux et ne laisser intervenir que des personnes spécialisées, équipées d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales ; refroidir par arrosage à l'eau les récipients exposés au feu.

PATHOLOGIE — TOXICOLOGIE

La présence d'azote atmosphérique dans toute combustion aboutit à la production d'oxydes d'azote constitués essentiellement de monoxyde (NO) et de dioxyde ou peroxyde (NO₂) d'azote. C'est le NO₂ qui est principalement retrouvé en milieu industriel. Le monoxyde rapidement oxydé en NO₂ est environ 5 fois moins toxique que le NO₂ [26].

Toxicocinétique – Métabolisme [33, 34]

Les oxydes d'azote pénètrent dans l'organisme essentiellement par inhalation, mais les passages transcutané et au cours de contacts oculaires sont possibles. Le monoxyde d'azote, peu soluble dans l'eau, pénètre dans la circulation sanguine au niveau des alvéoles alors que le peroxyde d'azote, plus soluble, est absorbé à tous les niveaux du tractus respiratoire. Chez l'homme (0,6-13,6 mg/m³) l'absorption de peroxyde d'azote est de 81-90% pendant une respiration normale et 90% pendant une respiration forcée. Elle est de 31 à 50% chez le singe et varie de 25 à 85% chez le chien, le lapin et le rat selon l'espèce, la fréquence respiratoire et le mode de respiration.

Le monoxyde d'azote pénètre dans la circulation sous forme non transformée. In vitro, il se lie à l'hémoglobine pour former de la nitrosylhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine en présence d'oxygène. In vivo, chez la souris, le taux de nitrosylhémoglobine devient stable après 30 min et décline rapidement après arrêt de l'exposition. Une exposition à 4,5 mg/m³ pendant 23-29 mois

induit un taux sanguin de nitrosylhémoglobine constant (0,01%) et un taux de méthémoglobine maximal de 0,3% [29].

Après absorption, le peroxyde d'azote est hydrolysé en acide nitrique puis transformé en ions nitrites avant de pénétrer dans la circulation sanguine ; après arrêt de l'exposition, le taux sanguin de ces ions diminue rapidement. Les nitrites réagissent avec l'hémoglobine pour former la nitrosylhémoglobine dont le taux est en relation linéaire avec l'exposition.

Dans le cas des deux oxydes d'azote, les ions nitrites et nitrates rapidement formés à partir de la nitrosylhémoglobine sont transférés dans le sérum. La majeure partie des nitrates est excrétée dans l'urine par les reins. Les nitrates sanguins restants sont excrétés soit dans la cavité buccale par la salive, où ils sont convertis en nitrites par les bactéries, atteignent l'estomac, y sont transformés en azote gazeux et disparaissent, soit dans l'intestin où ils sont transformés par les bactéries intestinales en ammoniac excrété dans les fèces, soit à travers les parois intestinales et excrété dans l'urine après métabolisation en urée. L'excrétion urinaire de [¹⁵N] après 48 h chez le rat est de 55% de la dose de [¹⁵N]O, dont 75% de nitrates et 24% d'urée.

Mode d'action

Le mécanisme exact de la toxicité pulmonaire du peroxyde d'azote n'est pas connu. Cependant, l'hypothèse d'un effet direct par oxydation des lipides et des protéines membranaires a été postulée [19] ; l'inflammation pulmonaire est en effet diminuée après ingestion d'antioxydants (vitamines C et E) [35].

En raison d'éventuelles réactions de nitrosation, on peut envisager, en présence d'amines et dans certaines conditions, la possibilité de la formation de nitrosamines. Certaines nitrosamines sont inactives mais la majorité d'entre elles peut donner, après transformation, des métabolites alkylants susceptibles d'effets génotoxiques, tératogènes ou cancérigènes.

Toxicité expérimentale

Algué [3, 15]

Les oxydes d'azote sont des irritants puissants des muqueuses, leur principale cible est l'appareil respiratoire et en particulier le parenchyme pulmonaire.

La CL50 du monoxyde d'azote est de 141 mg/m³ (115 ppm)/1 h chez le rat. L'inhalation induit une vasodilatation artérielle pulmonaire, une bronchodilatation (à partir de 5 ppm), un œdème pulmonaire à forte dose responsable de la létalité ainsi que la formation dose-dépendante et réversible de méthémoglobine chez la souris mais non chez le rat [16].

La CL50 par inhalation du peroxyde d'azote est de 169 mg/m³ (90 ppm)/4 h chez le rat, 56 mg/m³/1 h chez le cobaye, 590 mg/m³/15 min chez le lapin et 1880 mg/m³/10 min chez la souris. L'inhalation entraîne une modification dose-dépendante de la fonction respiratoire (baisse du volume courant et augmentation de la fréquence respiratoire), une augmentation du poids relatif des poumons avec diminution de la compliance et œdème. La lésion pulmonaire est caractérisée dans les premières 24 h par une destruction, au niveau des bronchioles, des cellules ciliées et de l'épithélium, une dégénérescence des cellules épithéliales alvéolaires de type I et un dépôt de fibrine ; cette réponse est suivie d'une phase

de réparation atteignant un maximum en 48-72 h (hyperplasie des cellules épithéliales alvéolaires de type II, remplacement des cellules ciliées par des cellules de Clara, infiltration de cellules inflammatoires) avec apparition d'un œdème interstitiel et alvéolaire [17, 18, 19]. L'importance de la lésion est accrue par l'augmentation du débit ventilatoire pendant l'exposition ou par l'exercice après l'exposition [17]. Les animaux jeunes ont une réponse hyperplasique plus importante que les plus âgés ; ceux-ci ont un temps de réparation plus long qui permet l'apparition d'un œdème pulmonaire mortel avant que se développe l'hyperplasie [20]. Des modifications hématologiques sont aussi observées (hypoxémie, méthémoglobinémie légère et augmentation de la fragilité osmotique des érythrocytes chez le singe).

Une synergie a été décrite lors d'une exposition concomitante à l'ozone [21].

Une hyperactivité bronchique chez le cobaye [16, 22] et une modification des mécanismes de défense antibactérienne au niveau pulmonaire chez la souris [23, 24] ont été décrites après inhalation d'oxydes d'azote.

En exposition subaiguë, bronchiolite et pneumonie contribuent à la létalité ; certains effets tendent à devenir progressivement permanents (prolifération fibroblastique, bronchiolite fibrosante puis oblitérante) alors que d'autres restent réversibles (hyperplasie cellulaire) [20].

Subchronique, chronique [26 à 28]

Lors d'expositions chroniques au peroxyde d'azote, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et la numération leucocytaire ne sont pas modifiés chez le chien. Chez le lapin, on observe une baisse du nombre d'érythrocytes et une augmentation des leucocytes et chez le rat une polyglobulie ainsi que des altérations de la membrane érythrocytaire [25].

Chez le rat, des concentrations de peroxyde d'azote supérieures à 1,5 mg/m³ (0,5 ppm) pendant 7 mois induisent des modifications ultrastructurales au niveau des bronchioles (perte de cils, vacuolisation, inclusions cristalloïdes intracytoplasmiques, hypertrophie de l'épithélium entraînant une obstruction des bronchioles terminales) et une atteinte alvéolaire (remplacement progressif des pneumocytes de type I par des pneumocytes de type II) qui favorise l'extravasation de liquide et perturbe les échanges gazeux. Le développement d'un emphysème est observé chez la souris (0,5 ppm, 90 j à 360 j), le lapin (10-25 ppm, 140 j) et le chien beagle (25 ppm, 180 j). Pour obtenir des modifications pulmonaires identiques, les concentrations de monoxyde d'azote nécessaires sont cinq fois plus importantes [29].

Comme lors d'une exposition aiguë, une exposition prolongée à de faibles concentrations de peroxyde d'azote (0,9-6,6 mg/m³, 0,5-3,5 ppm) peut prédisposer les animaux aux infections respiratoires par suite de la perturbation des mécanismes de défense (clairance mucociliaire, viabilité et activité phagocytaire des macrophages, suppression de fonctions immunologiques humores et cellulaires) [25].

Un effet hépatique du peroxyde d'azote a été décrit chez la souris, le rat et le cobaye (augmentation du temps de sommeil induit par le phénobarbital, baisse du taux de cytochrome P450 hépatique, des protéines et lipoprotéines sériques et de la cholinestérase plasmatique). Il modifie également les mécanismes de défense antioxydants,

induit la peroxydation des lipides et la synthèse du collagène et perturbe certaines activités enzymatiques [25].

Génotoxicité [30]

In vitro, l'effet génotoxique des oxydes d'azote a été étudié par balayage ou barbotage du gaz dans le milieu de culture.

Le monoxyde d'azote est mutagène pour les souches TA100 et TA1535 de *Salmonella typhimurium* (l'effet est potentialisé par une exposition simultanée au peroxyde d'azote et diminué par les antioxydants) et pour les fibroblastes de hamster chinois (lignée Don) ; aucun effet sur la réparation de l'ADN n'a été observé. Dans les cellules V79 de hamster chinois, il n'a pas d'influence sur la viabilité et n'induit aucune lésion détectable de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 940 mg/m³ pendant 30 min.

Le peroxyde d'azote est mutagène pour la souche TA100 de *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique ; les résultats sont négatifs pour les souches TA102 et TA104 et les cellules Don de hamster chinois. Il est un faible inducteur de la réparation SOS et de l'arrêt de la réplication de l'ADN d'*Escherichia coli* WP2. Dans les cellules V79 de hamster chinois, le peroxyde d'azote est cytotoxique, il augmente les cassures de l'ADN avec une relation dose – temps d'exposition – effet et induit des échanges entre chromatides sœurs (à partir de 9,4 mg/m³) ainsi que des aberrations de type chromatidien (lacunes et fractures à partir de 18,8 mg/m³) et chromosomique (échanges et cassures à une concentration de 188 mg/m³).

In vivo, le peroxyde d'azote induit des mutations et des aberrations chromatidiennes, dose-dépendantes, dans les cellules pulmonaires de rats exposés à des concentrations allant de 15 à 51 mg/m³/3 h ; dans les mêmes conditions, le monoxyde d'azote n'est mutagène qu'à la plus forte dose. Les autres tests effectués avec le peroxyde d'azote sont négatifs (aberrations chromosomiques dans les lymphocytes et les spermatocytes de souris, micronoyau dans la moelle osseuse de souris).

Cancérogenèse [30]

Le monoxyde d'azote n'augmente pas le taux de leucémies ou d'adénomes pulmonaires chez la souris JCL : 1 CR (2,4 ppm, toute la durée de la vie).

Il n'y a pas d'augmentation du taux de tumeurs malignes chez la souris NMRI (40 ppm de peroxyde d'azote, 16 mois) ou le hamster doré (40 ppm de peroxyde d'azote + 20 ppm de monoxyde d'azote, 16 mois), bien qu'une prolifération cellulaire, une atypie de l'épithélium bronchique et des adénomes pulmonaires aient été observés. Chez la souris A/J, présentant un taux élevé de tumeurs pulmonaires spontanées, le peroxyde d'azote (10 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 6 mois) induit une légère augmentation de la fréquence et de l'incidence des adénomes pulmonaires.

Le peroxyde d'azote peut promouvoir le développement de tumeurs pulmonaires (rat 4 ppm, 17 mois, induction par une injection i.p. de bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine) et modifier le développement et la progression des métastases pulmonaires (souris, 0,3-0,8 ppm, 12 sem, puis injection de cellules de mélanome).

Effets sur la reproduction

Des expositions au peroxyde d'azote à des concentrations de 0,05 à 10 mg/m³ (0,03 ppm à 5,4 ppm), 6 h/j pendant

toute la gestation chez le rat albinos ou à 22 et 45 ppm des jours 7 à 18 de la gestation chez la souris, malgré une viabilité à la naissance peu affectée, induisent des déviations neurocomportementales dose-dépendantes (développement neuromoteur précoce perturbé, déficits de coordination, retard de développement de la locomotion et de l'activité). La réduction d'activité motrice persiste dans la période suivant le sevrage [31, 32].

Toxicité sur l'homme

Aiguë

L'intoxication suraiguë est généralement mortelle en quelques instants par arrêt cardio-respiratoire.

L'intoxication aiguë évolue le plus souvent en trois phases [26, 36, 40, 42, 43].

1. Une irritation plus ou moins marquée des voies aériennes supérieures avec bronchospasme, accompagnée de toux, de dyspnée et de nausées, souvent associée à une irritation oculaire avec larmoiement. Cette irritation disparaît rapidement dès la fin de l'exposition et passe même parfois inaperçue.

2. Une phase de récupération, plus ou moins asymptomatique qui dure de quelques heures (6 à 24 h) à quelques jours.

3. Une détresse respiratoire avec toux, dyspnée, fièvre en rapport avec un œdème aigu du poumon. Si l'évolution n'est pas fatale, l'épisode aigu peut évoluer vers la guérison totale ou une bronchopneumonie de pronostic le plus souvent favorable. Il peut parfois être suivi par le développement d'une bronchiolite oblitérante fibrosante qui peut entraîner le décès en quelques semaines, si les lésions sont importantes, ou engendrer des séquelles fonctionnelles importantes (fibrose ou emphysème).

Des études expérimentales humaines en atmosphère à concentrations contrôlées de NO₂ ont été réalisées, afin d'étudier les effets à moyen terme sur la fonction respiratoire. Bien que les résultats de ces expérimentations soient assez controversés [37, 39, 41], certains auteurs ont constaté une augmentation de la résistance des voies aériennes chez des sujets normaux. Les sujets souffrant d'affections respiratoires chroniques ou les sujets asthmatiques pourraient être plus sensibles à l'effet du NO₂.

Chronique [26, 36, 40, 42, 43]

L'intoxication chronique, avec des troubles irritatifs oculaires et respiratoires, est discutée. Cependant, il semble que l'exposition prolongée à une concentration insuffisante pour induire un œdème pulmonaire puisse favoriser le développement d'emphysème. L'exposition prolongée à de faibles concentrations (0,5 à 3,5 ppm) semble favoriser le développement d'infections pulmonaires. Cette diminution de la résistance aux infections pourrait s'expliquer par une réduction des IgG observée chez des travailleurs exposés au NO₂.

RÉGLEMENTATION

HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

1. Règles générales de prévention des risques chimiques

– Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail.

2. Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

3. Valeurs limites d'exposition professionnelle

- Circulaires du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (NO₂) et du 13 mai 1987 (NO) (non parues au JO).

4. Maladies de caractère professionnel

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

5. Classification et étiquetage

a) du monoxyde d'azote ou du peroxyde d'azote *purs* :

- Arrêté du 20 avril 1994, qui prévoit la classification suivante pour le dioxyde d'azote et le tétraoxyde de diazote :

Très toxique, R 26

Corrosif, R 34

b) des *préparations* contenant du monoxyde d'azote ou du peroxyde d'azote :

- Arrêté du 9 novembre 2004 (JO du 18 novembre 2004).

Des limites spécifiques de concentration sont fixées à l'annexe 1 des substances dangereuses pour le dioxyde d'azote et le tétraoxyde de diazote.

6. Entreprises extérieures

- Arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant en application de l'article R. 237-8 du Code du travail la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

PROTECTION DE LA POPULATION

- Article L. 5132-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (art. R. 5132-66) ;
- étiquetage (cf. 5) ;
- cession réglementée (art. R. 5132-58 et R. 5132-59).

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, imprimerie des Journaux officiels, brochure n° 1001 :

- n° 1110 : fabrication industrielle de substances ou de préparations très toxiques.
- n° 1111 : emploi ou stockage de substances ou de préparations très toxiques.
- n° 1156 : emploi ou stockage des oxydes d'azote autres que l'hémi-oxyde d'azote.

TRANSPORT

Se reporter éventuellement aux règlements suivants.

1. Transport terrestre national et international (route, chemin de fer, voie de navigation intérieure)

- ADR, RID, ADN R :

Tétraoxyde de diazote (dioxyde d'azote)
n° ONU : 1067
Classe : 2
Monoxyde d'azote (oxyde nitrique) comprimé
n° ONU : 1660
Classe : 2

2. Transport par air

– IATA

3. Transport par mer

– IMDG

RECOMMANDATIONS

En raison des risques présentés par les oxydes d'azote, des mesures de prévention et de protection sont nécessaires lors du stockage et de la manipulation de ces produits ainsi que lors des opérations susceptibles d'en dégager.

I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Stockage

■ Stocker les produits à l'air libre ou dans des locaux frais, munis d'une ventilation efficace, à l'abri de l'humidité et de toute source d'ignition ou de chaleur et à l'écart des matières combustibles et des produits incompatibles (voir paragraphe « propriétés chimiques »). Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide (peroxyde d'azote) ne puisse se répandre au dehors.

■ Placer les récipients verticalement, fermement maintenus pour éviter tout risque de chute ou de choc. Les fermer et les étiqueter soigneusement.

■ Mettre le matériel électrique, éclairage compris, en conformité avec la réglementation en vigueur.

■ Prévoir, à proximité et à l'extérieur, des équipements de protection, notamment des appareils de protection respiratoire isolants autonomes.

Manipulation et opérations susceptibles de dégager des oxydes d'azote

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux locaux où sont manipulés les oxydes d'azote. En outre :

■ Instruire le personnel des risques présentés par les produits, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'accident feront l'objet d'exercices d'entraînement.

■ Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des

appareils de protection respiratoire pour des travaux exceptionnels de courte durée ou les interventions d'urgence.

■ Procéder à des contrôles fréquents et réguliers de la teneur de l'atmosphère en oxydes d'azote ou, mieux, à un contrôle permanent complété par un système d'alarme automatique.

■ Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (en élastomère fluoré par exemple), des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et changés ou nettoyés après chaque usage.

■ Prévoir des douches de sécurité et des fontaines oculaires.

■ Pour la manipulation et l'utilisation des bouteilles de gaz comprimé, se conformer strictement aux prescriptions du fabricant.

■ N'utiliser que des installations technologiquement adaptées, exemptes de matériaux susceptibles de donner lieu à une réaction avec les oxydes d'azote. Soumettre les installations à un entretien préventif régulier axé notamment sur l'étanchéité.

■ Ne jamais procéder à des travaux sur et dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des oxydes d'azote sans prendre les précautions d'usage [44].

■ Éviter les rejets atmosphériques et aqueux d'oxydes d'azote.

■ En cas de fuite ou de déversement accidentel, évacuer le personnel et ne laisser intervenir que des opérateurs spécialisés munis d'un équipement de protection approprié. Si possible, arrêter la fuite. Diluer et rabattre les vapeurs par pulvérisation abondante d'eau. Neutraliser les rejets avec précaution à l'aide d'agents alcalins.

■ Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans l'entreprise ou dans un centre spécialisé).

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

■ Ne pas affecter à un poste comportant un risque d'exposition aux oxydes d'azote, les sujets atteints d'affections respiratoires d'évolution chronique.

■ Lors des examens ultérieurs, rechercher des signes d'intolérance oculaire et des voies aériennes. On pourra pratiquer de façon régulière des épreuves fonctionnelles respiratoires (VEMS, courbes débit volume) et une radiographie pulmonaire.

■ En cas d'inhalation d'une concentration importante, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Maintenir la victime au repos en position latérale de sécurité, si possible sous surveillance médicale. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, une assistance respiratoire et transférer dès que possible en milieu hospitalier à l'aide des organismes de secours d'urgence.

BIBLIOGRAPHIE

1. The Merck Index, 11^e éd. Rahway, Merck & Co, 1989, pp. 1041 et 1045.
2. Occupational health guideline for nitric oxide – Occupational health guideline for nitrogen dioxide. In : NIOSH/OSHA occupational health guidelines for chemical hazards. Washington DC; NIOSH DHHS/OSHA, 1978, resp. 4 p. et 5 p.
3. LEWIS R.J. – Six's dangerous properties of industrial materials, 8^e éd. New York, Van Nostrand Reinhold, 1992, pp. 2536-2537 (Nitrogen dioxide), pp. 2537-2538 (Nitrogen tetroxide – Nitrogen tetroxide (liquid)), pp. 2509-2510 (Nitric oxide).
4. LELEU J. – Réactions chimiques dangereuses. Paris, INRS, 1987, ED 697, 403 p.
5. Monoxyde d'azote – Dioxyde d'azote. In : L'Air Liquide, Encyclopédie des gaz. Paris, Elsevier, 1976, pp. 1065-1072 et pp. 1011-1017.
6. FASCAL P. – Nouveau traité de chimie minérale. Paris, Masson, 1956, vol. 10, pp. 290-301.
7. FALCYM, MAIARD S. – Comparaison des seuils effectifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. Hygiène et sécurité du travail, Cahiers de notes documentaires, 1^{er} trimestre 2005, n° 198.
8. Nitrogen dioxide – In : ACGIH – Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, 2001, également consultable sur CD-ROM.
9. Dioxyde d'azote – Nitroxyde d'azote. Fiche de données de sécurité. Air Liquide Gaz Industriels et services. Paris La Défense, 2004.
10. OSHA Sampling and Analytical Methods, Méthode n° ID-180, OSHA Salt Lake City, 1991. Consultable sur le site <https://www.osha.gov/>.
11. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd., Cincinnati, Ohio, 1994, Méthode 6014- nitric oxide and nitrogen dioxide. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/nmam>.
12. OSHA Sampling and Analytical Methods, Méthode n° ID-182, OSHA Salt Lake City, 1991. Consultable sur le site <https://www.osha.gov/>.
13. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd., Cincinnati, Ohio, 1998, Méthode 6700- nitrogen dioxide. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/nmam>.
14. Norme NF X 43-018 (mars 1983) Air ambiant – Dosage des oxydes d'azote par chromatographie. Paris, AFNOR.
15. Dioxyde d'azote – CD-ROM ECDIN, 1994.
16. GUSTAFSSON L.E. – Health risk evaluation of nitrogen oxides. 6. Experimental studies on nitric oxide. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 1993, 19, suppl. 2, pp. 44-49.
17. LEHNERT B.E. et coll. – Lung injury following exposure of rats to relatively high mass concentrations of nitrogen dioxide. Toxicology, 1994, 88, 3, pp. 239-277.
18. ELSAYED N.M. – Toxicity of nitrogen dioxide: an introduction. Toxicology, 1994, 89, 3, pp. 161-174.
19. MAYORCA M.A. – Overview of nitrogen dioxide effects on the lung with emphasis on military relevance. Toxicology, 1994, 88, 3, pp. 175-192.
20. MORROW P.E. – Toxicological data on NOx: an overview. Journal of Toxicology and Environmental Health, 1984, 13, pp. 205-227.
21. GELZLEICHTER T.R., WITSCHIH, IASTJ.A. – Synergistic interaction of nitrogen dioxide and ozone on rat lungs: acute responses. Toxicology and Applied Pharmacology, 1992, 116, 1, pp. 1-9.
22. NOBAYASHI T., SHINOZAKI Y. – Effect of subacute exposure to nitrogen dioxide on the airway responsiveness of guinea pigs. Agents-Actions-suppl., 1990, 31, pp. 71-74.
23. JAYAB G.K. – Modulation of pulmonary defense mechanisms by acute exposures to nitrogen dioxide. Environmental Research, 1987, 42, 1, pp. 215-228.
24. AZOULAY E., BOULEY G., BIAVO M.C. – Effect of nitric oxide on resistance to bacterial infection in mice. Journal of Toxicology and Environmental Health, 1981, 7, pp. 873-882.
25. MOLDEUS P. – Toxicity induced by nitrogen dioxide in experimental animals and isolated cell systems. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 1993, 19, suppl. 2, pp. 28-37.
26. LAUWERYS R. – Gaz et vapeurs (mutants et asphyxiants). Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles, 3^e éd. Paris, Masson, 1990, pp. 382-422.
27. BEARD R.E. – Inorganic compounds of oxygen, nitrogen, and carbon. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3^e éd., vol. II C. New York, John Wiley and sons, 1982, pp. 4067-4094.
28. AMDIR M.O. – Air pollutants. In : Casarett & Doull's Toxicology, 3^e éd. New York, Macmillan Publishing Company, 1986, pp. 801-824.
29. ODA H. et coll. – Lifetime exposure to 2,4 ppm nitric oxide in mice. Environmental Research, 1980, 22, pp. 254-263.
30. VICTORIN K. – Review on the genotoxicity of nitrogen oxides. Mutation Research, 1994, 317, 1, pp. 43-57.
31. TABACOVA S., NKIFOROV B., BALABEVA L. – Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide. Neurobehavioural Toxicology and Teratology, 1985, 7, 6, pp. 785-789.
32. SINGH J. – Nitrogen dioxide exposure alters neonatal development. Neurotoxicology, 1988, 9, 3, pp. 545-549.
33. YOSHIDA K., KASAMA K. – Nitrosation of nitric oxide. Environmental Health Perspectives, 1987, 73, pp. 201-205.
34. EWETZ L. – Absorption and metabolic fate of nitrogen oxides. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 1993, 19, suppl. 2, pp. 21-27.
35. MENZEL D.B. – The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidant stress. Toxicology Letters, 1994, 72, pp. 269-277.
36. BELEGAUD J. – L'azote et ses dérivés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Paris, Intoxications. 16002 A 50.12: 1982.
37. FRAMPTON et coll. – Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. American Review of Respiratory Disease, 1991, 143, pp. 522-527.
38. LEWIS T.R. – Criteria relevant to an occupational health standard for nitrogen dioxide. In : LEE S.D. (ed.) – Nitrogen oxides and their effects on health. Ann Arbor, Ann Arbor Science Publ., 1980, pp. 261-275.
39. NEAS L.M. et coll. – Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. American Journal of Epidemiology, 1991, 134, 2, pp. 204-219.
40. SAW ET J.M., UTELL M.J. – The risk of nitrogen dioxide: what have we learned from epidemiological and clinical studies? Toxicology and Industrial Health, 1990, 6, 2, pp. 247-262.
41. UTELL M.J. et coll. – Mechanisms of nitrogen dioxide toxicity in humans. Res. Rep Health. Eff. Inst., 1991, 43, pp. 1-33.
42. BYLIN G. – Health risk evaluation of nitrogen oxides. 5. Controlled studies on humans. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 1993, 19, suppl. 2, pp. 37-43.
43. PERSHAGEN G., NORBERG S. – Health risk evaluation of nitrogen oxides. 8. Epidemiologic studies. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 1993, 19, suppl. 2, pp. 57-69.
44. Caves et réservoirs – Recommandation CNAM R 276. INRS.

Benzène



édition 2007 (*)

FICHE TOXICOLOGIQUE

FT 49

Benzène



C₆H₆

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS
(N. Bonnard, M. Falcy, D. Jargot, E. Pasquier)

Numéro CAS
71-43-2

Numéro CE (EINECS)
200-753-7

Numéro Index
601-020-00-8

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS [1]

La vente et l'emploi du benzène sont strictement réglementés.

Le benzène et les préparations en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent pas être mis à la disposition du public (usage contrôlé réservé aux professionnels).

Les carburants échappent à ces limitations ; toutefois la teneur autorisée en benzène dans l'essence sans plomb et le gazole a été réduite de 5 % à 1 % en volume en 2000.

En milieu professionnel, il est interdit d'employer des solvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos.

Le benzène est largement utilisé dans l'industrie comme intermédiaire de synthèse :

- principalement éthylbenzène, cumène, cyclohexane ;
- également nitrobenzènes, chlorobenzènes, alkylbenzènes, anhydride maléique, qui sont des produits de base de nombreuses fabrications (styrène, phéno!, élastomères, résines, colorants, pesticides, produits pharmaceutiques, détergents...).

Il peut également être utilisé comme agent d'extraction dans l'industrie des parfums ; selon les sources de l'industrie concernée, cette utilisation tendrait à disparaître en France depuis 1995.

Le benzène est utilisé dans les laboratoires d'analyse et de recherche.

Enfin, il est naturellement présent dans les carburants (en particulier l'essence sans plomb qui peut en renfermer jusqu'à 1 % en volume) et dans de nombreux produits dérivés du pétrole et dans des substances complexes provenant de la houille.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES [1, 2, 4 à 6]

Le benzène est un liquide incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 5 ppm. Il renferme moins de 0,1 % d'impuretés : toluène (0,015 %) composés non aromatiques (0,04 %) ; méthylcyclohexane + toluène représentent 0,02 %.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,180 g pour 100 g à 25 °C). Il est miscible à la plupart des solvants organiques.

Il forme des mélanges azéotropiques avec l'eau (91,17 %p de benzène, point d'ébullition 69,25 °C), des alcools et des hydrocarbures.

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines...).



F+ - Facilement inflammable



T - Toxique

BENZENE

- R 45 – Peut causer le cancer.
R 46 – Peut causer des altérations génétiques héréditaires.
R 11 – Facilement inflammable.
R 36/38 – Irritant pour les yeux et la peau.
R 48/23/24/25 – Également toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
R 65 – Nocif : peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion.
S 53 – Éviter l'exposition, se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation.
S 45 – En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).

200-753-7 – Étiquetage CE.

(*) Mis à jour partielle de l'édition 2004.

Ses principales caractéristiques physiques sont les suivantes.

Masse molaire	78,11
Point de fusion	5,5 °C
Point d'ébullition	80,1 °C
Densité (D ₂₀ ²⁰)	0,879
Densité de vapeur (air = 1)	2,7
Tensions de vapeur	997 kPa à 20 °C 12,6 kPa à 25 °C
Indice d'évaporation (oxyde de diéthyle = 1)	3
Coefficient de partage (n-octane/eau) log P _{ow}	2,13
Point d'éclair (en coupelle fermée)	-11 °C
Température d'auto-inflammation	555 °C 538 °C à 580 °C selon les sources
Limites d'explosivité dans l'air (% en volume)	
limite inférieure	1,2
limite supérieure	8,0

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,25 mg/m³.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES [1, 2, 4]

Le benzène est stable à température ambiante.

Toutefois, il réagit avec de nombreux composés (substitution, addition, rupture du cycle) et constitue une matière première importante en synthèse organique. Pour le benzène, ce sont les réactions de substitution qui sont le plus utilisées dans l'industrie.

Le benzène peut réagir vivement avec les oxydants puissants et les acides forts; l'acide nitrique et les mélanges sulfonitrique conduisent à la formation de nitrobenzènes explosifs; l'acide sulfurique concentré donne de l'acide benzènesulfonique; ces réactions sont exothermiques.

Récipients de stockage

Le benzène peut être stocké dans des récipients en acier ou en acier inoxydable.

Le verre est également utilisé pour de petites quantités.

VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Une VLEP réglementaire contraignante dans l'air des locaux de travail a été établie en France pour le benzène (moyenne calculée sur 8 heures) (art. R. 231-58 du Code du travail):

• VME = 1 ppm soit 3,25 mg/m³

- Union européenne (VLEP contraignante)
1 ppm soit 3,25 mg/m³ (8 h)
- États-Unis (ACGIH)
0,5 ppm (TLV-TWA)
2,5 ppm (TLV-STEL)

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

■ Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif ou d'un tube à désorption thermique rempli d'un adsorbant solide Chromosorb ou Tenax TA. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone [30 à 33, 34 à 36] ou désorption thermique [38].

■ Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou sur un tube à désorption thermique rempli de Porapak Q ou de Tenax. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone [33] ou désorption thermique [37].

■ Utilisation d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques Draeger (Benzene 0,5/a et 0,5/c), Gastec (Benzene 121L et 1215P) ou MSA (C₆H₆-0,25) pouvant couvrir différentes fractions de la gamme [0,125-12 ppm].

RISQUES

RISQUES D'INCENDIE ET D'EXPLOSION [2, 4]

Le benzène est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = -11,1 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, les mousses.

Refroidir à l'aide d'eau pulvérisée les fûts exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

PATHOLOGIE – TOXICOLOGIE

Toxicocinétique – Métabolisme [1]

Le benzène est absorbé par toutes les voies d'exposition. Il est rapidement distribué, préférentiellement dans les tissus riches en lipides. La métabolisation a principalement lieu dans le foie ainsi que dans la moelle osseuse et le métabolisme oxydatif est nécessaire au développement d'effets toxiques. Une partie du benzène peut être exhalée sous forme non métabolisée mais la plus grande partie est métabolisée et les métabolites sont excrétés sous forme conjuguée, principalement dans l'urine.

Absorption

Le benzène est facilement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal puisque plus de 80 % de la dose orale est absorbée chez le lapin et plus de 97 % chez le rat et la souris. Après inhalation, on retrouve chez les rongeurs 10 à 50 % de la dose administrée dans le sang et les tissus et chez l'homme plusieurs études évaluent l'absorption par cette voie à 50 %. Le benzène liquide ou les vapeurs de benzène sont également absorbés par voie cutanée mais de façon moindre: chez l'homme, une étude in vitro estime l'absorption cutanée de benzène liquide à 0,2 % et, in vivo, 0,05 % des vapeurs semblent absorbées par la

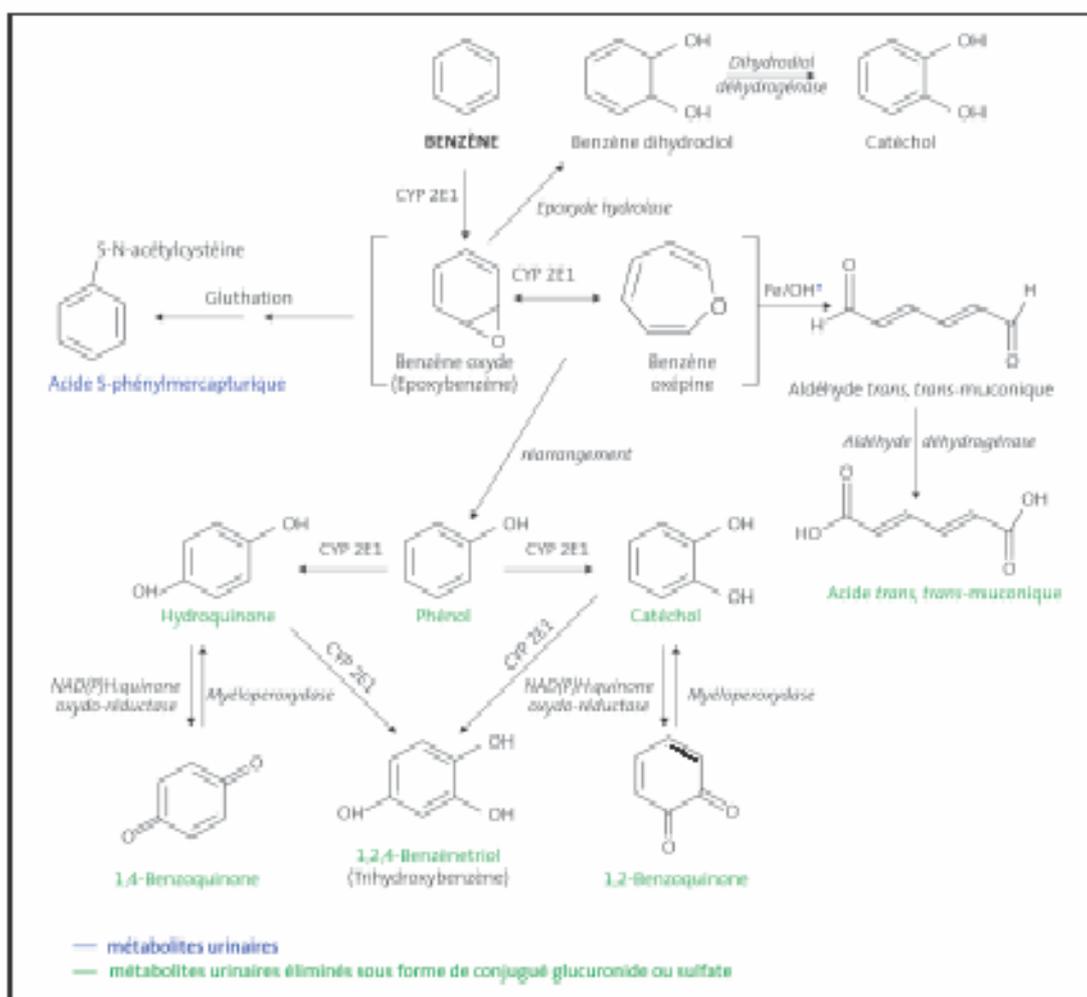


Fig. 1. Métabolisme du benzène [9]

peau. En milieu professionnel, le benzène est absorbé essentiellement par voie pulmonaire et, à un moindre degré, par voie percutanée.

Distribution

Le benzène se distribue préférentiellement dans les tissus riches en lipides. Des niveaux importants sont observés dans les tissus adipeux, le cerveau, le sang, les reins et le foie par inhalation chez l'homme ainsi que dans la moelle osseuse, les glandes mammaires et les glandes de Zymbal après inhalation ou ingestion chez le rat. Le benzène peut également traverser le placenta chez l'homme et l'animal et des concentrations comparables sont observées dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical.

Métabolisme

Le benzène est métabolisé essentiellement dans le foie, mais aussi dans les autres tissus où il s'est fixé, notamment la moelle osseuse.

La première réaction, catalysée par le système du cytochrome P450 (CYP2E1), conduit à la formation d'époxybenzène. L'absence d'effets néfastes chez les souris

knockout CYP2E1 (souris dépourvue de l'activité enzymatique CYP2E1) montre que cette étape de métabolisation est essentielle dans la toxicité du benzène [7]. En effet, les métabolites responsables des effets toxiques sont formés à partir de l'époxybenzène très réactif par différentes voies d'oxydation (voir fig. 1).

Les mêmes voies métaboliques semblent communes aux différentes espèces mais avec des variations quantitatives. La formation de dérivés conjugués est plus importante chez le rat que chez la souris. Des études par voie intra-péritonéale (ip) ou intra-veineuse (iv) indiquent que les primates métabolisent le benzène majoritairement en conjugués phénoliques, et l'oxydation en composés toxiques comme l'hydroquinone et l'acide *tt*-muconique est moindre que chez la souris. Chez l'homme, les enzymes des cytochromes P450 sont présentes avec une grande variabilité inter-individuelle, et in vitro l'activité des différentes enzymes du métabolisme du benzène varie d'un facteur 3 selon les individus avec des valeurs comprises entre celles du rat et de la souris [8].

Divers produits peuvent interférer avec le métabolisme du benzène. L'éthanol et, de façon moins claire, le phénobarbital stimulent le métabolisme du benzène. À l'inverse, le toluène inhibe par compétition la transformation du

benzène en phénol. Par ailleurs, l'administration répétée de benzène à faible dose réduit l'activité du CYP2E1.

Élimination

Après inhalation, ingestion ou application cutanée, le benzène se retrouve principalement tel quel dans l'air expiré et sous forme métabolisée dans les urines.

Chez la souris après ingestion de faibles quantités, 90 % de la dose est excrétée dans les urines alors que pour des doses plus élevées, une proportion plus importante est exhalée sous forme non métabolisée ce qui indique une saturation du métabolisme du benzène.

Lors d'une exposition chronique, l'élimination pulmonaire varie entre 10 et 50 % de la quantité absorbée ; elle se poursuit au moins 24 heures après l'arrêt de l'exposition. Les phénols urinaires correspondent au métabolisme de 30 à 40 % du benzène et sont à 90 % sous forme sulfoconjuguée. Les métabolites conjugués de l'hydroquinone, du catéchol et l'acide muconique sont également présents dans l'urine.

La quantité urinaire de benzène non métabolisé représente moins de 1 % du benzène administré.

Élimination urinaire se poursuit pendant 24 à 36 heures.

Une faible quantité de métabolites glucuroconjugués peut également être retrouvée dans les fèces après passage dans la bile.

Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage dans les urines de l'acide trans-trans-muconique est un bon indicateur biologique de l'exposition au benzène. Celui d'un autre métabolite urinaire, l'acide 5-phénylmercaptopurique, est également proposé ainsi que d'autres dosages (benzène dans le sang, les urines ou l'air expiré)[22]. Les valeurs guides sont indiquées au paragraphe *Recommandations, partie II*.

Toxicité expérimentale

Aiguë [1]

La toxicité aiguë du benzène est faible par voie orale, inhalatoire ou cutanée mais il provoque des irritations persistantes sur la peau et l'œil.

Les données de DL50 par voie orale chez les rongeurs varient entre 810 et 10000 mg/kg mais elle se situe vraisemblablement autour de 5000 mg/kg, avec une sensibilité accrue des jeunes rats (DL50 de 3400 mg/kg chez les rats âgés de 14 jours).

Par voie cutanée, la DL50 chez le lapin et le cobaye est supérieure à 8260 mg/kg.

La CL50 par inhalation est de 13700 ppm pour une exposition de 4 heures chez le rat et de 10400 ppm pour 7 heures chez la souris.

L'inhalation est responsable :

- d'effets neurologiques centraux : excitation, mouvements anormaux, tremblements, puis somnolence à partir de 2000 ppm chez la souris (durée non précisée) ;
- d'effets hématologiques : diminution des cellules souches chez la souris exposée à 4680 ppm pendant 8 heures ;
- d'effets cardiaques : troubles de l'excitabilité chez le chat et le lapin exposés à une atmosphère saturée en benzène.

L'application de benzène sur la peau de cobaye et de lapin entraîne une irritation cutanée qui persiste plus de 72 heures. L'instillation oculaire de 0,10 ml de benzène induit une irritation de la cornée et de la conjonctive chez la souris, une irritation et une atteinte de la cornée persistante chez le lapin. Des cataractes ont été décrites chez le rat après exposition à 50 ppm pendant plus de 600 heures. Aucune donnée n'est disponible sur la sensibilisation.

Chronique [1]

Le principal organe cible du benzène est le système hématopoïétique et il provoque chez l'animal une diminution des taux de globules blancs, de globules rouges et de nombreuses cellules souches.

Les effets critiques après administration répétée de benzène se manifestent sur le système hématopoïétique, quelle que soit la voie d'administration.

Par inhalation chez la souris, des effets hématologiques sont observés à partir de 10 ppm. Le benzène induit une diminution des différentes cellules sanguines (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ainsi qu'une diminution des cellules souches de la moelle osseuse, à différents stades de leur différenciation. Des effets sur la fonction immunitaire sont notés à partir de 30 ppm (diminution de la capacité de prolifération des lymphocytes en réponse à un mitogène, diminution de la production d'anticorps et retard dans la réponse des macrophages et cellules T à une infection bactérienne). Une dépression de l'activité neurocomportementale accompagnée d'une diminution de l'activité acétylcholinestérase dans le cerveau et le sang ont également été relevées chez les souris exposées à 12,52 ppm de benzène, 2 h/j pendant 30 jours.

Par inhalation chez le rat, une diminution des globules blancs et des lymphocytes est notée à partir de 300 ppm, 6 h/j, 5 jours par semaine, pendant 90 jours. L'inhalation de benzène pendant 4 semaines ne modifie pas les fonctions immunitaires jusqu'à 200 ppm chez le rat.

Par voie orale chez la souris, le même type d'effets hématologiques est observé (leucopénie, diminution du taux de lymphocytes dose-dépendante à partir de 25 mg/kg/j, 5 j/semaine pendant 103 semaines). Des études de 4 semaines dans l'eau de boisson montrent également des effets neuromodulateurs : le benzène induit une stimulation de l'activité hypothalamique-hypophysaire-adrénocorticale (augmentation de la norepinephrine dans l'hypothalamus et de l'ACTH/corticoستيrone dans le sang) à partir de 8 mg/kg/j et produit une augmentation des concentrations en dopamine, indoleamine sérotonine et en certaines catécholamines dans différentes parties du cerveau à partir de 31 mg/l.

Par voie orale chez le rat, le benzène induit une leucopénie ainsi qu'une diminution du taux de lymphocytes à partir de 200 mg/kg et 50 mg/kg chez les mâles exposés respectivement pendant 17 et 103 semaines, et à partir de 25 mg/kg chez les femelles. Une diminution des cellules lymphatiques dans la rate est également observée.

Mutagenèse [1, 9]

Le benzène est génotoxique et il induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux in vivo chez l'animal. Les effets sont établis sur les cellules somatiques et sur les cellules germinales.

Une des particularités du benzène est que la plupart des résultats des tests *in vitro* sont négatifs : il n'exerce pas d'action mutagène directe sur les bactéries et des résultats variables sont obtenus sur les cellules de mammifères.

Cependant, *in vivo*, de nombreuses études indiquent clairement que le benzène induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux sur moelle osseuse chez l'animal. Par voie orale, le test du micronoyau est positif chez la souris à partir de 25 mg/kg après exposition unique ou répétée (4 mois) [10-11]. Par voie inhalatoire, des aberrations chromosomiques sont observées à partir de 10 ppm pendant 2 semaines chez le rat [12] ainsi que des micronoyaux après une exposition unique à 10 ppm chez la souris. L'induction de mutations a également été mise en évidence chez la souris dans les tissus de poumon et de rate mais pas dans le foie (mutation du gène de bactériophage *lacI* chez la souris transgénique) [13]. Il est également constaté que des aberrations chromosomiques se produisent dans les cellules germinales chez la souris, à des doses similaires à celles induisant des effets sur les cellules somatiques [14].

Enfin, une étude par voie intrapéritonéale indique que le benzène a le potentiel d'induire des effets mutagènes à travers le placenta chez la souris.

Effet cancérigène [1, 3]

Des études par voies orale et inhalatoire montrent que le benzène est cancérigène chez l'animal. Les organes cibles sont le système hématopoïétique et différents tissus d'origine épithéliale, indiquant que le benzène est un cancérigène systémique.

La cancérigénicité a été examinée dans différentes études par voie orale et inhalatoire chez le rat et la souris. Les organes cibles semblent identiques quelles que soient les voies d'exposition.

Sur le plan hématologique, l'apparition de lymphomes est observée chez des souris exposées au benzène par inhalation (à partir de 300 ppm, 6 h/j, 5 j/semaine pendant toute la vie) et par voie orale (à partir de 25 mg/kg, 5 j/semaine pendant 103 semaines). En revanche, le rôle du benzène dans la survenue de leucémies et de myélomes n'est pas démontré chez l'animal. Les tumeurs de la glande de Zymbal sont les plus fréquemment retrouvées lors de l'administration orale chez le rat et la souris. Des cancers de la cavité buccale sont également observés chez le rat par voie orale à partir de 250 mg/kg. L'irritation locale pourrait être un facteur déclenchant. On observe également des tumeurs pulmonaires, de la glande de Harder (glande lacrymale présente chez certains animaux), de la glande préputiale, des glandes mammaires et des ovaires chez la souris, des tumeurs de la cavité nasale et de la peau chez le rat et, dans les deux espèces, des tumeurs hépatiques et du préestomac.

Effets sur la reproduction [1, 17]

Les données animales montrent des dommages testiculaires mais ne permettent pas de conclure avec certitude sur un danger pour la fertilité et le benzène ne semble pas toxique pour le développement.

L'exposition de rats, cobayes et lapins mâles à une concentration atmosphérique de 80 ppm, 7 h/j, 5 j/semaine pendant 8 à 10 mois, provoque des lésions testiculaires. Chez la souris exposée à 300 ppm, 6 h/j, 5 j/semaine pendant

90 jours, on constate une atrophie et une dégénérescence des testicules, une diminution du nombre des spermatozoïdes et une augmentation du pourcentage de formes anormales. Dans une expérience menée chez le rat femelle exposé à une concentration atmosphérique de 10 ppm pendant 4 mois (temps d'exposition quotidien non précisé), il a été noté une diminution de la durée du cycle menstruel et une augmentation de la durée de la menstruation.

On ne dispose que de peu d'informations en ce qui concerne l'action du benzène sur la fertilité : un test de dominance létale est négatif chez le rat mâle après une injection intrapéritonéale de 0,5 ml/kg ; chez le rat femelle, l'exposition à 10 ppm pendant 4 mois (durée d'exposition quotidienne non précisée) ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité.

Les études concernant les effets du benzène sur la gestation sont plus nombreuses. Le transfert placentaire est probablement important en raison du faible poids moléculaire et de la grande liposolubilité de la molécule. Chez la souris et le lapin, aucun effet embryolétal ni tératogène n'a été relevé, quelle que soit la voie d'administration, même aux doses de toxicité maternelle. Chez le rat, une foetotoxicité s'exprime à fortes doses par une diminution du poids fœtal, des anomalies squelettiques et un retard d'ossification. Elle semble liée à la toxicité maternelle.

Toxicité sur l'homme

Acute [3, 15, 19]

Le benzène partage la toxicité aiguë de tous les solvants hydrocarbonés. L'ingestion provoque : des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), des troubles neurologiques (troubles de conscience, ivresse puis somnolence pouvant aller jusqu'à coma, convulsions à très hautes doses) et une pneumopathie d'inhalation (due à l'inondation des voies respiratoires par le produit et aggravée par les vomissements éventuels).

Lors d'intoxications par inhalation, les mêmes symptômes neurologiques apparaissent pour des concentrations variables selon les individus ; les chiffres suivants sont donnés à titre indicatif : pas d'effet à 25 ppm, céphalées et asthénie de 50 à 100 ppm, symptômes plus accentués à 500 ppm, tolérance seulement pendant 30 à 60 minutes à 3 000 ppm, mort en 5 à 15 minutes à 20 000 ppm. Des convulsions sont observées aux plus hautes doses.

En application cutanée, le benzène est irritant. La projection oculaire de solutions de benzène entraîne une sensation modérée de brûlure mais seulement des lésions peu importantes et transitoires des cellules épithéliales.

Chronique

Toxicité non hématologique [7, 16, 17]

L'inhalation de benzène provoque des troubles neuropsychiques communs à ceux observés avec les autres solvants et regroupés sous le terme « syndrome psychorganique » : irritabilité, diminution des capacités d'attention et de mémorisation, syndrome dépressif, troubles du sommeil. Des troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, épigastralgies, peuvent être observés. Par contact cutané prolongé, le benzène entraîne des irritations locales.

Aucune étude n'a prouvé la responsabilité du benzène dans la genèse des cancers autres que ceux du système hématopoïétique et lymphopoïétique.

Troubles hématologiques non malins [16, 19, 20]

Le rôle du benzène dans la survenue d'hémopathies non malignes est prouvé par de nombreuses études individuelles et épidémiologiques. D'après les résultats de ces dernières, le seuil de toxicité semble pouvoir être fixé, pour des groupes, à 10 ppm ; toutefois cette valeur n'exclut pas la possibilité de survenue d'anomalie pour des expositions plus faibles.

La thrombopénie est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication. Une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose, une anémie ou, beaucoup plus rarement, une polyglobulie peuvent également être notées. La difficulté d'interprétation des anomalies modérées (liée à la variabilité intra-individuelle, inter-individuelle et raciale des paramètres de la numération formule sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité) justifie néanmoins une certaine prudence. Les anomalies évoluent dans la grande majorité des cas vers la régression à l'arrêt de l'exposition : elles ne seraient que très rarement le prélude à une hémopathie plus sévère.

L'aplasie médullaire benzénique est devenue exceptionnelle en France depuis l'application des mesures de prévention prévues par la réglementation. Le délai d'apparition de la maladie par rapport au début de l'exposition varie de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. D'après certains, une première atteinte sanguine par le benzène favoriserait la survenue d'une aplasie médullaire après réexposition. Cette aplasie, précédée pendant plus ou moins longtemps d'une hypoplasie, peut débiter sur une seule lignée (plaquettaire ou blanche) avant de se généraliser. Le médullogramme est typiquement pauvre ; mais parfois il est initialement normal ou riche : hyperplasie granulocytose et mégacaryocytaire, augmentation des éléments jeunes et immatures. En cas de guérison, l'évolution peut se faire vers une leucémie dans un délai variable (de plusieurs années souvent).

Hémopathies malignes et lymphopathies [3, 16, 17, 21]

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère qu'il existe des indices suffisants de cancérogénicité chez l'homme (le benzène figure dans le groupe 1). L'Union européenne a également classé le benzène cancérigène chez l'homme (Carc. cat. 1, R 45).

De très nombreux rapports de cas et plusieurs études épidémiologiques de cohortes attestent le pouvoir leucémogène du benzène pour des expositions extrêmement variables (< 1 ppm à > 100 ppm) ; le benzène n'est pas toujours l'unique polluant des postes de travail concernés.

D'après certains, une leucémie benzénique sera it toujours précédée de troubles non malins ; plusieurs cas de leucémies après guérison d'épisodes antérieurs d'anomalies sanguines induites par le benzène ont été décrits. Le type myélocytaire est le plus fréquent. On a mis en évidence une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition en ppm/mois et l'incidence des leucémies ; par contre, aucun lien n'a été trouvé entre l'apparition de leucémies et l'importance des pics maximum d'exposition (envisagés indépendamment de l'exposition cumulée), l'âge à la première exposition au benzène, la durée d'exposition et le délai écoulé entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie. Plusieurs problèmes demeurent cependant non résolus : en effet, différentes observations suggèrent la responsabilité du benzène dans d'autres types de leucémies : leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies

aiguës lymphoïdes, leucémies myéloïdes chroniques, leucémies aiguës myéloïdes non myélocytaires. Il persiste toutefois des incertitudes ; l'incidence des leucémies benzéniques diminue en raison de la baisse des concentrations atmosphériques en milieu professionnel et du nombre d'exposés ; aucune étude épidémiologique ne pourra donc mettre en évidence avec une puissance suffisante ces effets potentiels. Par ailleurs, la forme de la relation dose-effet et une dose seuil éventuelle ne peuvent être définies, faute d'étude avec métrologie correcte.

D'après une étude épidémiologique réalisée en Chine, des travailleurs exposés pendant 10 ans à des colles contenant du benzène avaient un risque plus élevé (4,2 ; 1,1-15,9) de développer un lymphome non hodgkinien [12].

Mutagenèse [16 à 18]

Les études conduites chez des sujets modérément exposés sont le plus souvent négatives ; on n'a pas détecté d'augmentation des lésions chromosomiques pour des concentrations atmosphériques inférieures à 15 ppm. Cependant, les résultats de ces enquêtes sont souvent difficilement interprétables en raison de la fréquence des polyexpositions à des toxiques potentiellement mutagènes, de la faiblesse des effectifs et des insuffisances de la métrologie.

Lors d'expositions professionnelles plus importantes, des aberrations chromosomiques lymphocytaires ou des instabilités chromosomiques sont presque constantes ; ces anomalies peuvent persister plusieurs années après l'exposition, la fréquence des lésions chromosomiques n'a pas été relevée (les données métrologiques sont parfois incomplètes).

En conclusion, aucune relation ne peut être actuellement établie entre les types de lésions chromosomiques observées in vitro et les effets sur la santé, ni même entre l'existence de lésions chromosomiques et la survenue ultérieure éventuelle d'un état pathologique.

Effets sur la reproduction

Dans une étude sur un nombre restreint de femmes exposées à un mélange de benzène, toluène et xylènes à des concentrations atmosphériques moyennes en benzène de 8,8 ppm (0,90-876,47), des modifications des taux de FSH et de métabolites estrogéniques suggèrent une possible action de ces solvants sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [23].

Chez la femme, des troubles menstruels, surtout hémorragiques, sont rapportés par plusieurs publications mais on ne sait pas s'ils sont indépendants de la pathologie hématologique, et la méthodologie de ces études n'est pas toujours précisée. Dans une étude, l'incidence des troubles menstruels est liée à la durée d'exposition [18, 24].

Les résultats de plusieurs études suggèrent une possible altération du sperme chez des sujets exposés à des mélanges de solvants hydrocarbonés dont le benzène. La responsabilité de chaque solvant ne peut être individualisée [27, 28].

Lors de la grossesse, le transfert placentaire est prouvé : la concentration en benzène au sang du cordon chez le nouveau-né est au moins égale à celle de la mère exposée au produit. Aucun élément ne permet de conclure à une tératogénicité ou à une fœtotoxicité.

Quelques études suggèrent une fréquence accrue des avortements chez les femmes exposées au benzène ; l'exposition fréquente à des risques professionnels variés et des problèmes méthodologiques rendent l'interprétation de ces enquêtes souvent difficile [18, 25]. Dans une étude de cohorte, il n'a pas été mis en évidence de liaison entre l'exposition professionnelle du père au benzène et un risque d'avortement spontané [26].

RÉGLEMENTATION

HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

1. Règles générales de prévention des risques chimiques

- Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

2. Prévention du risque cancérigène ou mutagène

- Articles R. 231-56 à R. 231-56-11 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

3. Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

4. Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 232-12 à R. 232-12-22 du Code du travail.
- Articles R. 232-12-23 à R. 232-12-29 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

5. Valeurs limites d'exposition professionnelle

- Article R. 231-58 du Code du travail (décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001) modifié par le décret n° 2006-133 du 9 février 2006 fixant des VLEP contraignantes à certains agents chimiques dans l'atmosphère des lieux de travail.
- Directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 (JOCE du 1^{er} juin 1999).

6. Maladies de caractère professionnel

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

7. Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 4, 4 bis et 84.

8. Surveillance médicale spéciale

- Arrêté du 11 juillet 1977 (JO du 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale (préparation, emploi, manipulation ou exposition au benzène) et circulaire du 29 avril 1980 (non parue au JO).

- Arrêté du 6 juin 1987 (JO du 19 juillet 1987) relatif aux recommandations et instructions techniques des médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés au benzène (cité en l'absence d'autre texte pris en application du décret n° 2001-97, qui abroge le décret de 1986).

9. Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale et arrêté du 28 février 1995 (JO du 22 mars 1995) fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen.

10. Classification et étiquetage

a) du benzène *pur* :

- Arrêté du 4 août 2005 (JO du 11 août 2005) modifiant l'arrêté du 20 avril 1994, qui prévoit la classification suivante :
Facilement inflammable, R 11
Cancérogène catégorie 1, R 45
Mutagène catégorie 2, R 46
Toxique, R 48/23/24/25
Nocif, R 65
Irritant R 36/38

b) des *préparations* contenant du benzène :

- Arrêté du 9 novembre 2004 modifié (JO du 18 novembre 2004).

11. Interdiction d'emploi

- Femmes enceintes et femmes allaitantes art. R. 231-58-2 du Code du travail
- Jeunes de moins de 18 ans : art. R. 231-58-3.
- Dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 %p de benzène : art. R. 231-58-2 du Code du travail.

12. Entreprises extérieures

- Arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant en application de l'article R. 237-8 du Code du travail la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

PROTECTION DE LA POPULATION

- Article L. 5132.2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
• détention dans des conditions déterminées (art. R. 5132-66) ;
• étiquetage (cf. 10) ;
• cession réglementée (art. R. 5132-58 et R. 5132-59).

Limitation d'emploi :

- Décret n° 87-729 du 28 août 1987 : interdiction de mettre à disposition du public des dissolutions de caoutchouc et des colles à boyaux renfermant plus de 0,2 % en poids de benzène.
- Arrêté du 7 août 1997 (JO du 17 août 1997) : interdiction de mise sur le marché ou d'importation à destination du public du benzène et des préparations en renfermant 0,1 % ou plus.

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, imprimerie des Journaux officiels, brochure n° 1001 :

- n° 1431 : liquides inflammables, fabrication industrielle.

- n° 1432: liquides inflammables, emploi ou stockage.
- n° 1433: liquides inflammables, installations de mélange ou d'emploi.
- n° 1434: liquides inflammables, installations de remplissage ou de distribution.

TRANSPORT

Se reporter aux règlements suivants.

1. Transport terrestre national et international (route, chemin de fer, voie de navigation Intérieure)

- ADR, RID, ADN: benzène.
- N° ONU: 1114
- Classe: 3
- Groupe d'emballage: II

2. Transport par air

- IATA

3. Transport par mer

- IMDG

RECOMMANDATIONS

En raison de la toxicité du benzène et, notamment, de ses propriétés cancérigènes, des mesures sévères de prévention s'imposent et des exigences particulières sont à respecter lors de son stockage et de sa manipulation (cf. dispositions réglementaires du Code du travail relatives à la prévention du risque cancérigène).

Au préalable, l'employeur doit étudier la possibilité de remplacer le benzène par une autre substance moins dangereuse pour la santé des travailleurs. Lorsque la substitution est techniquement impossible, il prendra les mesures nécessaires pour éviter ou, à défaut, réduire le plus possible l'exposition au benzène.

I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Stockage

- Stocker le benzène dans des locaux spéciaux, frais et bien ventilés, de préférence à l'extérieur, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flamme, étincelle...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Interdire de fumer.
- Mettre le matériel notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Fermer hermétiquement les récipients et les étiqueter correctement.
- Les locaux seront balisés par une signalisation rappelant la nature du produit. Seul le personnel autorisé et informé pourra y pénétrer.

- Équiper les locaux de détecteurs de fuite et de systèmes d'alarme.

- Prévoir à proximité immédiate des locaux, des équipements de protection individuelle et des appareils de protection respiratoire pour intervention d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le benzène.

En outre :

- Instruire le personnel des dangers présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales feront l'objet d'exercices d'entraînement.

- Limiter, au strict besoin de l'activité, le nombre de personnes susceptibles d'être exposées au benzène.

- Limiter les quantités de benzène sur le lieu de travail.

- Le benzène, les dissolvants ou diluants en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent être utilisés qu'en appareil clos conformément à l'article R. 231-58-2.

- Ne pas utiliser d'air ou d'oxygène comprimé pour effectuer le transvasement ou la circulation du produit.

- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en benzène. Faire réaliser un contrôle technique annuel par un organisme agréé afin de vérifier le respect de la valeur limite réglementaire de 1 ppm (3,25 mg/m³) [38].

- Empêcher l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée, à caractère exceptionnel ou pour des interventions d'urgence.

- Empêcher le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle: vêtements de travail, gants (par exemple en alcool polyvinylique; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, le caoutchouc butyle, le caoutchouc nitrile, le polychloroprène sont à éviter [39]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.

- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.

- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte: passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.

- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du benzène sans prendre les précautions d'usage [40].

- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée.

Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.

Dans tous les cas, ne pas autoriser les travailleurs non indispensables et non protégés à rester dans la zone polluée.

- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le benzène.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

À l'embauchage et lors des examens périodiques

■ Les recommandations et les instructions techniques destinées aux médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés au benzène, sont décrites dans l'arrêté du 6 juin 1987 (pris en application du décret du 13 février 1986 abrogé en 2001) ; depuis, les nouvelles dispositions visant à limiter l'exposition à des agents cancérogènes introduisent également une nouvelle valeur limite réglementaire pour le benzène, cinq fois plus basse : 1 ppm soit 3,5 mg/m³.

■ L'arrêté précise la nature et la fréquence des examens cliniques et biologiques à l'embauchage et lors des examens périodiques. En outre, il donne des valeurs de référence et l'interprétation des résultats pour les examens hématologiques ainsi que les contre-indications et les causes d'inaptitude aux postes de travail exposant au benzène.

Surveillance biologique de l'exposition [22]

L'exposition au benzène peut être évaluée en dosant différents paramètres, en particulier :

– l'acide t,t-muconique (t,t-MA) urinaire en fin de poste de travail. La valeur guide en France de 5 mg/l en fin de

poste n'a pas été mise à jour depuis 1997 et correspond à une exposition à 5 ppm de benzène (5 fois la VME actuelle) ; pour une exposition au benzène correspondant à la VME actuelle de 1 ppm, on peut estimer à 1 mg/l ou 1 mg/g de créatinine les valeurs de t,t-MA urinaire en fin de poste. Il existe un dispositif de recueil urinaire, Uripipel. La valeur est, en fin de poste, de 500 µg/g de créatinine pour l'ACGIH (BEI) ;

– l'acide 5-phénylmercaptopurique urinaire (S-PMA), en fin de poste de travail, pour lequel l'ACGIH a fixé un BEI à 25 µg/g de créatinine ; ce dosage, plus spécifique que celui du t,t-MA, serait particulièrement intéressant pour de faibles expositions (entre 0,1 et 1 ppm).

En cas d'accident

■ En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation cutanée apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une surveillance médicale s'imposera.

■ En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou au sérum physiologique pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.

■ En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.

■ En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements ; on pourra faire absorber du charbon médical activé si le sujet est parfaitement conscient.

■ Dans les deux cas, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer la respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer en milieu hospitalier ; si nécessaire par ambulance médicalisée, où pourront être entrepris une aspiration gastrique éventuelle, une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépato-rénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs si besoin est.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benzène. European Union Risk Assessment Report. European Chemicals Bureau, draft ; 2003. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>.
2. Kirk-Othmer – Encyclopedia of chemical technology 4^e éd, vol. 4. New York: John Wiley and sons; 1992: 73-98.
3. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Lyon: International agency for research on cancer; 1982, vol. 29: 98-127; 1987, suppl. 7: 120-122.
4. Benzène. In: Base de données HSDB. Consultable sur le site <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
5. Henderson RF – Aromatic hydrocarbons – benzene and other alkylbenzene. Patty's toxicology Eula Bingham, Barbara Cotsen, Charles H. Powell. John Wiley & sons, Inc.; 2001, 5^e éd, vol. 4: 231-260.
6. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH; 2001. Benzène 24 p.; également TLVs and BEIs, ACGIH; 2008.
7. Valentine J-L, Lee S-S, Seaton M-J et al. – Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack CYP2E1 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 1996; 141: 205-213.
8. Schlosser P-M, Kenyon E-M, Seaton M-J et al. – Determinants of benzene metabolism and disposition. *CIT Activities*; 1995; 15, 6: 1-9.
9. Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR]; 1997. Toxicological profile for benzene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Consultable sur le site <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
10. Au W-W, Cantell-Forti G, Hiella P et al. – Cytogenetic assays in genotoxic studies: Somatic cell effects of benzene and germinal cell effects of dibromochloropropane. *Testag Carcin Mutag*; 1990; 10: 125-134.

BIBLIOGRAPHIE

11. McGregor J-T, Wehr C-M, Henika P-R et al. – The In vivo erythrocyte micronucleus test: Measurement at steady state increases assay efficiency and permits integration with toxicity studies. *Fundamental Applied Toxicology*, 1990; 14: 513-522.
12. Fujie K, Ito Y, Maeda S – Acute cytogenetic effect of benzene on rat bone marrow cells in vivo and the effect of inducers or inhibitors of drug-metabolizing enzymes. *Mutation Research* 1992; 298: 81-90.
13. Mullin A-H, Rando R, Esmundo F et al. – Inhalation of benzene leads to an increase in the mutant frequencies of a lacI transgene in lung and spleen tissues of mice. *Mutation Research*, 1995; 327: 121-129.
14. Ciranni R, Barale R, Adler HD – Dose-related clastogenic effects induced by benzene in bone marrow cells and in differentiating spermatogonia of Swiss CD1 mice. *Mutagenesis*, 1991; 6, 5: 417-421.
15. Grant M – Toxicology of the eye, 3^e éd. Springfield: Charles C. Thomas; 1986; 140-141.
16. Wright A-P et al. – Une revue de littérature récente sur la toxicologie du benzène. Bruxelles: European Chemical Industry Ecotoxicology & Toxicology Centre, rapport technique n° 16, décembre 1964 (traduction française réalisée par Chimie et Ecologie, Paris juin 1987).
17. Truhaut R – Compte rendu et résolutions finales du « Workshop » International sur la toxicologie du benzène. *Arch. Mal. Prof.*, 1977; 38: 967-968.
18. Barlow S-M, Sullivan F-M – Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres: Academic Press; 1982: 83-103.
19. Garnier R – Hydrocarbures aromatiques. In: Blumhert C et al. – Toxicologie clinique. Paris: Flammarion Médecine-sciences; 2000: 760-764.
20. Normand J-C, Bergeret A, Prost G – Benzène. Paris, Encyclopédie médico-chirurgicale, Toxicologie, Pathologie professionnelle, 16046-B-10, 1997; 7 p.
21. Wong D – An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. I-General notes. II-Dose response analyses. *British Journal of Industrial Medicine*, 1987; 44: 365-381 et 382-395.
22. Base de données Biotox. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>
23. Chen H, Wang X et Xu L – Effects of exposure to low-level benzene and its analogues on reproductive hormone secretion in female workers. *Chin. J. Prev. Med.*, 2001; 35, 2: 83-86.
24. Huang X-Y et al. – Influence on benzene and toluene to reproductive function of female workers in leathershoe-making industry. *Chin. J. Prev. Med.*, 1991; 25, 2: 89-91.
25. Xu X et al. – Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 1998; 55: 31 et suivantes.
26. Stucker I et al. – Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, 1994; 51: 475-478.
27. Kawas G et al. – Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. *Reproductive Toxicology*, 1999; 13, 3: 155-166.
28. De Celis R et al. – Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertility and sterility*, 2000; 73, 2: 221-228.
29. Norme NF X43-267. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Paris: AFNOR; juillet 2004.
30. Base de données Métropol. Métrologie des polluants – Fiche 012 (Hydrocarbures aromatiques); 2004. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>
31. Base de données Métropol. Métrologie des polluants – Fiche 055 (Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12); 2004. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>
32. Base de données Métropol. Métrologie des polluants – Fiche C (Prélèvement passif sur badge Gable®); 2001. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
33. BIA 6265 – Benzol BIA-Arbeitsmappe, Messung von Gefahrstoffen, Erich Schmidt Verlag; 2005.
34. OSHA Sampling and analytical methods. Méthode 12, Benzene; août 1980. Consultable sur le site <http://www.osha-slc.gov/dts/slc/methods>.
35. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd. Cincinnati, Ohio; 2003. Méthode 1501- Hydrocarbons, aromatic. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/nmam>.
36. Benzene in air – Laboratory method using porous polymer diffusion samples, thermal desorption and gas chromatography: MDHS 50, HSE (1985).
37. Base de données Métropol. Métrologie des polluants – Fiche 101 (Benzène, toluène, xylène sur tubes à désorption thermique); 2007. À paraître sur le site <http://www.inrs.fr>
38. Base de données Organismes agréés. INRS. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
39. Forsberg K et Mandstorf SZ – Quick selection guide to chemical protective clothing. New York: John Wiley & Sons, 4^e éd.; 2002.
40. Cuves et réservoirs. Recommandation CNAAM R 276. INRS.

Toluène



édition 2008 (*)

FICHE TOXICOLOGIQUE

FT 74

Toluène



C_7H_8

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS
(N. Barnaud, M.-T. Brandaou, D. Jargot, D. Lafont, C. Schneider)

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS [1, 4, 5]

- Intermédiaire de synthèse pour la fabrication de nombreux produits: benzène et xylènes, phénol, nitrotoluène, diisocyanate de toluylène (TDI), chlorure de benzyle, benzaldéhyde, acide p-toluènesulfonique, vinyltoluène, etc.
- Solvant pour peintures, vernis, encres d'imprimerie, colles, cires, etc.; solvant d'extraction dans l'industrie cosmétique, l'industrie pharmaceutique.

Par ailleurs, le toluène est utilisé, non isolé, en mélange avec le benzène et les xylènes, comme additif de carburants pour en améliorer l'indice d'octane. Il est présent dans certains produits pétroliers.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES [1, 2, 3, 4]

Le toluène est un liquide incolore, mobile, d'odeur aromatique.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,535 g/l à 25 °C), miscible à de nombreux solvants organiques (acétone, oxyde de diéthyle, chloroforme, éthanol...), soluble dans l'acide acétique glacial.

C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines...).

Ses principales caractéristiques physiques sont les suivantes.

Masse molaire	92,14
Point de fusion	-95 °C
Point d'ébullition	110,6 °C
Densité (20°)	0,867
Densité de vapeur (air = 1)	3,14
Pressions de vapeur	3 kPa à 20 °C 3,8 kPa à 25 °C
Point d'éclair (en coupelle fermée)	4 °C
Température d'auto-inflammation (données variables dans la littérature avec: la valeur la plus basse est de 480 °C)	535 °C
Coefficient de partage (octane/hexane); log Pow	2,65
Limites d'exposition dans l'air (% en volume) limite inférieure limite supérieure	1,2 % 7,1 %

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,83 mg/m³.

Numéro CAS
108-88-3

Numéro CE (EINECS)
203-625-9

Numéro Index
601-021-00-3

Synonyme
Méthylbenzène



F+ - Très hautement inflammable



Xn - Nocif

TOLUÈNE

- E11 - Facilement inflammable.
E38 - Irrite et peut brûler.
E40/50 - Nocif : à risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
E63 - Risque possible pendant la grossesse de fœtus malformés pour l'enfant.
E65 - Nocif : peut provoquer une ou plusieurs des perturbations en cas d'ingestion.
E67 - Circulation de vapeurs peut provoquer accoutumance et vertiges.
S36/37 - Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.
S62 - En cas d'ingestion, ne pas faire vomir. Consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.
208-625-9 - Étiquetage C1.

SGH : voir § Réglementation –
Classification et étiquetage.

(*) Mise à jour partielle de l'édition 2004.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES [1, 2, 3]

Le toluène est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation.

Il réagit avec de nombreux composés organiques. Les réactions peuvent être violentes avec des produits tels que l'acide nitrique concentré, le dichlorure de soufre, le trifluorure de brome, des mélanges acide nitrique/acide sulfurique. Le toluène peut former des mélanges explosifs avec le tétrahydrofur.

Il peut réagir violemment avec les oxydants forts (risque d'incendie et d'explosion).

Il ne corrode pas les métaux usuels. Par contre, certains matériaux plastiques subissent des dégradations au contact du toluène : caoutchouc naturel, caoutchouc nitrile, polychloroprène, polyéthylène PVC notamment, mais pas les polymères fluorés.

Réceptacles de stockage

Le stockage du toluène s'effectue généralement dans des réceptacles métalliques.

Le verre est également utilisé pour de petites quantités ; les bombonas seront protégées par une enveloppe plus résistante, convenablement ajustée.

Les emballages en matière plastique (à l'exception des polymères fluorés) sont déconseillés.

VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le toluène (art. R. 231-58 du Code du travail) :

50 ppm soit 192 mg/m³ (8 h)

100 ppm soit 384 mg/m³ (court terme)

Autres VLEP :

PAYS	VLEP		Court terme (15 minutes)	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Union européenne	50	192	100	384
États-Unis (ACGIH)	20	-	-	-
Allemagne (valeurs MAK)	50	190	-	-

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

■ Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif ou d'un autre adsorbant (Anasorb® 747). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au sulfure de carbone seul [21, 22, 23, 27] ou en mélange avec du N,N-diméthylformamide [26] ou du méthanol et du dichlorométhane [25].

■ Prélèvement passif par diffusion sur un badge rempli de charbon actif ou d'un autre adsorbant (Anasorb® 747). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption au

sulfure de carbone seul [24, 28] ou en mélange avec du N,N-diméthylformamide [26].

■ Prélèvement au travers d'un tube à désorption thermique rempli d'adsorbant solide Chromosorb ou Tenax TA. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme après désorption thermique [29].

■ Utilisation d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques Draeger (Toluène 5/6 50/a) Gastec (Toluène 122 et 122L) ou MSA (Tol-5) pouvant couvrir différentes fractions de la gamme [1-1.000 ppm].

INCENDIE – EXPLOSION [1, 2]

Le toluène est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = 4°C). Les vapeurs sont plus denses que l'air. Elles peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales.

Eau n'est pas recommandée ; on pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu important.

Rafraîchir à l'aide d'eau pulvérisée les fûts exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

PATHOLOGIE – TOXICOLOGIE [1]

TOXICOCINÉTIQUE – MÉTABOLISME [3, 6]

Le toluène suit un métabolisme comparable chez l'homme et l'animal. Il est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et respiratoire et, d'un degré moindre, par voie cutanée ; il se distribue dans les tissus riches en lipides, en particulier le cerveau ; il est éliminé tel quel dans l'air expiré et, après transformation, dans l'urine, majoritairement sous forme d'acide hippurique.

Absorption

Chez l'homme et l'animal, l'absorption respiratoire est rapide, le toluène apparaît dans le sang après 10 à 15 minutes d'exposition, avec une forte corrélation pendant et après l'exposition, entre la concentration alvéolaire et la concentration sanguine. L'absorption (environ 50 % de la concentration) est fortement influencée par le taux de ventilation pulmonaire. Chez le rat, les pics sanguin et cérébral sont atteints après 53 et 58 minutes respectivement.

Le toluène est absorbé complètement par le tractus gastro-intestinal de l'homme et du rat avec, chez ce dernier, une vitesse inférieure à l'absorption pulmonaire : le pic sanguin est atteint après 2 heures.

Il est absorbé lentement à travers la peau humaine (1,4 à 23 mg/cm²/h) avec des variations individuelles impor-

tantes. Chez l'animal, le taux de pénétration cutanée est faible pour le toluène liquide et pratiquement inexistant pour la forme vapeur (4,6 µg/cm²/h pour la souris nude exposée à 1 000 ppm). Sur la peau de rat, *in vitro*, la pénétration est de 0,78 µg/cm²/min.

Distribution

Dans le sang, le toluène est réparti entre les globules rouges, où il est fixé à l'hémoglobine, et le sérum avec une partition 1:1 chez l'homme et 1:2 chez le rat.

Le toluène se distribue dans les tissus riches en lipides et fortement vascularisés comme le cerveau, en particulier la matière blanche, la moelle osseuse, la moelle épinière, le foie, le tissu adipeux et les reins. La concentration dans le cerveau semble plus importante que dans le sang; le tissu adipeux joue le rôle de réservoir. Le toluène passe aisément la barrière placentaire du rat, sa concentration dans le fœtus est environ 75 % de celle du sang maternel. Il est sécrété dans le lait maternel chez l'homme et l'animal.

Métabolisme

Le toluène (80 % de la dose absorbée) est oxydé dans le foie par les monoxygénases à cytochrome P450 (CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2, et CYP1A1), en alcool benzyle, benzaldéhyde puis acide benzoïque qui est conjugué avec la glycine, pour former l'acide hippurique (83-94 % des métabolites urinaires), ou avec l'acide glucuronique, pour former le benzylglucuronide (3 à 9 % des métabolites urinaires). Une faible partie (environ 1 %) est oxydée en ortho-, méta- et para-crésol qui sont conjugués avec des sulfates ou l'acide glucuronique (voir figure 1). Les acides S-benzylmercapturique et S-p-toluymercapturique sont des métabolites urinaires mineurs, identifiés chez l'homme.

Le toluène, à partir de 1 000 ppm chez le rat, est inducteur des enzymes hépatiques à cytochrome P450 de son propre métabolisme.

Élimination

Chez l'homme, l'élimination sanguine du toluène suit une courbe triphasique avec des demi-vies d'environ 2 min, 30 min et 3,5 h. L'exposition à de fortes concentrations provoque l'apparition d'une 4^e phase, de demi-vie 20 à 90 h, qui correspondrait à l'élimination du toluène stocké dans les tissus adipeux. Chez le rat, la courbe d'élimination sanguine est biphasique avec des demi-vies de 6 et 90 min. L'élimination du toluène stocké dans les tissus adipeux est beaucoup plus rapide que chez l'homme.

Chez l'homme comme chez l'animal, le toluène est éliminé dans l'air expiré sous forme inchangée (10-20 %) et dans l'urine (80 %) sous forme métabolisée (acide hippurique (60-70 %), benzylglucuronide (10-20 %), acides mercapturiques ou crésols conjugués). Une très faible quantité (0,06 %) du toluène absorbé par inhalation est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

Chez le rat, exposé par inhalation, une petite quantité (< 2 %) de la dose absorbée est éliminée par la bile dans les intestins où elle est réabsorbée; de ce fait, les fèces ne contiennent que des quantités négligeables de toluène ou de ses métabolites.

L'alcool éthylique inhibe la majorité des voies métaboliques du toluène provoquant une diminution de l'excrétion d'acide hippurique et une augmentation de l'élimination de toluène inchangé dans l'air exhalé. Une

coexposition toluène/xylène provoque, par compétition métabolique, une augmentation des concentrations sanguines et cérébrales de toluène.

Surveillance biologique de l'exposition [20]

Le dosage dans les urines de l'acide hippurique ou de l'ortho-crésol et le dosage du toluène sanguin sont proposés pour évaluer l'exposition au toluène. Des valeurs-guides existent pour ces dosages. Voir § Recommandations – II.

D'autres dosages sont également décrits : toluène dans les urines en fin de poste ou dans l'air expiré, acide S-benzylmercapturique dans les urines. Leurs caractéristiques sont indiquées dans la base de données Biotox [20].

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Toxicité aiguë [3, 5 à 7]

Le toluène a une faible toxicité aiguë; sa cible première est le système nerveux central. Il est irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire.

La CL50 chez le rat est de 28,1 mg/l/4 h (7 500 ppm/4 h) ou 4618 ppm/6 h et chez la souris 19,9 à 27,9 mg/l/4 h (5 308-7 440 ppm/4 h) ou 5 320 ppm/7 h; chez le rat, la DL50 orale est de 5 300 à 7 400 mg/kg et la DL50 cutanée, chez le lapin, est de 12 400 mg/kg.

Chez le rat et la souris, les symptômes initiaux (hyperactivité, irritation des membranes muqueuses, avec écoulement nasal et lacrymal, et des voies respiratoires supérieures, avec augmentation de la fréquence respiratoire) sont suivis de narcose, ataxie, altération de la fonction cognitive, perte d'équilibre et modifications neurochimiques; les animaux meurent par arrêt respiratoire suite à une dépression profonde du système nerveux central. À des concentrations supérieures à 2 000 ppm, une forte corrélation a été montrée entre l'intensité de cette dépression et le taux de toluène dans le cerveau.

On note aussi des modifications hématologiques (baisse du nombre de leucocytes et augmentation de l'hématocrite, du taux de glucose et de la résistance des érythrocytes à la lyse chez le rat exposé à 2 500 ppm) et hépatiques (augmentation de poids du foie, augmentation des enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme du toluène chez le rat, la souris et le lapin exposés à 795 ppm).

Le toluène est irritant pour la peau du lapin, de la souris et du cobaye. La sévérité de l'irritation cutanée induite chez le lapin augmente avec le temps jusqu'à 72 h (érythème modéré et œdème léger) sans réversibilité à 7 jours [8a].

Il est légèrement irritant pour l'œil du lapin, rougeur de la conjonctive et chemosis apparaissent dans les 72 h et persistent pendant 24 h; le rinçage après 4 et 30 secondes ne modifie pas l'intensité de l'irritation [8b].

Le toluène est irritant pour le tractus respiratoire à forte concentration: chez la souris, la RD50 est de 12650 à 19875 mg/m³ (3 373 à 5 300 ppm) [10, 11].

Il n'est pas sensibilisant pour le cobaye (test de maximisation).

Subchronique et chronique [3, 5 à 7]

En exposition prolongée ou répétée, le toluène provoque, chez le rat et la souris, une augmentation de poids de nombreux organes, une modification du taux de neurotrans-

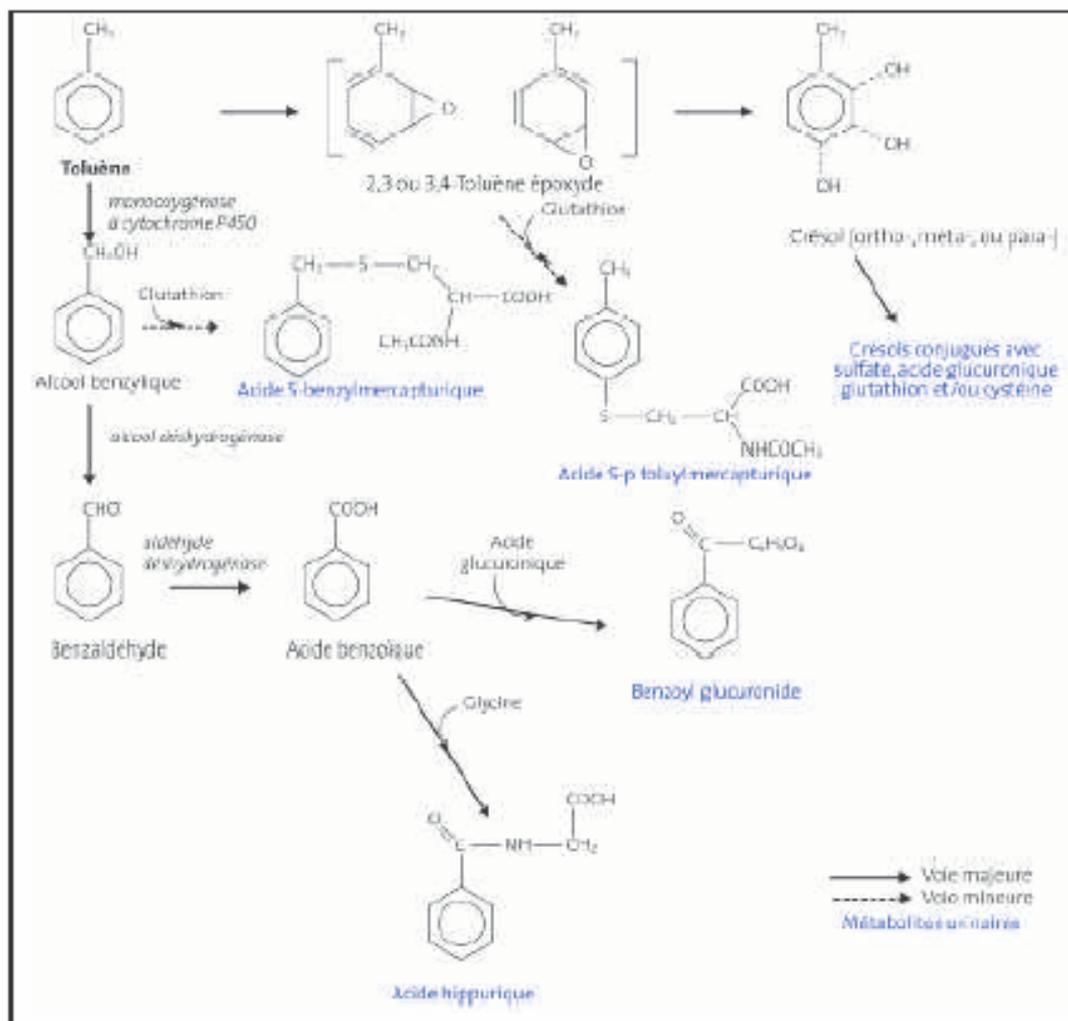


Fig. 1. Métabolisme du toluène chez l'homme et l'animal (d'après [3, 4])

metteurs, une neurotoxicité au niveau de l'hippocampe et du cervelet et une perte auditive.

Chez le rat, une exposition par inhalation de 15 semaines provoque, à partir de 1250 ppm, une augmentation du poids des reins et du foie et, à partir de 2500 ppm, une augmentation du poids corporel, cérébral, cardiaque, pulmonaire et testiculaire, ainsi qu'une dyspnée et une ataxie. Dans le foie, le toluène (1600 ppm, 8 h/j, 6 mois) induit une hypertrophie des zones centrolobulaires avec prolifération, en fonction de la dose, du réticulum endoplasmique dans les hépatocytes. Après une exposition pendant 2 ans, il se produit, à partir de 1500 ppm, une inflammation de la muqueuse nasale avec érosion de l'épithélium olfactif, métaplasie et dégénérescence de l'épithélium respiratoire. La NOAEL (concentration sans effet toxique observé) est 625 ppm pour une exposition de 6,5 h/j, 5 j/sem pendant 15 semaines ou 300 ppm pendant 2 ans.

Par voie orale, le toluène induit, chez le rat et la souris, à des concentrations supérieures à 2500 mg/kg/j, piloérection, larmoiements et salivation excessifs, prostration, hypoactivité, ataxie, augmentation du poids relatif et absolu du

foie, des reins et du cœur. La NOAEL par voie orale, pour le rat et la souris, est 625 mg/kg/j pendant 13 semaines.

Dans le cerveau du rat, il provoque des modifications neurologiques (nécrose neuronale dans l'hippocampe et le cervelet à des concentrations inhalatoires supérieures ou égales à 1500 ppm, ou orales supérieures ou égales à 1250 mg/kg/j) et neurochimiques (modification des taux de noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine dans diverses régions cérébrales à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm).

Le toluène occasionne, chez le rat, par voie inhalatoire, orale ou sous-cutanée, une perte auditive irréversible mise en évidence par une diminution de la réponse au bruit, des modifications électrophysiologiques et des lésions morphologiques des cellules ciliées externes de la cochlée. Les effets morphologiques et fonctionnels sont effectifs après une exposition de 5 j à 1400 ppm et s'intensifient avec le temps [12a].

Mode d'action

Les effets neurologiques, comme la dépression du système nerveux central et la narcose, découlent, au moins

en partie, d'interactions réversibles entre le toluène (lui-même et non ses métabolites) et les composants membranaires (lipides et protéines) des cellules nerveuses cérébrales ; le prétraitement des rats par le phénobarbital augmente le métabolisme du toluène et raccourcit la durée de la narcose. Cette interaction, si elle est répétée, pourrait modifier l'activité de certains enzymes impliqués dans la synthèse et/ou la dégradation des neurotransmetteurs ; le taux de ces derniers à certains endroits du cerveau est responsable des effets neurologiques produits. La perte auditive est, elle aussi, liée à l'action du toluène lui-même : un prétraitement par le phénobarbital prévient cet effet alors qu'une co-exposition avec l'éthanol, qui inhibe le métabolisme du toluène, l'augmente [12b].

Effets génotoxiques [3, 7, 13]

Les tests de génotoxicité effectués avec le toluène donnent des résultats variables in vitro et négatifs in vivo.

In vitro, les résultats sont négatifs pour le test d'Ames sur *S. typhimurium*, pour les tests de réparation de l'ADN dans les bactéries, de conversion génique chez *S. cerevisiae*, ou d'effets génotoxiques chez la drosophile. Dans les cellules en culture, il induit des cassures simple brin de l'ADN (hépatocytes de rat) mais pas de lésion ou de réparation de l'ADN (fibroblastes humains), il augmente le taux de mutation (cellules de lymphome de souris) mais pas le taux de transformation morphologique (embryon de hamster Syrien) ; en absence d'activateur métabolique, il ne provoque pas d'échanges entre chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques (cellules ovariennes de hamster chinois ou lymphocytes humains).

In vivo, le toluène n'induit pas de modification significative dans les tests pour lesquels l'absence de contamination par le benzène a été mesurée (dommage cytogénétique de la moelle osseuse des rongeurs ou lésion de l'ADN dans les cellules sanguines, médullaires ou hépatiques de la souris). De plus, il n'est pas mutagène pour le sperme de souris (mesure d'anomalie induite dans la tête spermatique ou test de létalité dominante).

Administré simultanément au benzène, chez le rat et la souris par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée, il réduit le nombre d'échanges entre chromatides sœurs et la fréquence des micronoyaux induits par ce dernier.

Effets cancérogènes [3, 6, 13 à 15]

Le toluène n'est cancérigène ni chez le rat par inhalation, ni chez la souris par inhalation et par voie cutanée.

Le toluène n'est pas cancérigène chez le rat et la souris exposés par inhalation jusqu'à 1 200 ppm, 6,5 h/j, 5 j/sem, pendant 2 ans. Il provoque des lésions non néoplasiques de la cavité nasale ainsi qu'une néphropathie chez le rat et une hyperplasie de l'épithélium bronchique et des adénomes de l'hypophyse chez la souris. Par voie orale, chez le rat (gavage, 500 mg/kg/j, 4-5 j/sem, 2 ans), il induit une augmentation de néoplasmes lymphoréticulaires. Les résultats par voie cutanée chez la souris sont en général négatifs.

Le toluène est peu ou pas promoteur chez la souris après initiation par le 7,12-diméthylbenzanthracène ; il inhibe la cancérogenèse cutanée chez la souris, après initiation par le benzo[a]pyrène ou le 7,12-diméthylbenzanthracène et promotion par le phorbol-12-myristate-13-acétate.

Effets sur la reproduction [3, 6, 14]

Le toluène n'altère pas la fertilité du rat ou de la souris ; il est toxique pour le développement à des concentrations non toxiques pour les mères mais il n'est pas tératogène in vivo ou dans les tests pratiques in vitro. L'UE Fa classé toxique pour la reproduction, catégorie 3, R 63.

Le toluène donne des résultats négatifs dans trois tests de tératogenèse *in vitro* (attachement cellulaire des cellules tumorales d'ovaire de souris, inhibition de la croissance cellulaire des cellules embryonnaires de mésenchyme palatal, inhibition de la synthèse de protéoglycans dans les cellules murines de bourgeon embryonnaire de membre).

Il n'affecte pas la fertilité de la souris dans un test de létalité dominante, ni celle du rat dans une étude sur 2 générations (jusqu'à 2 000 ppm, 6 h/j, 7 j/sem, 80 jours avant accouplement, 15 jours d'accouplement, du 1^{er} au 20^e jour de gestation et du 5^e au 21^e jour de lactation). Il n'a pas d'effet sur la morphologie spermatique ou la cytologie vaginale du rat (1 250 ppm, 6,5 h/j, 5 j/sem, 15 semaines) ou de ses petits exposés *in utero* (1 200 ppm, 6 h/j, du 7^e jour de gestation au 18^e jour après la naissance [16]). Chez le rat mâle (2 000 ppm), le poids relatif et absolu de l'épididyme est diminué sans modification histologique et le comptage spermatique est réduit de 20 % sans affecter la mobilité. À plus forte concentration (6 000 ppm) le comptage, la mobilité et la qualité spermatique dans l'épididyme sont réduits sans modification de poids des testicules ou de la spermatogénèse testiculaire. Il n'y a pas de modification du taux des hormones après un mois d'exposition à cette concentration [17]. La NOAEL pour la fertilité est de 600 ppm.

Le toluène traverse la barrière placentaire et a été mesuré dans divers tissus fœtaux, avec une distribution qui est fonction de l'âge gestationnel. Administré par inhalation (100 à 2 000 ppm, 6 à 24 h/j), il produit des effets semblables chez le rat et la souris : toxicité pour le développement en absence de toxicité maternelle, baisse du poids fœtal et du poids à la naissance, retard de développement postnatal et neurotoxicité mise en évidence par des effets sur le comportement (augmentation de l'activité spontanée et affaiblissement des fonctions cognitives) mais pas de malformation. Le toluène n'est pas toxique lors de l'exposition par le lait maternel. La NOAEL pour le développement est de 600 ppm (2 250 mg/m³) pour le rat et 400 ppm (1 500 mg/m³) pour la souris [18].

TOXICITÉ SUR L'HOMME [13, 19, 20]

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du toluène est commune à celle des hydrocarbures pétroliers liquides distillant en dessous de 300 °C.

L'ingestion de toluène entraîne :

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées puis vomissements suivis de diarrhées ;
- une dépression du système nerveux central : syndrome ébrié puis troubles de conscience ;
- une pneumopathie d'inhalation dont les premiers signes sont radiologiques : dans les 8 heures suivant l'ingestion, apparaissent des opacités floconneuses avec bronchogramme aérien, le plus souvent localisées aux lobes moyen et inférieur droits ; les signes cliniques

sont plus tardifs : toux, dyspnée, fièvre régressant en 2 ou 3 jours en l'absence de surinfection. Des arrêts respiratoires ont été décrits.

Les connaissances relatives à l'intoxication par voie pulmonaire résultent principalement des observations rapportées après des intoxications aiguës et des études menées chez le volontaire sain.

Les effets essentiels du toluène s'exercent sur le système neurologique central. En principe, ils sont réversibles. Une exposition accidentelle à plus de 10 000 ppm pendant quelques minutes est responsable initialement d'euphorie et d'hallucination, puis de troubles de la conscience et de coma.

Chez des sujets volontaires jeunes, l'inhalation de 100 ppm pendant une période de 8 heures entraîne des troubles modérés à type de fatigue parfois accompagnés de céphalées, de vertiges et d'un endormissement.

Il s'y ajoute à 200 ppm une faiblesse musculaire, des paresthésies et quelques altérations des fonctions cognitives ; à 300 ppm, une insomnie dans la nuit qui succède à l'exposition ; à 400 ppm, une confusion mentale et des troubles de coordination.

À 500 ppm, apparaissent des nausées ; à 600 ppm on observe une sensation de vertiges, une démarche chancelante.

D'après certains auteurs, une exposition à 40 ppm pendant 5 à 6 heures n'entraînerait aucun signe d'intoxication.

L'altération des fonctions psychomotrices dépend de la concentration et de la durée d'exposition. Lors d'une exposition à 100 ppm pendant 20 minutes, le temps de réaction simple n'est pas modifié ; il est augmenté pour une exposition à 300 ppm pendant la même durée et s'élève davantage lors d'une exposition pendant 3 à 7 heures à des concentrations supérieures ou égales à 200 ppm. Ces chiffres résultent d'études sur des groupes d'individus jeunes et en bonne santé. Les signes se majorent en cas d'exercice physique et il n'y a pas d'accoutumance à l'exposition au toluène vis-à-vis d'une intoxication aiguë en cas d'exposition chronique. Les conséquences de ces expositions aiguës au toluène sur l'activité électroencéphalographique sont diversement appréciées selon les études ; quand des altérations existent, elles sont toujours mineures. Des troubles de la mémoire et des changements de la personnalité peuvent être observés.

Une irritation oculaire et des voies aériennes supérieures apparaît pour des expositions à des concentrations de 100 à 400 ppm pendant 6 à 7 heures, accompagnée d'une hypersécrétion lacrymale.

Des modifications cardiovasculaires ont été rapportées après une exposition à 200 ppm pendant 7 heures : diminution de la fréquence cardiaque et de la pression diastolique. Dans certains cas, une augmentation de la fréquence cardiaque et une arythmie peuvent être constatées.

La toxicité hépato-rénale est décrite principalement chez les toxicomanes « sniffeurs » avec acidose métabolique et atteinte tubulaire rénale.

Le toluène est un solvant des lipides cutanés et les projections peuvent entraîner des dermatoses d'irritation. Aucune manifestation d'origine immuno-allergique n'a été signalée.

La projection oculaire de toluène liquide est responsable d'irritation conjonctivale voire d'atteinte cornéenne, réversibles en 48 heures.

Toxicité chronique

La voie respiratoire est la voie usuelle d'intoxication professionnelle. De façon générale, la toxicité à terme est modérée. La morbidité chez les personnes exposées pendant 10 à 20 ans à des concentrations de l'ordre de 20 à 200 ppm n'est pas corrélée à l'exposition. Le toluène n'entraîne en général pas d'effet spécifique qui le distingue des autres solvants.

Le syndrome psycho-organique est l'effet toxique chronique majeur du toluène ; les stades les plus avancés sont irréversibles. Il associe des troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles sans troubles objectifs ni altération de l'électroencéphalogramme. Il a été décrit lors de l'exposition au toluène associé à d'autres solvants ; il l'a été également chez des typographes et des imprimeurs essentiellement exposés au toluène (300 à 450 ppm) pendant de nombreuses années : la fréquence serait alors de 20 à 40 %. Cependant, ces troubles ont été aussi rapportés pour des expositions plus faibles (100 à 200 ppm). Leur incidence augmente avec le niveau d'exposition, mais il n'existe pas d'évaluation statistique permettant d'établir une relation dose-réponse ; de même, la concentration sans effet n'a pas été déterminée.

Des auteurs ont rapporté une perte de l'audition favorisée par exposition conjointe au bruit.

Il n'existe pas d'étude épidémiologique établissant une neurotoxicité périphérique du toluène employé seul. Les polyneuropathies décrites semblent être en rapport avec l'utilisation concomitante de n-hexane.

Les dépressions médullaires et leucémies rapportées lors d'expositions au toluène avant 1970 étaient dues en réalité à la présence de benzène à titre d'impureté. Depuis, de nombreuses études ont démontré que le toluène n'était pas responsable de ces effets. Les seules anomalies hématologiques observées ont été des modifications morphologiques leucocytaires de signification inconnue et des variations des concentrations d'enzymes leucocytaires et lymphocytaires pour des expositions professionnelles supérieures à 50 ppm.

La fréquence accrue d'hépatomégalies, constatée dans une étude chez des travailleurs exposés au toluène, n'a pas été confirmée par les travaux ultérieurs. Par ailleurs, certains auteurs rapportent une augmentation de fréquence des élévations des transaminases et des γ -GT parmi des groupes de sujets travaillant dans l'industrie du caoutchouc et dans l'imprimerie ; cependant, la responsabilité unique du toluène est discutable en raison de l'exposition concomitante à divers produits chimiques. Par contre, d'autres études récentes portant sur la surveillance de groupes de salariés exposés au toluène seul (parfois comparés à des sujets non exposés) n'ont pas montré d'élévation anormale des transaminases et des γ -GT, même lorsqu'il existait des troubles cliniques attribuables à l'exposition au toluène. Une autre étude prenant en compte les autres facteurs de risque hépatique ne montre pas d'action hépatotoxique du toluène, il n'augmente pas l'hépatotoxicité de l'éthanol.

Une atteinte tubulaire peut être constatée avec une acidose.

Le toluène est responsable de dermatoses d'irritation par action dégraissante et desséchante sur la peau en contact. Il n'entraîne pas de sensibilisation immuno-allergique.

Effets mutagènes

Les tests de mutagénicité réalisés sur des travailleurs exposés sont généralement négatifs. Plusieurs études ne montrent pas de différence significative de la fréquence des échanges de chromatides sœurs ou des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants entre les travailleurs exposés et des sujets non exposés. Seules deux études révèlent une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs et des cassures chromosomiques chez des sujets exposés au toluène depuis plusieurs années à des concentrations de l'ordre de 200 à 300 ppm. Il semblerait que les effets synergiques du tabagisme n'aient pas été pris en considération dans l'interprétation des résultats.

Effets cancérogènes

Les preuves de cancérogénicité chez l'homme sont insuffisantes. Le toluène a été classé dans le groupe 3 par le CIRC [13].

Effets sur la reproduction

Le toluène a été classé comme produit pouvant avoir un risque possible sur la fonction de reproduction. Des anomalies de taux hormonaux sont constatées mais des biais méthodologiques existent et toutes les études ne concluent pas de façon identique. Il n'y a pas d'études adéquates sur une baisse significative du taux de spermatozoïdes.

Dans une étude, le toluène entraînerait par contre un risque de fausse couche tardive pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 ppm en cas d'exposition précoce au cours de la grossesse. Une co-exposition à d'autres solvants n'est cependant pas exclue.

En cas d'exposition chronique maternelle, il peut être constaté un retard de croissance intra-utérine. Un syndrome ressemblant à celui décrit dans le cas de l'alcoolisme fœtal avec présence de malformations (oreilles, cœur, face, reins et membres) plus ou moins marquées, un retard de croissance et des troubles neuro-comportementaux (déficit de l'attention, hyperactivité, acquisition retardée de la parole) est également observé, chez des enfants de mères toxicomanes. Des anomalies rénales spontanément résolutive sont également notées dans le même contexte.

RÈGLEMENTATION

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

HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

1. Règles générales de prévention des risques chimiques

- Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail.
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

2. Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

3. Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 232-12 à R. 232-12-22 du Code du travail.
- Articles R. 232-12-23 à R. 232-12-29 du Code du travail.
- Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux appareils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.

4. Valeurs limites d'exposition professionnelle

- Article R. 231-58 du Code du travail : décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007 fixant des VLEP contraignantes (JO du 28 octobre 2007).
- Directive 2006/15/CE de la Commission du 7 février 2006 (JOCE du 9 février 2006).

5. Maladies de caractère professionnel

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

6. Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 4bis et B4.

7. Surveillance médicale renforcée

- Arrêté du 11 juillet 1977 (JO du 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale et circulaire du 29 avril 1980 (non parue au JO).

8. Classification et étiquetage

a) du toluène *pur* :

- Arrêté du 4 août 2005 (JO du 11 août 2005) modifiant l'arrêté du 20 avril 1994, qui prévoit la classification suivante :

Facilement inflammable, R 11
Toxique pour la reproduction cat. 3, R 63
Nocif, R 48/20 – R 65
Irritant, R 38
R 67

Note : Dans la 30^e ATP de la directive 67/548/CEE, votée le 16 février 2007, en cours de publication au JOCE, le conseil de prudence S 46 a été supprimé. Cette modification est prise en compte sur l'étiquette présentée dans ce document.

SGH : le règlement européen qui introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage, le SGH ou GHS, devrait être adopté en 2008. Les classifications et étiquetages du toluène harmonisés selon les deux systèmes (directive 67/548/CE et règlement) figureront dans l'annexe VI du règlement.

- b) des *préparations* contenant du toluène :
– Arrêté du 9 novembre 2004 modifié (JO du 18 novembre 2004).

9. Entreprises extérieures

- Arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant en application de l'article R. 237-8 du Code du travail la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

PROTECTION DE LA POPULATION

- Article L. 5132-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
• étiquetage (cf. 8).
– **Limitation d'emploi** : décret n° 2007-33 du 8 janvier 2007 : interdiction de mise sur le marché, à destination de la vente au public, des adhésifs et des peintures par pulvérisation renfermant 0,1 % ou plus de toluène (% en masse).

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, imprimerie des Journaux officiels, brochure n° 1001 :

- n° 1430, liquides inflammables (définition).
- n° 1431, liquides inflammables (fabrication industrielle).
- n° 1432, liquides inflammables (stockage en réservoirs manufacturés).
- n° 1433, liquides inflammables (installations de mélange ou d'emploi).
- n° 1434, liquides inflammables (installations de remplissage ou de distribution).

TRANSPORT

Se reporter éventuellement aux règlements suivants.

1. Transport terrestre national et international (route, chemin de fer, voie de navigation intérieure)

- ADR, RID, ADN : Toluène
n° ONU : 1294
Classe : 3
Groupe d'emballage : II

2. Transport par air

- IATA

3. Transport par mer

- IMDG

RECOMMANDATIONS

I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Stockage

- Stocker le toluène dans des locaux spéciaux, frais et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de

toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants.

Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au-dehors.

- Interdire de fumer.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Mettre le matériel notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le toluène. En outre :

- Instruire le personnel des dangers présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail. Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en toluène.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants imperméables [par exemple en polyalcool vinylique (PVAL), en Viton® ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, le polychloroprène sont à éviter [31]] et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du toluène sans prendre les précautions d'usage [32].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le toluène.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple).

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

■ À l'embauchage et aux examens périodiques, l'examen clinique comportera entre autres, un examen cutanéomuqueux et une recherche de signes évoquant un syndrome psycho-organique débutant. Pour cela des examens adaptés peuvent être pratiqués (tests psychotechniques, potentiels évoqués).

On avertira les femmes désirant procréer du risque éventuel. Les femmes enceintes doivent être protégées du risque d'exposition au toluène [30].

Surveillance biologique de l'exposition [20]

Le dosage de l'o-crésol urinaire en fin de poste est le reflet de l'exposition du jour même. Plus spécifique que le dosage de l'acide hippurique, il présente une bonne sensibilité aux environs de 50 ppm et permet de confirmer l'exposition en cas de doute. La valeur-guide de l'ACGIH (BEI) est de 0,5 mg/l en fin de poste.

Le dosage du toluène sanguin, prélèvement réalisé immédiatement en fin de poste, est spécifique de l'exposition au toluène. La valeur-guide française (VGF) est de 1 mg/l en fin de poste (même valeur pour le BAT allemand); l'ACGIH propose un BEI de 0,05 mg/l avant le dernier poste de la semaine.

Le dosage de l'acide hippurique urinaire (urines recueillies les 4 dernières heures du poste de travail) peut être utile pour apprécier l'exposition du jour même et de la veille. Cet indicateur n'est pas suffisamment sensible pour des expositions inférieures à la VME. La VGF est de 2,5 g/g créatinine; elle n'a pas été modifiée depuis 1997 alors que la VME était de 100 ppm (50 ppm en 2007); le BEI de l'ACGIH de 1,6 g/g créatinine a été établi lorsque la TLV-TWA était de 50 ppm (20 ppm en 2007). Cet indicateur n'est pas fiable à l'échelle de l'individu (faible spécificité, variations individuelles du métabolisme).

Conduite à tenir en cas d'exposition aiguë

■ Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.

■ En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver la peau à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera.

■ En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau, les paupières bien écartées, pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.

■ En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires.

■ En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements et ne pas faire ingérer de lait ou de matières grasses; on pourra faire absorber du charbon médical activé si le sujet est parfaitement conscient.

■ Dans les deux derniers cas, si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée; même si l'état initial est satisfaisant, transférer, si nécessaire par ambulance médicalisée, en milieu hospitalier où pourra être effectuée une radiographie du thorax. Une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépatorénales, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs, peuvent s'avérer nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Union Risk Assessment Report. Vol. 30 2003. Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it/>.
2. Kirk-othmer - Encyclopaedia of chemical technology vol. 24. New York: John Wiley & Sons; 1997: 350-389.
3. ATSDR Toxicological Profile for Toluene. Consultable sur le site <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.html>.
4. Chemical summary for toluene prepared by Office of Pollution Prevention and Toxics. US: Environmental Protection Agency (EPA); 1994. Consultable sur le site <http://www.epa.gov/opptintr/chemfact>.
5. NIOSH criteria documents. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to toluene. DHHS (NIOSH), Publication n° 73-11023; 1973. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/73-11023.html>.
6. Toxicity summary for toluene. Toxicity profiles, Risk Assessment Information System; 1994. Consultable sur le site http://tkk.isdohi.gov/tox/rap_toop.shtml.
7. IRIS summary for toluene. EPA; 2001. Consultable sur le site <http://www.epa.gov/iris/subst/0018.htm>.
8. Guillet J-P et al. - a- Evaluation of the cutaneous-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 1982; 20: 563-572.
b- Evaluation of the ocular-irritation potential of 56 compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 1982; 20: 573-582.
9. Sugai S, Murata K, Kitagaki T, Tomita I - Studies on eye irritation caused by chemicals in rabbits. - 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *Journal of Toxicological Sciences*, 1990; 15: 245-262.
10. De Ceauriz JC, Micilino JC, Bonnet P, Guenier JP - Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicology Letters*, 1981; 9: 137-143.
11. Nielsen GD, Alarie Y - Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1982; 65: 459-477.
12. Campo P et al. - a- Toluene-induced hearing loss: A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology*, 1997; 19: 129-40.
b- Combined effects of simultaneous exposure to toluene and ethanol on auditory function in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 1998; 20: 321-332.
13. Toluene. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1999; 71 (2): 829-864.
14. Toluene. In: Environmental Health Criteria 52. Geneva; World Health Organization (WHO); 1985: 146 p.

BIBLIOGRAPHIE

15. Toxicology and carcinogenesis studies of toluene [Cas n° 108-88-3] in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). *Toxicity Review TR-371* NTP; 1990. Consultable sur le site <http://ntp-sewet.niehs.nih.gov/html/docs/TF-studies/tr371.html>.
16. Dalgaard M et al. – Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archives of Toxicology*; 2001; 75 (2): 103-109.
17. Ono A et al. – Toluene Inhalation Induce epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology*; 1999, 139 (3): 199-205.
18. Wilkins-Haug L – Teratogen update: toluene. *Teratology*; 1997; 55: 145-151.
19. Lauwerys RR – Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles. 4^e éd. Paris : Masson; 1999.
20. Base de données BIOTOX. INRS. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr/biotox>.
21. Norme NF X43-267. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Paris: AFNOR; juillet 2004.
22. Base de données Métropol. Métrologie des polluants. Fiche 012 (Hydrocarbures aromatiques). 2004. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
23. Base de données Métropol. Métrologie des polluants. Fiche 055 (Mélange de vapeurs d'hydrocarbures en C6 à C12). 2004. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
24. Base de données Métropol. Métrologie des polluants. Fiche C (Prélèvement passif sur badge Cabte®). 2001. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
25. BIA 7732- Kohlenwasserstoffe, aromatisch. BIA-Arbeitsmappe. Messung von Gefahrstoffen, Erich Schmidt Verlag; 2005.
26. OSHA Sampling and analytical methods. Méthode 111, Toluène, avril 1998. Consultable sur le site <http://www.osha-slc.gov/sls/slc/methods>.
27. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd. Cincinnati, Ohio; 2003. Méthode 1501- Hydrocarbons, Aromatic. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/nmam>.
28. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd. Méthode 4000- Toluene (diffusive sampler). Cincinnati, Ohio; 1994. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/nmam>.
29. Base de données Métropol. Métrologie des polluants. Fiche 101 (Benzène, Toluène, Xylène sur tubes à désorption thermique) 2007. À paraître sur le site <http://www.inrs.fr>.
30. Toluène. DEMETER. Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction. céderon 29. Paris: INRS; 2006.
31. Forsberg K, Marsdorf SZ – Guide: selection guide to chemical protective clothing. New York: John Wiley & sons, 4^e éd.; 2002.
32. Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMR 276. INRS.

Formaldéhyde



édition 2008 (*)

FICHE TOXICOLOGIQUE

FT 7

Aldéhyde formique et solutions aqueuses

Fiche établie par les services techniques et médicaux de l'INRS
(N. Bonnard, M. Falcy, E. Pasquier, J.-C. Protots)

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS [1 a 3, 5]

- Intermédiaire de synthèse (utilisation principale):
 - résines urée-formol, phénol-formol, mélamine-formol, polyacétals pour l'industrie du bois (fabrication de panneaux de contre plaqués, d'agglomérés, de stratifiés...), l'industrie du papier, les matériaux d'isolation, l'industrie des matières plastiques, l'industrie textile, colles, peintures...
 - nombreux produits chimiques: agents chélatants (acide éthylènediaminetétraacétique/EDTA, acide nitrilotriacétique/NTA...) polyols (1,4-butanediol, pentaérythritol...), hexaméthylènetétramine, méthylènedianiline (MDA), isocyanates (MDI), produits acétyléniques...
 - engrais...

- Agent désinfectant, biocide (fongicide, bactéricide, insecticide): applications nombreuses et diverses, par exemple produits d'entretien ménagers et industriels, industrie agroalimentaire (agent de conservation pour aliments et ensilages, désinfection), industrie des cosmétiques, industrie pharmaceutique, médecine humaine et animale (désinfectant, emballage, désinfection des locaux, ustensiles et vêtements...), etc.

Il est également utilisé comme agent de coagulation et de conservation du latex, durcisseur de films dans l'industrie photographique, inhibiteur de corrosion dans l'industrie mécanique et métallurgique, agent réducteur pour la récupération des métaux précieux, dans les laboratoires, en histologie pour la fixation des tissus...

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES [1 a 7]

À la température ordinaire, l'aldéhyde formique est un gaz incolore, d'odeur piquante et suffocante. Il est très soluble dans l'eau et dans les solvants polaires tels que l'éthanol, l'acétone et l'oxyde de diéthyle.

Ses principales caractéristiques physiques sont les suivantes.

Masse molaire	30,03
Point de fusion	-92 °C; -118 °C
Point d'ébullition	-20 à -19 °C
Densité	0,816 g/cm ³ à -20 °C
Densité de vapeur (air = 1)	1,04-1,06
Tensions de vapeur	517-519 kPa à 25 °C
Température d'auto-inflammation	424 °C



Numéro CAS
50-00-0

Numéro CE (EINECS)
200-001-8

Numéro Index
605-001-5

Synonymes
Formaldéhyde, Formol
Méthanal, Oxométhane
Formaline (pour les solutions aqueuses)



T-Toxique

FORMALDÉHYDE... (>= 25%)

R 23/24/25 – Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

R 34 – Provoque des brûlures.

R 40 – Effet cancérogène suspecté – preuves insuffisantes.

R 43 – Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

S 26 – En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.

S 36/37/39 – Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux/du visage.

S 45 – En cas d'accident ou de malaise consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).

S 51 – Utiliser seulement dans des zones bien ventilées.

200-001-8 Étiquetage CE.

SGH : voir § Réglementation – Classification et étiquetage.

(*) (Mars 2) pour partielle de l'édit on 2006.

Limites d'inflammabilité (% en volume dans l'air) :	
limite inférieure	7%
limite supérieure	73%
Coefficient de partage log Po/w	0,35 à 25 °C

À 25°, 1 ppm = 1,23 mg/m³.

L'aldéhyde formique n'est pas commercialisé sous forme gazeuse. Il est généralement livré en solutions aqueuses à des concentrations de 30% à 55% en poids. Mais il est également disponible sous ses formes polymérisées : le paraformaldéhyde (polymère) ou le trioxane (trimère).

Les solutions aqueuses commerciales renferment généralement de 0,5 à 15% de méthanol comme inhibiteur de polymérisation. Leur point d'éclair varie selon leur composition : 83 °C pour une solution aqueuse à 37% en poids d'aldéhyde formique sans méthanol, 50 °C si elle renferme 15% de méthanol.

Le paraformaldéhyde (CAS n° 30525-89-4) se présente sous forme de poudre ou cristaux blancs ; il est peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau chaude libérant des vapeurs d'aldéhyde formique, insoluble dans l'éthanol et l'oxyde de diéthyle. Il renferme l'équivalent de 90 à 93% d'aldéhyde formique et jusqu'à 10% d'eau.

Le trioxane (CAS n° 123-63-7) est un solide cristallin (pureté ≥ 99,5%), d'odeur de chloroforme, très soluble dans l'eau, les alcools, les cétones, l'oxyde de diéthyle, les hydrocarbures aromatiques et les hydrocarbures chlorés. En milieu non aqueux, il libère très rapidement le monomère aldéhyde formique.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES [1, 4, 6]

L'aldéhyde formique est un composé très réactif et très hygroscopique. Il se polymérise facilement en particulier à froid ou en présence de traces d'impuretés polaires (acides, alcalins) ou d'eau (le gaz pur et sec est relativement stable à 80-100 °C).

Dans l'eau, à température ambiante, l'aldéhyde formique est présent sous forme d'hydrate et de poly(oxyéthylène)glycols, oligomères qui troublent les solutions aqueuses. Le méthanol et certains stabilisants, tels que des dérivés de la cellulose, permettent de ralentir ou d'inhiber la polymérisation.

L'aldéhyde formique s'oxyde lentement dans l'air avec formation d'acide formique ; l'oxydation complète donne du dioxyde de carbone et de l'eau.

En absence de catalyseur, l'aldéhyde formique ne se décompose sensiblement qu'au-dessus de 300 °C ; il se forme principalement du monoxyde de carbone et de l'hydrogène. Des métaux tels que platine, cuivre, chrome, aluminium catalysent la formation de méthanol, formiate de méthyle, acide formique, dioxyde de carbone et méthane.

Il réagit vigoureusement avec les oxydants forts, les acides et les bases. La réaction de condensation du phénol avec l'aldéhyde formique peut être violente voire explosive. Dans certaines conditions de température et d'humidité, l'action de l'aldéhyde formique sur le chlorure d'hydrogène peut engendrer de l'oxyde de bis(chlorométhyle), cancérigène puissant. L'aldéhyde formique en solution diluée peut réagir avec l'hydroxyde de sodium en libérant de l'hydrogène.

Les solutions d'aldéhyde formique sont légèrement corrosives vis-à-vis de la plupart des métaux.

Récipients de stockage

Le stockage peut s'effectuer dans des récipients en acier inoxydable, matériaux galvanisés, polyéthylène.

VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Des valeurs limites indicatives de moyenne d'exposition pondérée (8 h/jour ; 40 h/semaine) et des valeurs limites indicatives d'exposition à court terme (15 min au maximum) dans l'air des locaux de travail ont été établies pour le formaldéhyde.

- France :
0,5 ppm (VME) ; 1 ppm (VLE)
- États-Unis (ACGIH) :
0,3 ppm (TLV-STEL-C)
- Allemagne (Valeurs MAK) :
0,3 ppm soit 0,37 mg/m³.

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

- Appareils à réponse instantanée :
– DRAEGER : Tubes 0,002 ; 0,2/a ; 2/a
– MSA : Tube 20305077
– GASTEC : Tubes 91 ; 91M ; 91L ; 91LL
- Prélèvement par pompage de l'atmosphère sur support imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine. Désorption de l'hydrazone formée par l'acétonitrile ; dosage par HPLC, détection UV [30 à 32].
- Prélèvement passif par badge [33, 34].

INCENDIE – EXPLOSION

L'aldéhyde formique est un gaz très inflammable qui peut former des mélanges explosifs avec l'air.

Ses solutions aqueuses, stabilisées au méthanol, peuvent s'enflammer (le point d'éclair d'une solution aqueuse à 37% de formaldéhyde, stabilisée par 15% de méthanol est d'environ 50 °C) et leurs vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

Les agents d'extinction préconisés sont l'eau pulvérisée, le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales.

Refroidir les récipients ayant été exposés au feu à l'aide d'eau pulvérisée.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons spéciales.

PATHOLOGIE – TOXICOLOGIE

TOXICOCINÉTIQUE – MÉTABOLISME [3, 8 à 11]

Par inhalation, l'aldéhyde formique est facilement absorbé dans les voies aériennes supérieures. Il est rapidement métabolisé en formiate et dioxyde de carbone et peut être incorporé dans le métabolisme normal. Au site de contact, il peut également réagir avec les protéines et l'ADN et former des ponts. À des doses modérées, il ne semble pas atteindre la circulation systémique.

L'aldéhyde formique est une substance endogène naturellement présente chez l'homme à une concentration sanguine d'environ 2,7 mg/l.

Il est rapidement absorbé par voie respiratoire, digestive et plus faiblement par voie percutanée (319 µg/cm²/h in vitro après application d'une solution à 37% sur de la peau humaine). Plus de 90% de la dose inhalée sont retenus dans les voies nasales chez le rat. Chez le singe, l'absorption se produit principalement dans les voies aériennes supérieures mais également dans la trachée et les bronches principales.

Chez le rat, la distribution de la radioactivité après inhalation d'aldéhyde formique marqué (15 ppm, 6 h) se fait principalement dans l'œsophage, les reins, le foie, les intestins et les poumons.

En fait, ce n'est pas l'aldéhyde formique lui-même qui est distribué, mais ses métabolites ou les produits de sa réaction avec diverses substances nucléophiles. En effet, dès les muqueuses respiratoires, il est rapidement oxydé en formiate et en dioxyde de carbone par divers systèmes enzymatiques largement distribués et nécessitant notamment la présence de glutathion. Le formiate est alors également incorporé dans les biosynthèses métaboliques.

Par ailleurs, en raison de sa forte réactivité, l'aldéhyde formique peut se lier de manière covalente avec les substances nucléophiles présentes au niveau des revêtements superficiels (mucus, protéines et acides nucléiques des épithéliums...) et former des adduits et des ponts ADN-protéines.

Après injection intraveineuse chez le rat, la demi-vie plasmatique de l'aldéhyde inchangé est donc très brève (environ 1 min 30).

Après inhalation de doses faibles ou modérées, une quantité d'aldéhyde formique négligeable est donc attendue en systémique [11] et aucune augmentation de la concentration sanguine normale n'a effectivement été montrée chez le rat (15 ppm pendant 2 h), le singe (6 ppm, 6 h/jour, 5 j/semaine pendant 4 semaines) et l'homme (1,9 ppm pendant 40 min). Néanmoins, les lésions caustiques au site de contact peuvent favoriser le passage systémique.

Élimination de l'aldéhyde formique se fait principalement par expiration sous forme de CO₂ (40%) et par excrétion urinaire de formiate (17%) chez le rat après inhalation. Une grande partie (35-39%) reste dans les tissus en raison de son incorporation dans le cycle du carbone.

Surveillance biologique de l'exposition [36]

Le dosage sanguin du formaldéhyde juste avant la fin du poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique. La demi-vie plasmatique du formaldéhyde étant

très courte, aucune corrélation avec les concentrations atmosphériques n'a pu être mise en évidence.

Les dosages urinaires d'acide formique, prélèvements effectués en fin de journée de travail, sont proposés pour la surveillance des salariés exposés à de fortes concentrations de formaldéhyde. Ce dosage n'est pas spécifique : métabolisme des acides aminés endogènes, exposition à du méthanol, à l'acétone, à certains médicaments, aliments et tabac. Il existe de larges variations individuelles de l'élimination des formates. La corrélation entre ce paramètre et les concentrations atmosphériques serait médiocre. Les dosages urinaires et sanguins sont donc d'un intérêt limité pour la surveillance de l'exposition professionnelle car ces indicateurs sont peu sensibles. Ces dosages sont surtout utilisés lors d'intoxications aiguës.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Toxicité aiguë [3, 8, 10]

L'aldéhyde formique est toxique par inhalation, ingestion et contact cutané, les symptômes étant principalement liés à ses propriétés irritantes : il est modérément irritant pour la peau mais sévèrement irritant pour les yeux. Les vapeurs induisent une irritation des voies respiratoires et des muqueuses oculaires. C'est également un sensibilisant cutané.

La CL50 par inhalation chez le rat est de 480 ppm pour une exposition de 4 h et de 815 ppm pour une exposition de 30 min.

Les études expérimentales confirment l'action irritante observée chez l'homme. Une diminution de la motilité ciliaire, responsable d'une chute de la clairance du mucus, a été observée dès 1 ppm sur des préparations de trachée de rat. Histologiquement, des lésions ciliaires et cellulaires au niveau de l'épithélium respiratoire ont été observées chez des rats exposés à 3 ppm pendant 3 jours (6 h/j). Des lésions similaires sont retrouvées chez le singe Rhésus à partir de 6 ppm pendant 5 jours (6 h/j).

La DL50 par voie percutanée est de 270 mg/kg chez le lapin. L'aldéhyde formique, lorsqu'il est appliqué à raison de 50 mg pendant 24 heures sur la peau du lapin, entraîne une irritation cutanée modérée. Il est caustique pour les muqueuses oculaires, même à faible dose (750 µg) [12]. De nombreux tests sur différents modèles (essai de stimulation des ganglions lymphatiques sur souris, essais de Buehler et de maximisation sur cobayes) indiquent que l'aldéhyde formique est un sensibilisant cutané chez l'animal qui induit une réponse modérée à forte à des concentrations non irritantes [13].

Les DL50 par voie orale sont de 800 mg/kg chez le rat et de 260 mg/kg chez le cobaye. L'aldéhyde formique est fortement irritant pour les muqueuses digestives. Des lésions parenchymateuses ont été notées en cas d'intoxication aiguë massive ; il s'agissait de foyers de cytolysse hépatique et d'un œdème rénal.

Toxicité chronique [3, 8 à 10, 14]

Par inhalation, l'aldéhyde formique induit des lésions des muqueuses nasales à des concentrations supérieures à 1 ppm chez le rat. Leur localisation dépend de la concentration au site de contact et elles s'étendent plus profondément chez le singe. Aucun effet systémique n'est observé quelles que soient la voie d'administration ou l'espèce testées.

Les effets de l'exposition répétée à des vapeurs ou des aérosols d'aldéhyde formique ont été étudiés chez plusieurs espèces animales. Le rat semble être l'espèce la plus sensible aux effets du toxique sur les voies respiratoires, probablement car il est moins apte à protéger ses voies respiratoires en réduisant son débit ventilatoire en réponse aux effets irritants.

Des altérations fonctionnelles et des lésions locales ont été décelées chez le rat après des expositions répétées à des concentrations supérieures ou égales à 2 ppm : diminution de la clairance mucoiliaire nasale, dysplasie et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire, hyperplasie des cellules caliciformes et rhinite purulente ou séropurulente. Lorsque les concentrations sont plus élevées, les lésions sont plus sévères et s'étendent dans les fosses nasales mais la sévérité ne semble pas dépendre de la dose totale administrée. Aucune anomalie n'a été observée pour des concentrations inférieures à 1 ppm.

La localisation des lésions correspond principalement aux zones exposées aux plus fortes doses d'aldéhyde formique. Elles se concentrent dans la partie antérieure des fosses nasales chez le rat. Chez le singe (6 ppm pendant 1 à 6 semaines), elles sont plus postérieures (cornet moyen) et des lésions minimales sont également observées dans la trachée et les bronches principales. Comme chez le rat, la NOAEL chez le singe est de 1 ppm.

L'administration orale d'aldéhyde formique à des chiens (50, 75 ou 100 mg/kg/j) et à des rats (50, 100 ou 150 mg/kg/j) pendant 90 jours ne produit qu'un ralentissement de la prise de poids chez les animaux des deux espèces recevant les plus fortes doses. Aucune lésion organique n'est observée. Administré dans l'eau de boisson pendant 2 ans, il induit une diminution marquée de la consommation hydrique et des lésions des voies digestives à partir de 50 mg/kg/j chez le rat.

L'application cutanée répétée d'aldéhyde formique est responsable d'une irritation dont la gravité dépend de la concentration de la solution utilisée et aucune toxicité systémique n'est observée.

Effets génotoxiques [3, 8 à 10, 14, 16]

À des doses irritantes, l'aldéhyde formique induit un faible effet génotoxique limité au site de contact. Cet effet semble lié à sa capacité à former des ponts ADN-protéines.

La plupart des tests de mutagenèse réalisés in vitro sont positifs, quel que soit le matériel utilisé (virus, bactéries, levures, cellules de mammifères), et reflètent une capacité à endommager l'ADN. Le pouvoir mutagène de l'aldéhyde formique est diminué par l'adjonction aux préparations d'un système métabolisant, ce qui indique que c'est probablement le produit qui est génotoxique.

L'aldéhyde formique, très réactif, peut former des ponts ADN-protéines qui peuvent provoquer un blocage de la réplication de l'ADN et être à l'origine des lésions observées sur l'ADN.

In vivo, l'aldéhyde formique induit à des doses irritantes un faible effet génotoxique au site de contact par ingestion et par inhalation. La présence de ponts ADN-protéines a également été observée au site de contact par inhalation mais l'absence d'accumulation suggère l'existence d'un mécanisme d'élimination rapide de ses liaisons.

En revanche, aucune étude fiable ne montre un effet génotoxique ou des liaisons covalentes de l'aldéhyde for-

mique avec l'ADN à distance du point de contact chez les mammifères.

Effets cancérogènes [3, 8 à 10, 14]

Par inhalation, l'aldéhyde formique est un cancérogène local avec un effet seuil : il induit des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales chez le rat et l'apparition des tumeurs semble liée à la prolifération cellulaire en réponse aux effets irritants chroniques.

Par inhalation, l'aldéhyde formique induit des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales chez le rat à partir de 5,6 ppm, 6 h/j et 5 j/sem., pendant 24 mois. Aucune tumeur n'est observée à des concentrations inférieures ou égales à 2 ppm mais l'incidence des tumeurs augmente rapidement au-delà de 5,6 ppm. La fréquence de ces tumeurs est également augmentée chez les souris exposées à 14,3 ppm mais de façon statistiquement non significative. L'exposition à 10 ppm d'aldéhyde formique, 5 h/j, 5 j/sem., pendant toute la vie, n'induit pas de tumeur de l'arbre respiratoire chez le hamster.

Cette différence de sensibilité inter-espèces est similaire à celle observée pour les effets d'irritation des voies respiratoires et la localisation des tumeurs correspond également aux zones lésées. Les tumeurs apparaissent en présence de signes d'irritation chronique qui sont observés dès 2 ppm et des études récentes montrent que l'induction des tumeurs est vraisemblablement liée au phénomène de prolifération cellulaire en réponse à l'irritation [17, 18]. Le faible pouvoir génotoxique de l'aldéhyde formique, qui ne s'exprime pas à faible dose car les mécanismes de protection cellulaire sont alors capables de réparer les lésions induites, est amplifié à forte dose par la prolifération cellulaire réactionnelle et peut expliquer la relation dose-réponse particulière qui est observée.

Le pouvoir cancérogène de l'aldéhyde formique administré par d'autres voies (orale, sous-cutanée) a fait l'objet de plusieurs études. Leurs résultats sont discordants. Toutes ces études souffrent de biais méthodologiques qui en empêchent l'interprétation.

Effets sur la reproduction [3, 8 à 10, 14]

Les études disponibles ne montrent pas d'effet spécifique de l'aldéhyde formique sur la reproduction.

Les effets de l'aldéhyde formique sur la reproduction ont été étudiés chez le chien, le hamster et le rat. Le produit était administré par voies respiratoire (2 à 39 ppm), orale (5 à 375 ppm dans l'eau de boisson; 74 à 185 mg/kg par gavage) ou percutanée (application de 185 mg), pendant des périodes variables avant et/ou pendant l'accouplement et la gestation.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Aux doses étudiées, l'aldéhyde formique ne modifie pas la fertilité des animaux des 2 sexes. Des effets fœtotoxiques apparaissent aux plus fortes doses (supérieures à 10 ppm par inhalation; 185 mg/kg par jour par voie orale) mais peuvent être dus à la toxicité maternelle [15] ou à la taille importante des portées. Deux études signalent une prolongation de la gestation dans les groupes traités par l'aldéhyde formique.

Des études par voie intrapéritonéale ont montré l'induction d'anomalies du sperme chez le rat et la souris vraisemblablement dues aux propriétés cytotoxiques de

aldéhyde formique libre en l'absence de métabolisation au site de contact.

TOXICITÉ SUR L'HOMME

Toxicité aiguë [20, 22 à 25]

La perception olfactive et la sensibilité aux effets irritants de l'aldéhyde formique varient d'un individu à l'autre. L'odeur est perçue à des concentrations comprises entre 0,1 et 1 ppm. L'irritation des muqueuses nasales est ressentie par la plus grande partie de la population à des concentrations comprises entre 1 et 3 ppm et s'aggrave rapidement lorsque le taux atmosphérique s'élève. La plupart des individus ne peuvent tolérer une exposition prolongée à 4-5 ppm. À 10-20 ppm, des signes d'irritation sévère des muqueuses oculaires et des voies respiratoires surviennent dès le début de l'exposition. Un séjour, même bref, dans une atmosphère où la concentration d'aldéhyde formique est supérieure à 50 ppm peut être responsable d'un bronchospasme sévère et de lésions caustiques graves de l'arbre respiratoire (œdème pulmonaire aigu, ulcérations trachéales et bronchiques...).

L'exposition de volontaires sains, non-fumeurs, à 2 ppm pendant 40 minutes, au repos ou avec un exercice modéré (pendant 10 minutes sur 40) ne modifie pas les débits respiratoires au cours des 24 heures suivantes et n'induit pas d'hyperréactivité bronchique.

Chez des volontaires sains soumis à des concentrations de 0,3-0,5-1 ou 2 mg/m³ (environ 0,25 à 1,8 ppm), 5 heures par jour pendant 4 jours, la fonction respiratoire (évaluée par étude spirométrique) n'est pas altérée ; il n'y a pas non plus de diminution des performances intellectuelles (tests mathématiques). La clairance mucociliaire nasale est diminuée significativement dans tous les groupes, sauf celui exposé à 1 mg/m³ (environ 0,9 ppm). De même, une exposition à 0,12 ou 0,85 mg/m³ (0,1 à 0,7 ppm) pendant 2 heures ne modifie pas les débits ventilatoires d'asthmatiques ayant une hyperréactivité bronchique.

L'ingestion d'aldéhyde formique est suivie de troubles digestifs dont l'intensité dépend de la concentration et de la quantité de la solution ingérée. Lorsqu'elles sont importantes, l'aldéhyde formique se comporte comme un caustique puissant. Les douleurs buccales, rétro-sternales et épigastriques sont intenses. L'examen oropharyngé et la fibroscopie œsogastroduodénale permettent de faire le bilan des lésions. Celles-ci risquent d'être initialement sous-estimées, car elles se constituent lentement et ont un aspect particulier : la paroi est figée, atone, décolorée, mais la muqueuse est initialement parfaitement conservée (telle une préparation anatomique fixée par l'aldéhyde formique). L'intoxication systémique par l'aldéhyde formique est responsable d'une atteinte polyviscérale se manifestant par un coma souvent convulsif, une cytolyse hépatique, des troubles cardiovasculaires (tachycardie sinusale et vasoconstriction initiales puis vasodilatation, hypotension, voire collapsus cardiovasculaire), une hémolyse modérée et une néphropathie tubulaire. En cas d'intoxication sévère, une acidose métabolique intense et une coagulopathie de consommation sont habituelles. À court terme, les complications les plus fréquentes sont les perforations et les hémorragies digestives d'une part, les syndromes de détresse respiratoire (révélant un œdème laryngé, une destruction du carrefour aërodigestif, une pneumopathie d'inhalation ou une fistule œsotrachéale)

d'autre part. L'évolution ultérieure est dominée par le risque de constitution de sténoses digestives.

Les signes d'irritation oculaire sont ressentis pour des concentrations comprises entre 0,1 et 1 ppm, selon les individus. À 1 ppm, tous les sujets exposés sont irrités. La projection oculaire de solutions très diluées (0,2 %) produit une sensation de picotement et une hyperhémie conjonctivale qui régressent rapidement après décontamination. Avec les solutions concentrées (40 %), des lésions caustiques graves du globe oculaire ont été observées. Elles sont souvent sous-estimées par l'examen initial à la lampe à fente, car l'aldéhyde formique conserve l'aspect des tissus contaminés. Si une décontamination précoce n'est pas réalisée, des lésions sévères (opacités cornéennes, glaucome, iritis, destruction du globe oculaire) sont possibles.

L'application cutanée d'une solution à 1 % d'aldéhyde formique est faiblement irritante. Les solutions concentrées sont caustiques.

Toxicité chronique [19, 21, 25 à 29]

Diverses études épidémiologiques portant sur des sujets exposés professionnellement à l'aldéhyde formique mettent en évidence une prévalence élevée de différents symptômes ; toutefois, il est souvent difficile d'attribuer les effets constatés au seul aldéhyde formique à cause de nombreuses co-expositions (solvants, poussières de bois, phénol...). Les principaux signes rapportés comprennent :

- des signes subjectifs d'irritation des muqueuses oculaires et des voies respiratoires pour des expositions souvent supérieures à 1 ppm ;
- des manifestations évoquant une pathologie respiratoire chronique ;
- des altérations permanentes ou rythmées par le travail des épreuves fonctionnelles respiratoires ; les concentrations moyennes d'exposition sont évaluées à 0,5 ppm ;
- et des lésions de l'épithélium respiratoire nasal.

De nombreuses études ont également rapporté une prévalence élevée de signes d'irritation oculaire et cutanée modérée dans les populations exposées à de faibles concentrations d'aldéhyde formique (inférieures à 1 ppm) en dehors de leur travail (habitations isolées avec des résines urée-formol).

L'aldéhyde formique est un puissant allergène ; il peut être responsable de sensibilisations cutanées (eczéma, urticaire) et respiratoires (rhinite, asthme), voire d'un choc anaphylactique (accidents d'hémodialyse).

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence des manifestations évoquant un psychosyndrome organique (céphalées, asthénie, troubles de la mémoire, de l'humeur et du sommeil...) chez les individus exposés à l'aldéhyde formique et à des solvants organiques. Du fait de ces co-expositions, il n'est pas possible d'imputer de façon certaine les troubles décrits au seul aldéhyde formique. Cependant dans certains cas, les altérations neuromotrices ont pu être reliées au degré d'exposition à l'aldéhyde formique.

Effets génotoxiques [7, 19]

Les résultats des nombreuses études réalisées chez des travailleurs exposés à l'aldéhyde formique (industrie du bois, services d'anatomo-pathologie) sont discordants. Le produit induit des liaisons ADN-protéines dans les lymphocytes circulants. Les recherches de micronoyaux,

d'aberrations chromosomiques, d'échange de chromatides sœurs sont parfois positives sur des cellules nasales ou buccales mais également sur des lymphocytes. Ces effets ne sont pas dépendants de la concentration d'exposition et sont largement variables en fonction des co-expositions.

Effets cancérogènes [19]

Au niveau de l'Union européenne, une proposition de révision du classement cancérigène du formaldéhyde (actuellement classé cancérigène catégorie 3) est en cours de discussion.

En 2004, le CIRC a classé l'aldéhyde formique dans le groupe 1 des agents cancérigènes pour l'homme.

Cet avis du CIRC se base sur les résultats de plusieurs études épidémiologiques et d'une méta-analyse publiée en 1997 qui mettent en évidence une augmentation de l'incidence de cancers nasopharyngés chez des sujets fortement exposés professionnellement (embaumeurs ou salariés d'industries utilisant l'aldéhyde formique). Il est très peu probable que cette augmentation du nombre de cancers puisse être expliquée par des facteurs confondants ou des biais dans les études.

On suspecte également la possibilité d'un lien entre les expositions à l'aldéhyde formique dans certaines professions (embaumeurs, anatomo-pathologistes, employés de morgues) et la survenue de leucémies, principalement de type myéloïde. Cependant si le doute est fort, une liaison formelle n'a pas été actuellement retenue du fait d'études épidémiologiques négatives dans certains secteurs industriels utilisant le formol et de l'absence d'effet dose-réponse dans certaines autres.

Plusieurs études cas-témoins ont montré une augmentation du nombre de carcinomes des sinus avec un effet dépendant de la dose. Ces résultats sont contredits par des études de cohorte récentes qui n'ont pas montré d'effet chez des travailleurs de l'industrie ou de la confection. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que certaines études cas-témoins n'ont pas pris en compte de façon satisfaisante l'exposition aux poussières de bois.

D'autres sites de cancers (cavité buccale, pancréas, cerveau, poumons...) ont été évoqués dans certaines études sans qu'un lien de causalité formel puisse toutefois être mis en évidence avec l'exposition à l'aldéhyde formique.

Effets sur la reproduction [19]

On dispose des résultats de 11 études épidémiologiques qui ont évalué les effets des expositions à l'aldéhyde formique sur les différents paramètres de la reproduction (fertilité, avortement, poids de naissance, malformation, endométriose). Les seuls effets parfois observés sont une augmentation des avortements spontanés et une diminution du poids de naissance ; ces résultats restent toutefois douteux et le rôle de certains autres facteurs de risque ne peut être exclu.

RÈGLEMENTATION

Rappel : les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques « Protection de la population » et « Protection

de l'environnement » ne sont que très partiellement renseignées.

HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

- Règles générales de prévention des risques chimiques**
 - Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail.
 - Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO)
- Aération et assainissement des locaux**
 - Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail.
 - Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
 - Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.
- Prévention du risque cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction**
 - Articles R. 231-56 à R. 231-56-12 du Code du travail.
 - Arrêté du 13 juillet 2006 (JO du 26 juillet 2006) modifiant l'arrêté du 5 janvier 1993 : les travaux exposant à un formaldéhyde sont ajoutés à la liste des procédés considérés comme cancérigènes selon les critères définis à l'article R. 231-56 du code du travail.
 - Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).
- Prévention des incendies et des explosions**
 - Articles R. 232-12 à R. 232-12-22 du Code du travail.
 - Articles R. 232-12-23 à R. 232-12-29 du Code du travail.
 - Décret 96-1010 modifié du 19 novembre 1996 (JO du 24 novembre 1996) relatif aux ppa reils destinés à être utilisés en atmosphère explosible.
- Cuves et réservoirs**
 - Article R. 233-46 du Code du travail et circulaire du ministère du Travail du 11 avril 1952 (non parue au JO).
- Valeurs limites d'exposition professionnelle**
 - Circulaire du 12 juillet 1993 modifiant et complétant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).
- Maladies de caractère professionnel**
 - Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.
- Maladies professionnelles**
 - Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 43.
- Surveillance médicale renforcée**
 - Arrêté du 11 juillet 1977 (JO du 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale et circulaire du 29 avril 1980 (non parue au JO).
- Classification et étiquetage**
 - a) de l'aldéhyde formique en solution :
 - Arrêté du 8 juin 1998 (JO du 3 juillet 1998) modifiant l'arrêté du 20 avril 1994, qui prévoit la classification suivante :
 - aldéhyde formique en solution, concentration \geq 25 % Toxique, R 23/24/25

- Corrosif R 34
- Cancérogène Cat. 3, R 40
- Sensibilisant, R 43
- 5 % ≤ C < 25 % : Xn ; R 20/21/22 – 36/37/38 – 40 – 43
- 1 % ≤ C < 5 % : Xn ; R 40 – 43
- 0,2 % ≤ C < 1 % : Xi ; R 43

SGH : le règlement européen qui introduit dans l'UE le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage, le SGH ou GHS, devrait être adopté en 2008. Les classifications et étiquetages de l'aldéhyde formique harmonisés selon les deux systèmes (directive 67/548/CE et règlement) figureront dans l'annexe VI du règlement.

- b) des préparations contenant de l'aldéhyde formique :
- Arrêté du 9 novembre 2004 (JO du 18 novembre 2004). Des limites spécifiques de concentration sont fixées à l'annexe 1 des substances dangereuses (voir ci-dessus).

11. Entreprises extérieures

- Arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant en application de l'article R. 237-8 du Code du travail la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

PROTECTION DE LA POPULATION

- Article L. 5132-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R. 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. 9) ;
 - cession réglementée (art. R. 5132-58 et R. 5132-59).

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, imprimerie des Journaux officiels, brochure n° 1001 :

- N° 1130 : fabrication industrielle de substances et préparations toxiques.
- N° 1131 : emploi ou stockage de substances et préparations toxiques.
- N° 1140 : fabrication, emploi ou stockage du formaldéhyde de concentration ≥ 90 %.

TRANSPORT

Se reporter éventuellement aux règlements suivants.

1. Transport terrestre national et international (route, chemin de fer, voie de navigation Intérieure)

ADR, RID, ADN R :

- *formaldéhyde en solution contenant au moins 25 % de formaldéhyde*
N° ONU : 2209
Classe : 8
Groupe d'emballage : III
- *formaldéhyde en solution inflammable*
N° ONU : 1198
Classe : 3
Groupe d'emballage : III

2. Transport par air

- IATA

3. Transport par mer

- IMDG

RECOMMANDATIONS

Les travaux exposant au formaldéhyde ont été ajoutés à la liste des procédés considérés comme cancérogènes au sens de l'article R. 231-56 du Code du travail : depuis le 1^{er} janvier 2007, les règles particulières de prévention des risques d'exposition aux agents cancérogènes sont applicables à ces travaux.

I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Stockage

■ Stocker les solutions d'aldéhyde formique dans des locaux frais, bien ventilés, à l'abri des rayons solaires et à l'écart de toute source d'ignition et de matières inflammables, d'oxydants et de produits alcalins. La température de ces locaux sera conforme aux instructions du fournisseur (entre 6 et 35°C, selon la concentration en aldéhyde formique et la teneur en méthanol).

■ Le sol des locaux sera imperméable et formera une cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, les solutions ne puissent se répandre au-dehors.

■ Prendre toute disposition pour éviter l'accumulation d'électricité statique.

■ Interdire de fumer.

■ Mettre le matériel, notamment le matériel électrique y compris l'éclairage, en conformité à la réglementation en vigueur.

■ Les récipients seront soigneusement fermés et étiquetés. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

■ Prévoir à proximité des locaux, des équipements complets de protection individuelle, y compris des appareils de protection respiratoire autonomes pour les interventions d'urgence, un poste d'eau à débit abondant, des douches de sécurité et des fontaines oculaires.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où sont manipulées les solutions d'aldéhyde formique. En outre :

■ Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.

■ Toutes dispositions doivent être prises pour empêcher ou, à défaut, réduire au niveau le plus bas possible, l'exposition au formaldéhyde.

■ Éviter l'inhalation de gaz, de vapeurs ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration du produit à sa source d'émission. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée à caractère exceptionnel ou pour les interventions d'urgence.

■ Éviter tout contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de

protection, bottes, gants (caoutchouc nitrile ou caoutchouc butyle par exemple; caoutchouc naturel, alcool polyvinylique et polyéthylène sont déconseillés pour les solutions concentrées (> 30%) [35]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.

- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en formaldéhyde.

- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.

- Ne pas boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche et changement de vêtements après le travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.

- Ne jamais procéder à des travaux sur et dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des solutions d'aldéhyde formique sans prendre les précautions d'usage [37].

- Éviter les rejets atmosphériques et aqueux pollués par l'aldéhyde formique.

- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer le produit au moyen d'un matériau absorbant inerte. Si les quantités répandues sont importantes, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection adapté.

- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés ; les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

À l'embauchage et aux examens périodiques

- Éviter d'exposer à l'aldéhyde formique les personnes ayant une maladie respiratoire chronique, une dermatose des parties découvertes en poussée ou des antécédents d'allergie à l'aldéhyde formique. Si l'exposition doit être régulière, l'examen clinique d'embauchage sera utilement complété par des épreuves fonctionnelles respiratoires dont les résultats pourront être comparés à ceux des examens ultérieurs.

- L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront particulièrement une irritation oculaire, respiratoire ou cutanée, une allergie cutanée ou respiratoire, une affection respiratoire chronique, des signes évoquant un psychosyndrome organique. S'ils découvrent des anomalies, les données cliniques seront complétées par les examens complémentaires que le médecin du travail estimera nécessaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires pourront systématiquement être répétées à intervalles réguliers.

- Du fait de la présence de formol liée notamment à des voies métaboliques normales de l'organisme et à la demi-vie brève de cette molécule, les dosages urinaires et sanguins sont d'un intérêt limité pour la surveillance de l'exposition professionnelle car ces indicateurs sont peu sensibles. Ils sont surtout utilisés lors d'intoxications aiguës.

En cas d'accident

- Lors d'accidents aigus, demander, dans tous les cas, l'avis d'un médecin ou du centre antipoison.

- En cas de contact cutané, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Si des lésions cutanées apparaissent ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.

- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau ou au sérum physiologique pendant 15 minutes. Dans tous les cas, consulter ensuite un ophtalmologiste qui doit être prévenu de l'aspect trompeur des lésions à un stade précoce.

- En cas d'inhalation massive de vapeurs ou aérosols, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires ; le faire transférer en milieu hospitalier par ambulance médicalisée. En attendant les secours, déshabiller la victime et commencer une décontamination cutanée et oculaire soignée. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Une surveillance médicale prolongée est toujours nécessaire.

- En cas d'ingestion, quelles que soient la quantité et la concentration du produit, ne pas tenter de faire vomir. Faire hospitaliser la victime dans les plus brefs délais en milieu de réanimation par une ambulance médicalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIRK-OTHMER – Encyclopedia of chemical technology. New York, John Wiley and sons, 1994, vol. 12, pp. 929-947.
2. ILCIUD Dataset – Formaldehyde – European Commission – European Chemicals Bureau, 2000. Consultable sur le site <http://tech.jrc.it>.
3. Formaldéhyde – DECD – SIDS, initial assessment report – UNEP publications, 2002. Consultable sur le site <http://www.chem.unep.ch/y/tpc/sids/oce/sids/sidspub.html>.
4. The Merck Index, 13^e ed., Budavari, Merck and Co, 2002, p. 4262.
5. Formaldéhyde [2003] – In : Base de données HSDB. Consultable sur le site <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
6. MORANDINI RLT and NABERTI S. – Aldehydes and acetals. In: Patty's Toxicology, 5^e ed., vol. 5, Ed. Eula Bingham, Cohssen Barbara, and Powell Charles P. John Wiley and Sons, 2002, pp. 979-982.
7. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1995, vol. 65, pp. 217-243.
8. Formaldehyde [123]. The Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemicals and the Dutch expert committee on occupational standards. National Institute for Working Life, Stockholm, Sweden, 2003. Consultable sur le site <http://www.orbetoisinstitutet.se/publikationer/en/>.
9. Formaldehyde. CIGADS 40. International Programme on Chemical Safety (IPCS). OMS, Genève, Suisse, 2002.
10. Formaldehyde. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 2006, vol. 88 : 39-324.
11. FRANKS S.J. – A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005 ; 206 : 309-320.
12. MAURER J.K. et al. – Pathology of ocular irritation with acetone, cyclohexanol, parafluoroaniline, and formaldehyde in the rabbit low-volume eye test. *Toxicol Pathol*, 2002 ; 29(2):187-99.
13. BASKETTER D.A. et al. – Human potency predictions for aldehydes using the local lymph node assay Contact Dermatitis, 2001, 45-89.
14. Formaldéhyde. Rapport d'évaluation. Environnement Canada & Santé Canada, Ottawa, 2001. Consultable sur le site http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-scmt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/fo-formaldehyde/index_f.html.
15. SAULLENFATAM. et al. – The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol*, 1989, 27 : 545-548.
16. HECKH DA. et al. – Pharmacodynamics of formaldehyde: applications of a model for the arrest of DNA replication by DNA-protein crosslinks. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 160 : 86-200.
17. CONOLLY RB. et al. – Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. *Toxicol. Sci*, 2004 ; 82(2):279-98.
18. MONTICELLO TM. et al. – Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, 1995 ; 56 : 2012-2022.
19. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 2004, 88, pp. 2-9.
20. GRANT M.W. – Toxicology of the eye. Springfield, Charles C. Thomas, 3^e édition, 1986, pp. 442-446.
21. Report of federal panel on formaldehyde. *Envir. Res*, 1982, 43, pp. 139-168.
22. SCHACHTER EN. et coll. – A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Arch. Environ. Health*, 1986, 42, pp. 229-232.
23. CHATAIGNER D. – Aldehydes et acétals. In : BISMUTH C. et coll (5^e éd.) – Toxicologie clinique. Flammarion, 2000, pp. 897-900.
24. BENDER J.B. et coll. – Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am Ind. Assoc. J*, 1983, 44, pp. 463-465.
25. HARVING H. et coll. – Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *Brit. Med. J*, 1985, pp. 293-210.
26. MAIN DM, HOGAN T.J. – Health effects of low-level exposure to formaldehyde. *J. Occup. Med*, 1983, 25, pp. 898-902.
27. KIBURN K.H. et coll. – Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arch. Environ. Health*, 1985, 40, pp. 254-260.
28. KIBURN K.H, WARSHAW R, THORNTON J.C. – Formaldehyde impairs memory equilibrium and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch. Environ. Health*, 1987, 42, pp. 217-220.
29. SAUREL-CLIBODOLLES M.J. et coll. – Neuropsychological symptoms and occupational exposure to anaesthetics. *BJM*, 1982, 40, 4, pp. 276-281.
30. Norme française NF X 43-264 – Air des lieux de travail. Prélevement et dosage des aldéhydes. AFNOR, février 2002.
31. Base de données Metropol. Métrologie des polluants. Fiche C01. Mise à jour 15/09/05. INRS. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
32. NIOSH. Manual of analytical methods. Méthode 2016. 15 mars 2003. Consultable sur le site <http://www.cdc.gov/niosh/nmam>.
33. OSHA. Méthode colorimétrique ID-205. Décembre 1990. Badge 3M Modèle 3721. Consultable sur le site <http://www.osha-slc.gov/slc/slit/methods>.
34. HSE. Badge GMD. Méthode MDHS 78. Mai 1994. Consultable sur le site <http://www.hse.gov.uk/puhrs/mdhs>.
35. FORSBERG K. et MANSDORF S.Z. – Quick selection guide to chemical protective clothing. New York, John Wiley & sons, 4^e éd., 2002.
36. Base de données BIOTOX. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.
37. Cuvés et réservoirs – Recommandation CNAM R 276. INRS.

