

# À propos des fiches toxicologiques

Document établi par l'équipe rédactionnelle des fiches toxicologiques

Les fiches toxicologiques de l'INRS constituent une synthèse des informations disponibles concernant les dangers liés à une substance ou à un groupe de substances. Elles comportent en outre un rappel des textes réglementaires relatifs à la sécurité au travail et des recommandations en matière de prévention technique et médicale.

Les fiches toxicologiques sont établies à partir des données publiées dans des ouvrages scientifiques, des périodiques ou des bases de données spécialisées, par une équipe de chimistes, toxicologues et médecins de l'INRS. Les substances traitées ont été choisies en tenant compte de la gravité des dangers qu'elles présentent, mais aussi de l'importance et de la fréquence des expositions professionnelles.

L'année de l'édition (première édition ou refonte complète d'une fiche existante) figure sur la première page de chaque fiche (et sur le titre courant, sous le numéro de chaque page). Si l'année est suivie d'un astérisque, une partie seulement de la FT a été mise à jour par rapport à l'édition précédente : au minimum *Étiquette, Réglementation, VLEP, Méthodes de détection et de détermination*, également, s'il y a lieu, classement du CIRC (Centre International de recherche sur le cancer, Lyon), *Surveillance biologique de l'exposition, Recommandations, Utilisations...*

Chaque fiche suit un plan type en six parties :

- Identification
- Caractéristiques
- Incendie – Explosion (\*)
- Pathologie – Toxicologie (\*)
- Réglementation
- Recommandations
- Bibliographie

En 2007 a été publiée la première fiche « Fibre ». Elle comporte en plus la rubrique « Exposition professionnelle ».

## IDENTIFICATION

### Synonymes

Une substance chimique possède en général plusieurs noms. Le nom principal retenu est en priorité le nom chimique établi d'après les règles de l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée) ou le nom commun en usage dans l'industrie. Les principaux synonymes sont indiqués. Les noms commerciaux ne sont pas mentionnés.

(\*) Ces deux rubriques sont regroupées dans le chapitre RISQUES dans les fiches toxicologiques éditées avant 2008.

## Numéro CAS

Ce numéro est attribué par les Chemical Abstracts Services à chaque entité chimique, qu'il s'agisse d'une molécule bien précise, d'un mélange d'isomères ou d'un produit résultant d'un processus industriel bien défini. Vu la complexité de la nomenclature chimique et la possibilité de désigner une substance par plusieurs noms, le numéro CAS permet d'identifier les espèces chimiques sans aucune ambiguïté.

Le numéro CAS est composé de trois séquences du type XX-XX-X à XXXXXX-XX-X.

## Numéro CE (EINECS, ELINCS ou ex-Polymères)

Ces numéros d'identification à 7 chiffres, du type XXX-XXX-X, se rapportent à la réglementation européenne. Ils doivent figurer sur l'emballage des substances dangereuses (numéro CE).

L'**EINECS** (European inventory of existing commercial chemical substances) est l'inventaire des substances chimiques « existantes » commercialisées sur le marché européen entre le 1<sup>er</sup> janvier 1971 et le 18 septembre 1981.

Format : XXX-XXX-X commençant par 200-001-8.

La liste des **ex-polymères (no-longer polymers)** répertorie les produits considérés « polymères » au moment de l'établissement de EINECS (et donc non introduits dans cet inventaire) et qui n'entrent plus dans la définition actuelle des polymères.

Format : XXX-XXX-X commençant par 500-001-0.

L'**ELINCS** (European list of notified chemical substances) est la liste des substances chimiques « nouvelles », introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE. Cette liste est régulièrement mise à jour.

Format : XXX-XXX-X commençant par 400-010-9.

Ces trois listes sont publiées par la Commission européenne.

### Pour en savoir plus

<http://ecb.jrc.it/esis>

## Numéro Index

Ce numéro, du type XXX-XXX-XX-X, permet de retrouver les substances dans la réglementation européenne relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Il est attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'annexe I de la directive 67/548/CEE (soit, pour l'application en France, l'annexe 1 de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié).

## Étiquette

L'étiquetage est la première information, essentielle et concise, fournie à l'utilisateur sur les dangers intrinsèques d'un produit chimique et sur les précautions à prendre lors de son utilisation.

L'étiquette figurant sur certaines fiches donne l'étiquetage obligatoire pour les substances dangereuses qui ont fait l'objet, à la **date de publication de la fiche**, d'une classification et d'un étiquetage harmonisés au niveau de l'Union européenne, publiés au Journal officiel des communautés européennes (liste de l'annexe I de la directive 67/548/CEE ou de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié). *Même s'il possède la dernière édition de la fiche, il appar-*

*tient au lecteur de vérifier la validité de cette information car l'étiquetage a pu être modifié ou la substance inscrite pour la première fois sur la liste depuis la date de publication de la fiche, indiquée sur la première page.*

L'absence d'étiquette en première page ne signifie pas que la substance est dépourvue de danger :

- la liste de l'annexe I de la directive 67/548/CEE n'est pas exhaustive ; les substances dangereuses qui n'y figurent pas encore doivent être étiquetées par le responsable de la mise sur le marché sur la base des données disponibles sur les propriétés de ces substances ;
- l'étiquetage réglementaire est basé sur les données disponibles au moment de son établissement et en l'absence de données, aucun classement n'est requis selon les critères définis par la réglementation.

Les substances dangereuses sont classées et étiquetées conformément aux critères de classification et étiquetage énoncés dans la réglementation (annexe VI de la directive 67/548/CEE = annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, couramment appelée « guide de classification et étiquetage ») sur la base de leurs propriétés physico-chimiques, de leurs propriétés toxicologiques (données expérimentales ou observations chez l'homme) et de leurs effets sur l'environnement.

### Pour en savoir plus

ED 982 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Textes réglementaires et commentaires. INRS, 2006.

ED 983 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. INRS, 2006.

<http://ecb.jrc.it/esis>

<http://ecb.jrc.it/classification-labelling>

Un nouveau système a été élaboré au niveau mondial : le SGH ou système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (GHS, globally harmonized system). Il sera introduit dans l'Union européenne sous forme d'un règlement qui devrait être adopté en 2008. Les substances dangereuses provenant de l'annexe I de la directive 67/548/CEE figureront dans l'annexe VI de ce règlement avec leurs classifications et étiquetages harmonisés selon les deux systèmes. Ces informations seront mentionnées alors dans les nouvelles éditions de fiches toxicologiques pendant la période de transition, en principe jusqu'en 2015 pour les mélanges (préparations). Comme l'actuelle annexe I, l'annexe VI des substances dangereuses sera évolutive.

### Pour en savoir plus

<http://www.inrs.fr/dossiers/sg.html>

## CARACTÉRISTIQUES

### UTILISATIONS

Cette rubrique renseigne sur les principales utilisations et sources d'exposition.

## PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Après un court descriptif de l'état physique et de l'aspect du produit, ses principales caractéristiques physiques sont fournies.

### Seuil olfactif

La plus basse concentration permettant en principe de percevoir l'odeur du produit, à considérer comme une valeur approximative. Elle correspond en général à la concentration dans l'air pour laquelle la moitié des individus composant un jury d'experts perçoit l'odeur.

Beaucoup de substances ont une odeur caractéristique. Toutefois, la description de l'odeur est subjective et il n'y a aucun lien entre odeur et toxicité. En outre, de nombreux facteurs (physiologiques et pathologiques) peuvent modifier la perception olfactive : il ne faut pas se servir de l'odeur comme indicateur de l'exposition.

#### Pour en savoir plus

ND 2221. Falcy M, Malard S – Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. HST, INRS, 2005.

### Solubilité

Capacité du produit à se dissoudre dans l'eau ou une autre substance. Elle est donnée de préférence en g/100 ml d'eau ou par un pourcentage en poids à 20 °C. Si la solubilité n'est pas connue avec précision, elle est indiquée par un terme qualitatif tel que insoluble, peu soluble, très soluble, miscible en toutes proportions.

### Masse molaire

Masse (en g) d'une mole d'un composé donné, c'est-à-dire de  $6,02 \times 10^{23}$  molécules (nombre d'Avogadro). L'élément le plus léger (masse molaire = 1) est l'hydrogène.

### Point de fusion/congélation ou solidification

Le point de fusion est la température à laquelle un solide devient liquide. Le point de congélation ou de solidification est la température à laquelle un liquide devient solide. Ces valeurs sont données à la pression atmosphérique (101,3 kPa), à moins qu'une pression différente ne soit mentionnée.

### Point d'ébullition

Température à laquelle le produit passe de l'état de liquide à l'état de vapeur à la pression atmosphérique (101,3 kPa), à moins qu'une pression différente ne soit mentionnée. Dans le cas des mélanges, les constituants peuvent bouillir à différentes températures et on trouvera indiqué l'intervalle de distillation.

Au point d'ébullition, la pression de vapeur du liquide atteint la pression extérieure. Plus on se rapproche du point d'ébullition, plus l'évaporation devient rapide et la concentration de vapeur dans l'air peut devenir extrêmement élevée.

La volatilité des liquides n'est pas strictement proportionnelle à la température d'ébullition mais les liquides à bas point d'ébullition s'évaporent en général plus rapidement, alors que les liquides à point d'ébullition élevé s'évaporent en général lentement.

### Densité

Rapport de la masse d'un volume de produit à la masse du même volume d'eau.  $D_{20}^4$  indique que les températures du produit et de l'eau sont respectivement de 20 °C et 4 °C. Pour les gaz condensés, la densité du liquide est signalée.

### Densité de vapeur/du gaz

Rapport de la masse d'un volume de vapeur ou de gaz à la masse du même volume d'air.

En théorie, les gaz légers (densité inférieure à 1) s'élèvent dans l'air, les gaz lourds (densité supérieure à 1) peuvent s'accumuler dans les parties basses.

En pratique, les concentrations de polluants sont, dans la majorité des cas, insuffisantes pour faire varier la densité de l'air, au point de le faire « sédimenter ». Les courants de convection toujours présents dans les ateliers favorisent d'ailleurs l'homogénéité des atmosphères.

Le risque d'accumulation des gaz ou vapeurs plus lourds que l'air n'est possible que dans les espaces confinés, non ventilés (caniveaux, fosses) et pour les hydrocarbures fluoro- ou hydrofluorocarbonés (dont les vapeurs sont 4 à 5 fois plus lourdes que l'air).

### Pression (tension) de vapeur

Pression à laquelle s'échappe la vapeur d'un liquide à une température donnée. Physiquement, elle correspond à la pression qu'exercent à cette température les vapeurs du liquide sur les parois d'un récipient clos qui le contient. La tension de vapeur augmente rapidement avec la température.

La pression de vapeur est une donnée reliée à la volatilité. Plus elle est importante, plus le liquide s'évapore facilement et plus il peut diffuser dans l'atmosphère.

Les COV (composés organiques volatils) sont définis dans la directive 1999/13/CE de la façon suivante : tout composé organique ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa (10 Pa) ou plus à une température de 20 °C ou ayant une volatilité correspondante dans les conditions d'utilisation particulières.

Le classement suivant peut être proposé à titre indicatif :

P = Pression de vapeur en Pascal (Pa)			
P < 5	5 < P < 1000	1000 < P < 5000	P > 5000
Très peu volatil	Modérément volatil	Volatil	Très volatil
<i>Exemple</i> Phtalate de di(2-éthylhexyle) : env. $10^{-6}$ Pa à 25 °C	<i>Exemple</i> 2-Butoxy-éthanol) : env. 100 Pa à 20 °C	<i>Exemple</i> Eau : 2 300 Pa à 20 °C	<i>Exemple</i> Oxyde de diéthyle) : 58 900 Pa à 20 °C

### Indice d'évaporation

Il s'agit d'une grandeur empirique qui exprime la rapidité avec laquelle un produit s'évapore et dont plusieurs normes donnent une définition et le mode opératoire pour la déterminer.

■ Le solvant de référence est l'**acétate de n-butyle** (norme NF T 30-301) :

l'indice d'évaporation est le rapport de la durée d'évaporation de l'acétate de n-butyle, solvant de référence, à celle de la substance étudiée :

$$V_e (\text{NFT 30-301}) = \frac{\text{Durée d'évaporation de l'acétate de n-butyle}}{\text{Durée d'évaporation du solvant étudié}}$$

Plus l'indice d'évaporation est élevé, plus il y a de chances d'obtenir rapidement une concentration élevée du produit dans l'air.

La norme ASTM D 3539 prend également l'acétate de butyle comme solvant de référence avec un mode de détermination plus automatisé et l'utilisation d'un appareillage électronique.

■ Le solvant de référence est l'**éther diéthylique** (norme DIN 53170) :

l'indice d'évaporation est le rapport de la durée d'évaporation de la substance étudiée à celle de l'éther diéthylique, solvant de référence.

$$V_e (\text{DIN 53170}) = \frac{\text{Durée d'évaporation du solvant étudié}}{\text{Durée d'évaporation de l'éther diéthylique}}$$

Dans ce cas, plus l'indice d'évaporation est élevé, moins le produit est volatil.

La comparaison des volatilités de deux solvants dont les indices d'évaporation ont été déterminés avec l'une ou l'autre des méthodes n'est donc pas chose facile.

Pour lever l'ambiguïté qui existe sur cette notion d'indice de volatilité, le solvant de référence devra toujours être précisé ainsi que, si possible, la méthode de détermination utilisée.

Exemple : Butylglycol : indice d'évaporation = 160 (éther diéthylique = 1, DIN 53170).

## Point critique

La température critique d'un gaz est la température au-dessus de laquelle on ne peut le liquéfier, quelle que soit la pression exercée.

La pression critique est la pression à partir de laquelle un gaz amené au-dessous de sa température critique peut se liquéfier.

## Viscosité

La viscosité est la caractéristique d'un fluide qui mesure la force de frottement générée par le déplacement l'une près de l'autre de deux couches de ce fluide.

Cette force de frottement (F) est proportionnelle à leur surface (S), leur vitesse relative (dv) et inversement proportionnelle à la distance qui les sépare (dz) :

$$F = \mu S \frac{dv}{dz}$$

Le **coefficient de proportionnalité ( $\mu$ ) ou viscosité dynamique** (parfois notée aussi  $\eta$ ) se mesure en pascal-seconde (Pa.s) ou poiseuille (Pl). On trouve encore parfois l'ancienne unité, la poise (Po) ; 1 Pa.s = 1 Pl = 10 Po.

Plus la viscosité est grande, plus la capacité du fluide à s'écouler diminue.

La **viscosité cinématique v** s'obtient en divisant la viscosité dynamique par la masse volumique  $\rho$ . Elle s'exprime en  $\text{m}^2/\text{s}$ . Cette unité est très grande. Dans le système CGS, la viscosité cinématique était exprimée en stokes (St) ou en centistokes (cSt). La conversion est immédiate, puisque 1 St = 1  $\text{cm}^2/\text{s}$  = 10<sup>-4</sup>  $\text{m}^2/\text{s}$  et 1 cSt = 1  $\text{mm}^2/\text{s}$  = 10<sup>-6</sup>  $\text{m}^2/\text{s}$ .

## pH

Grandeur qui mesure l'acidité ou la basicité (alcalinité) d'une substance dissoute dans l'eau (n'a aucune signification en milieu non aqueux). L'échelle des pH est graduée de 0 à 14. Les acides ont un pH inférieur à 7 et les bases, un pH supérieur à 7. Les pH extrêmes ( $\leq 2$  ou  $\geq 11,5$ ) se traduisent par des risques de brûlures graves.

## Point d'éclair

Température minimale, corrigée pour une pression de 101,3 kPa, à laquelle un liquide dégage des vapeurs en quantités telles, qu'il en résulte un mélange vapeur/air inflammable au contact d'une flamme ou d'une étincelle. Plus le point d'éclair est bas, plus le risque d'inflammation est important. La tension de vapeur, le point d'éclair et la limite inférieure d'explosivité sont interdépendants.

Le point d'éclair (PE) n'est pas toujours rigoureusement la température à partir de laquelle la flamme produite dans un mélange persiste et se propage ; cette dernière température est dite « point de flamme » ou « point de feu » et n'est supérieure en général que de quelques degrés au point d'éclair. En matière de sécurité, la nuance entre point de flamme et point d'éclair n'est pas faite et l'on considère pratiquement qu'une vapeur est susceptible de s'enflammer et de donner lieu à un incendie ou une explosion dès qu'elle est portée au point d'éclair.

En général, les fiches toxicologiques indiquent le point d'éclair mesuré en coupelle fermée. Les valeurs publiées par différents auteurs peuvent varier sensiblement selon la méthode de détermination utilisée et pour des raisons de sécurité, il est préférable de retenir la valeur la plus basse.

La réglementation UE sur la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et préparations dangereuses (annexe VI de la directive 67/548/CEE = annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié) classe les liquides inflammables en trois catégories :

- extrêmement inflammable : point d'éclair PE < 0 °C et point d'ébullition  $P_{eb} \leq 35$  °C ;
- facilement inflammable : PE < 21 °C mais qui ne sont pas extrêmement inflammables ;
- inflammable : 21 °C  $\leq$  PE  $\leq$  55 °C.

À titre d'exemple, le tableau 1 souligne les différences qui existent entre le système UE et le SGH. À noter que le projet de règlement européen ne prend pas en compte la catégorie 4 du SGH.

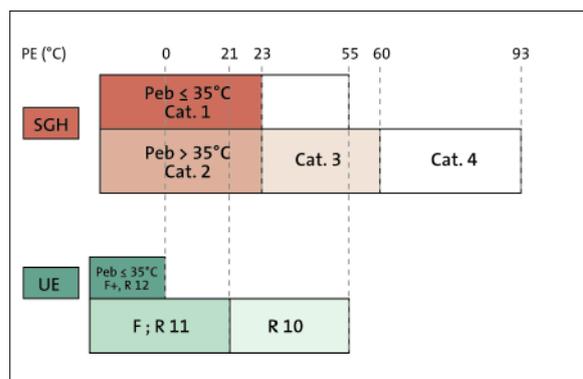


Tableau 1. Liquides inflammables, exemple de comparaison entre le système SGH et le système UE (directive 67/548/CEE)

## Température d'auto-inflammation

Température minimale à laquelle une substance s'enflamme spontanément au contact de l'air et à laquelle la combustion se poursuit, sans qu'il y ait une source d'inflammation (flamme ou étincelle). Elle dépend non seulement des propriétés de la substance, mais aussi des dimensions, de la forme, de la nature du contact matériel et de bien d'autres facteurs.

Pratiquement, cette température est communiquée par des parois chaudes de récipients, fours, étuves.

Les valeurs données sont approximatives et peuvent varier sensiblement selon les conditions de détermination.

Il importe de ne pas confondre point d'éclair et température d'auto-inflammation qui sont deux paramètres distincts (à titre d'exemple, le n-hexane a un point d'éclair de  $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$  et une température d'auto-inflammation de  $225\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

## Limites d'explosivité

La limite inférieure d'explosivité (LIE) et la limite supérieure d'explosivité (LSE) correspondent aux concentrations d'un gaz (ou de vapeur d'un liquide inflammable), exprimées en concentration volumique dans l'air, entre lesquelles le mélange est explosible en présence d'une source d'ignition. Ces valeurs s'expriment en pourcentage par volume, généralement à  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Elles dépendent en effet de la température.

Pour les poussières de matières combustibles, on définit également la concentration minimale explosive dans l'air, au-dessous de laquelle l'explosion ne se produit pas. Elle est influencée par la granulométrie des poussières.

## Coefficient de partage n-octanol/eau

C'est le rapport des concentrations à l'équilibre d'une substance dissoute dans le système biphasique n-octanol/eau :

$$P_{ow} = \frac{C_{n\text{-octanol}}}{C_{\text{eau}}}$$

Le coefficient de partage n-octanol/eau est généralement exprimé sous la forme de son logarithme, base 10 :  $\log P_{ow}$  que l'on trouve aussi dans la littérature scientifique sous le terme  $\log K_{ow}$ .

## PROPRIÉTÉS PHYSIQUES SPÉCIFIQUES AUX FIBRES

### Température de ramollissement

La température de ramollissement, exprimée en K ou  $^{\circ}\text{C}$ , est la température à laquelle un matériau se déforme sous son propre poids.

### Allongement à la rupture

L'allongement à la rupture est l'allongement maximum d'un matériau obtenu avant rupture lorsqu'il est sollicité par un essai en traction. Il est exprimé en pourcentage par rapport à sa longueur initiale au repos (A %). Un allongement à la rupture élevé caractérise un matériau ductile ; le polyester par exemple peut être étiré de 15 fois sa longueur initiale avant de rompre ( $250 < A \% < 1500$ ). Un allongement à la rupture faible caractérise un matériau fragile ; une fonte rompt alors qu'elle ne s'est presque pas allongée ( $0,3 < A \% < 0,8$ ).

## Module d'Young

Le module d'Young est la constante qui, pour un matériau homogène isotrope, lie la contrainte de traction à la déformation qui en résulte (allongement relatif). Ce facteur de proportionnalité, généralement donné en pascal (Pa), caractérise l'élasticité des matériaux. Un matériau dont le module d'Young est très élevé est dit rigide. L'acier et le diamant sont des matériaux très rigides, l'aluminium et le plomb le sont moins, les matières plastiques et organiques sont généralement peu rigides. À contrainte égale, un matériau ayant un module d'Young élevé subira une déformation plus limitée qu'un matériau ayant un module d'Young faible (module spécifique : module d'Young / masse volumique).

## Résistance mécanique

La résistance mécanique caractérise la contrainte maximale qu'un matériau peut supporter avant de se rompre. La résistance d'un matériau est fonction de l'intensité des liaisons atomiques ou moléculaires, de la microstructure (arrangement des atomes au sein du matériau), mais également de la forme et des dimensions des pièces, des défauts présents dans la structure, de son état de surface et du type de sollicitation. La résistance peut être mesurée selon différents essais mécaniques de traction, de compression, de cisaillement ou de flexion et est exprimée en pascal (Pa).

## Ténacité

La ténacité ( $\text{Pa}\cdot\text{m}^{1/2}$ ) caractérise la résistance à la rupture d'un matériau soumis à de petites déformations plastiques sous une contrainte en présence d'une entaille ou d'une fissure. Quand une fissure se propage au travers d'un matériau et provoque une rupture, la ténacité est une mesure de l'énergie absorbée par unité de surface de la fissure. La ténacité dépend non seulement des forces de liaison entre atomes mais également de la contribution d'éventuels phénomènes de dissipation d'énergie : plasticité, microfissuration, changement de phase...

## Dureté

La dureté qualifie la capacité d'un matériau à résister à la déformation ou à l'abrasion. Cette grandeur varie avec les directions cristallographiques de la matière. La dureté d'un minéral représente plus précisément son aptitude à résister à l'abrasion ou à la rayure (elle est caractérisée au moyen de l'échelle de Mohs) alors que la dureté d'un métal représente sa capacité à résister à la déformation (elle est effectuée au moyen d'essais normalisés Brinell, Meyer, Vickers, Rockwell en mesurant la profondeur, le diamètre ou un autre paramètre de l'empreinte faite par un pénétrateur).

## Chaleur spécifique

La chaleur spécifique d'une matière correspond à la quantité d'énergie calorifique requise pour augmenter d'une unité la température d'une unité de masse de matière. La chaleur spécifique, donnée en  $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ , d'un matériau est sa capacité à stocker de la chaleur par rapport à son poids.

## Conductivité thermique

La conductivité thermique caractérise l'aptitude d'un matériau à conduire de la chaleur. Elle représente la quantité de chaleur transférée par unité de surface et par unité de temps sous l'action d'une différence de température

entre les deux extrémités d'un échantillon d'un matériau (en présence d'un gradient de température). Plus la conductivité thermique est élevée, plus le matériau est conducteur, plus elle est faible, plus le matériau est isolant. Elle est exprimée en  $W.m^{-1}.K^{-1}$ .

### Résistivité électrique

La résistivité électrique d'un matériau représente sa capacité à s'opposer à la circulation du courant électrique. Elle correspond à la résistance d'un tronçon de matériau de un mètre de longueur et de un mètre-carré de section. Cette grandeur est indépendante de la géométrie du matériau (contrairement à la résistance) et varie en fonction de la température. La résistivité électrique ( $\Omega.m$ ) est l'inverse de la conductivité électrique.

### Indice de réfraction

L'indice de réfraction d'un milieu déterminé pour une certaine radiation monochromatique caractérise la vitesse de propagation de cette radiation dans ce milieu,  $v$  étant la vitesse de propagation de la radiation considérée dans le milieu étudié. Plus précisément, l'indice de réfraction du milieu A par rapport au milieu B est le rapport des vitesses  $v_B/v_A$ ,  $v_A$  et  $v_B$  étant les vitesses de la même radiation simple dans les milieux A et B. Si le milieu B est le vide, la vitesse  $v_B$  est égale à la constante  $C = 299\,792\,458$  m/s (célérité de la lumière) et l'indice de réfraction est appelé indice absolu :  $n = C/v$ . La valeur de l'indice dépend généralement de la longueur d'onde du rayon lumineux utilisé.

### Constante diélectrique

La constante diélectrique ou permittivité relative décrit la réponse d'un milieu donné à un champ électrique. Elle se définit comme le rapport entre la permittivité du matériau considéré et la permittivité du vide. Cette propriété physique est liée à la polarisabilité électrique des molécules ou atomes constituant le milieu. Elle est exprimée en picofarad par mètre (pF/m).

### Coefficient de dilatation thermique

Le coefficient de dilatation thermique linéaire (1/K) est l'augmentation de l'unité de longueur d'un corps pour une augmentation de température d'un Kelvin. La dilatation thermique est provoquée par l'augmentation de l'espace moyen inter-atomique lorsque la température croît.

## PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Seules les propriétés chimiques essentielles pour la sécurité lors du stockage et de la manipulation du produit sont reportées :

■ les incompatibilités chimiques traitent des composés susceptibles de réagir violemment avec le produit considéré, ainsi que des produits dangereux qui peuvent se former ; elles indiquent également les associations susceptibles de créer un danger potentiel, comme par exemple :

- association oxydant ou comburant/matières combustibles,
- association oxydant/réducteur,
- association d'une substance susceptible de se polymériser avec un catalyseur,
- association acide/base ;

■ l'action corrosive sur certains matériaux, quand elle est connue ;

■ la stabilité du produit en présence d'agents tels que air, eau, chaleur, lumière est indiquée, ainsi que les produits de dégradation quand ils sont connus. Par exemple, les éthers, lors de leur stockage, peuvent former des peroxydes explosifs.

### Récipients de stockage

Cette rubrique peut indiquer l'une ou l'autre des informations suivantes, quand elles sont disponibles et utiles à l'utilisateur :

- les matériaux utilisés dans l'industrie pour le stockage du produit,
- les matériaux à proscrire,
- les conditions particulières de ce stockage.

## VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

La valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) d'un composé chimique représente la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongé n'est raisonnablement prévisible.

Toutefois, l'expérience montre que de nouvelles pathologies continuent d'être découvertes ; c'est pourquoi il convient que les pratiques retenues visent à abaisser les niveaux d'exposition à des valeurs aussi basses que raisonnablement possible : **les valeurs limites doivent être considérées comme des objectifs minimaux.**

Deux types de valeurs ont été retenus :

- des valeurs limites d'exposition à court terme (VLCT), destinées à protéger des effets des pics d'exposition. Elles se rapportent à une durée de référence de 15 minutes sauf indication contraire ;
- des valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) destinées à protéger les travailleurs des effets à terme, mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. La VME peut être dépassée sur de courtes périodes, sous réserve de ne pas dépasser la VLCT, lorsqu'elle existe.

Au niveau de **l'Union européenne**, la définition de la notion de valeur limite d'exposition professionnelle (directive 98/24/CE du 7 avril 1998) et l'élaboration par un comité d'experts européens de VLEP (SCOEL) ont conduit les États membres à adapter leur réglementation nationale.

**En France**, le ministère chargé du Travail fixe des VLEP à caractère indicatif et des VLEP réglementaires contraignantes.

Depuis 2004, on distingue :

- des valeurs limites réglementaires contraignantes fixées par décret,
- des valeurs limites réglementaires indicatives fixées par arrêté,
- des valeurs limites indicatives introduites par la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 et ses modifications, non publiées au JO (ces valeurs seront progressivement remplacées par des valeurs limites réglementaires contraignantes ou indicatives).

Il existe également des valeurs limites recommandées par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Généralement, la fiche indique, quand elle existe, la valeur limite fixée par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) aux États-Unis et/ou par la Commission MAK en Allemagne :

- l'ACGIH distingue trois catégories de valeurs limites :
  - TLV-TWA, threshold limit value(s)-time-weighted average, moyennes pondérées sur 8 h/jour, 40 h/semaine comparables aux VME ;
  - TLV-STEL, threshold limit value(s)-short-term-exposure limit(s) sur 15 minutes, comparables aux VLCT ;
  - TLC-C, threshold limit value(s) ceiling, valeurs limites plafond ;

- les valeurs de la **Commission MAK** sont établies pour des moyennes d'exposition de 8 h/jour, 40 h/semaine, comparables aux VME, sauf cas particuliers.

Plus rarement, des VLEP établies par d'autres hygiénistes reconnus peuvent être mentionnées dans les fiches toxicologiques si elles sont les seules informations disponibles.

Les valeurs limites des gaz et vapeurs sont exprimées en mg/m<sup>3</sup> ou en ppm (parties par million). Pour les aérosols solides (poussières) ou liquides, elles sont données en mg/m<sup>3</sup>.

### ppm

Partie par million en volume, unité couramment utilisée pour exprimer les concentrations de gaz ou de vapeurs dans l'air (1 ppm = 1 µl/l ou 1 cm<sup>3</sup>/m<sup>3</sup>). La correspondance entre les valeurs exprimées en ppm et celle exprimées en mg/m<sup>3</sup> est donnée par la formule suivante :

[ppm] = [mg/m<sup>3</sup>] × V/masse molaire,

V = 24,45 à 25 °C et sous pression normale (101,3 kPa).

#### Pour en savoir plus

ED 984 Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-mémoire technique. INRS.

## MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

La démarche d'identification des polluants et la détermination de leur concentration dans l'atmosphère des lieux de travail constituent des étapes déterminantes dans l'évaluation du risque et la mise en place de mesures de prévention.

Dans cette rubrique sont indiquées les techniques de prélèvement et d'analyse d'atmosphère jugées les mieux adaptées et les plus fiables :

- méthodes Métropol, développées et qualifiées (en laboratoire et, pour la plupart, sur le terrain) par l'INRS et les laboratoires interrégionaux de chimie des Caisses régionales d'assurance maladie (CRAM), disponibles sur le site web de l'INRS ;
- méthodes publiées par des organismes étrangers tels que NIOSH (États-Unis), OSHA (États-Unis), HSE (Grande-Bretagne), BIA (Allemagne), IRSST (Canada)... , tous instituts nationaux ou organisations dans le domaine de l'hygiène et la sécurité au travail ;
- méthodes extraites de la littérature scientifique et applicables aux problèmes d'hygiène industrielle.

Les méthodes physico-chimiques d'analyse (chromatographie en phase gazeuse ou liquide, spectrométrie infrarouge (IR) et ultra-violet (UV), absorption atomique, plasma...) disponibles dans la plupart des laboratoires sont ainsi privilégiées.

Peuvent être également indiqués :

- les analyseurs en continu,
- les tubes colorimétriques courte durée qui donnent une information rapide ou bien les tubes colorimétriques longue durée et les tubes colorimétriques à diffusion passive qui permettent de contrôler l'atmosphère de travail sur une période de 4 à 10 heures (parfois 48 h). Les résultats quantitatifs doivent alors être confirmés, s'il y a lieu, par l'une des méthodes citées ci-dessus.

#### Pour en savoir plus

<http://www.inrs.fr/metropol>

## INCENDIE – EXPLOSION

Cette rubrique résume les informations sur l'inflammabilité du produit qui est définie par certaines de ses caractéristiques physico-chimiques : point d'éclair, température d'auto-inflammation, limites inférieure et supérieure d'explosivité (LIE, LSE), etc.

Les dangers des substances comburantes, y compris les peroxydes organiques, qui peuvent s'enflammer ou augmenter le risque d'inflammabilité lorsqu'elles sont en contact avec des matériaux combustibles, sont également mentionnés.

Les produits combustibles sont susceptibles de former avec l'air des mélanges explosifs lorsque leur concentration se situe dans le domaine d'explosivité (entre la LIE et la LES).

Toutes les poussières combustibles sont capables de provoquer une explosion dès que le diamètre des particules est inférieur à 500 µm.

Le choix des agents extincteurs se fera en fonction du type de feu :

- classe A : feux de matériaux solides ;
- classe B : feux de liquides ou de solides liquéfiables ;
- classe C : feux de gaz ;
- classe D : feux de métaux.

■ L'eau : l'agent le plus utilisé, qui a une action directe en étouffant le foyer et indirecte en refroidissant les matériaux en combustion. On peut l'utiliser sous forme pulvérisée mais également en « jet plein » ou en « jet bâton » ; elle convient bien aux feux de classe A et B. On adjoint souvent à l'eau des additifs, afin d'accroître son pouvoir extincteur.

■ Les poudres : elles agissent par étouffement et/ou par inhibition, ce qui les rend plus efficaces dans les milieux clos. On distingue les poudres BC, efficaces sur les feux de classe B et C ; les poudres ABC, dites polyvalentes, efficaces sur les trois premières classes de feux. Certaines poudres agissent sur les feux de classe D.

■ Les gaz inertes : le dioxyde de carbone, l'azote, l'argon... favorisent l'extinction en diminuant la teneur en oxygène de l'atmosphère. Ils agissent donc par étouffement mais également par refroidissement et sont efficaces sur les feux de classe B ou C.

- Les hydrocarbures halogénés : ils agissent par inhibition contre un début d'incendie, beaucoup plus rapidement que le dioxyde de carbone ; on les utilise contre les feux de classe B et C.

- Le sable : très utile contre les feux de flaque, il agit par étouffement ; s'il est sec, on peut également l'utiliser sur du métal en combustion.

**Pour en savoir plus**

- ED 990 Incendie et lieu de travail. INRS.
- ED 911 Les mélanges explosifs. Gaz et vapeurs. INRS.
- ED 944 Les mélanges explosifs. Poussières combustibles. INRS.

systémique n'induisent pas le même degré de toxicité dans tous les organes. Si la toxicité majeure est limitée à un ou deux organes, ils sont appelés organes cibles ; dans le cas contraire, on parle de toxicité générale.

Les substances dangereuses pour la santé sont classées et étiquetées conformément aux critères de classification et étiquetage énoncés dans la réglementation (annexe VI de la directive 67/548/CE modifiée = annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, couramment appelée « guide de classification et d'étiquetage ») sur la base des données expérimentales et des observations chez l'homme. Le « guide de classification et d'étiquetage » est reproduit intégralement dans le document INRS ED 983.

## PATHOLOGIE – TOXICOLOGIE

La toxicologie a pour objet l'étude des effets néfastes des substances pour la santé des organismes vivants, de la relation de ces effets avec l'exposition, du devenir, du mode d'action et de la détection des substances dans l'organisme. Selon la durée de l'exposition, on parle de toxicité aiguë, subaiguë, sub-chronique ou chronique.

Les effets toxiques sont généralement catalogués selon leur site d'action ; si l'effet se produit au site de contact, on parle d'effet local ; si l'effet toxique concerne un site distant du point de pénétration, on parle de toxicité systémique. La plupart des substances produisant une toxicité

Un nouveau système a été élaboré au niveau mondial : le SGH ou système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (GHS, globally harmonized system). Il sera introduit dans l'Union européenne sous forme d'un règlement qui devrait être adopté en 2008. L'annexe VI de la directive 67/548/CEE sera remplacée par l'annexe I du futur règlement européen SGH.

**Pour en savoir plus**

- ED 983 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. INRS, 2006.

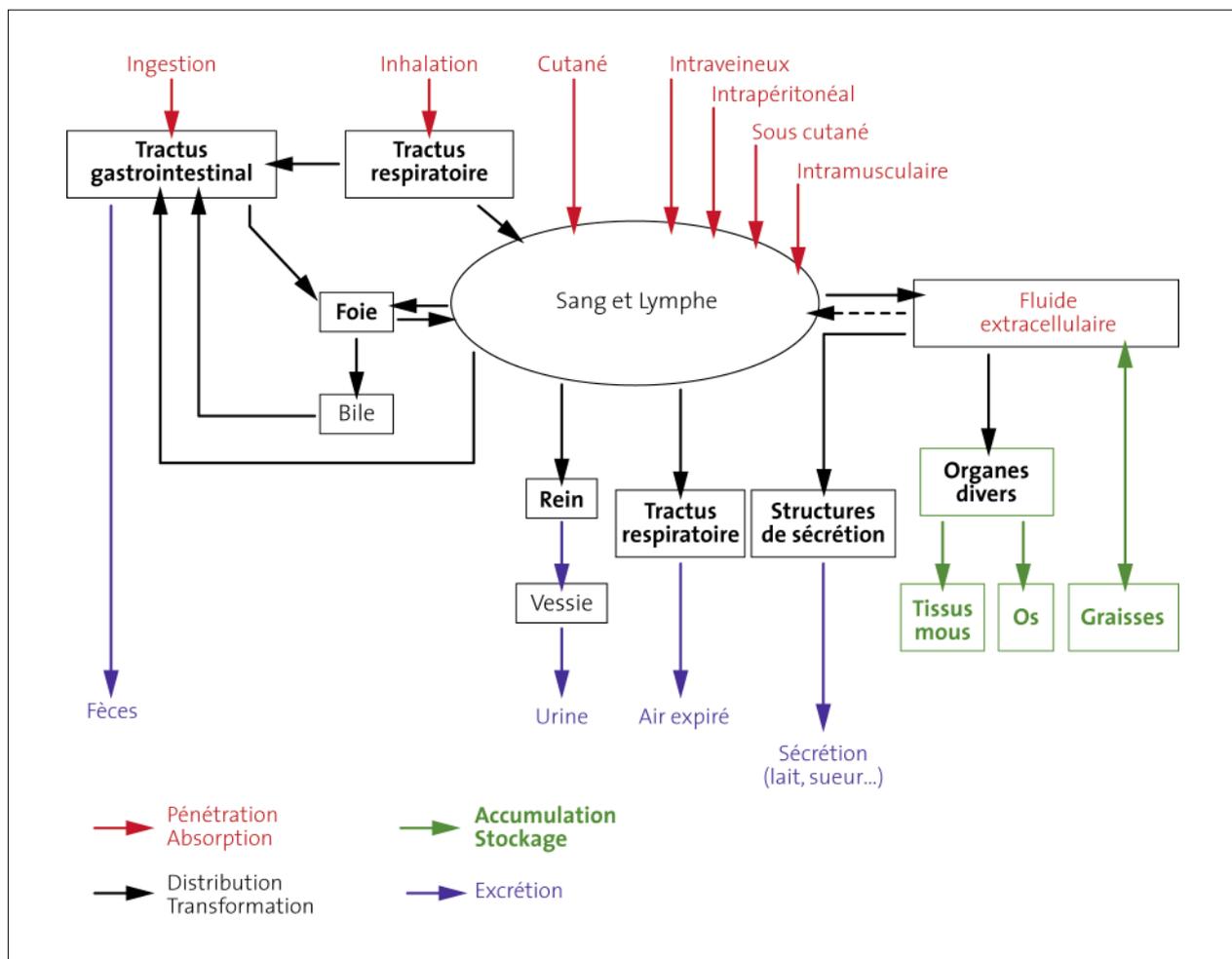


Fig. 1. Métabolisme des substances chimiques dans l'organisme.

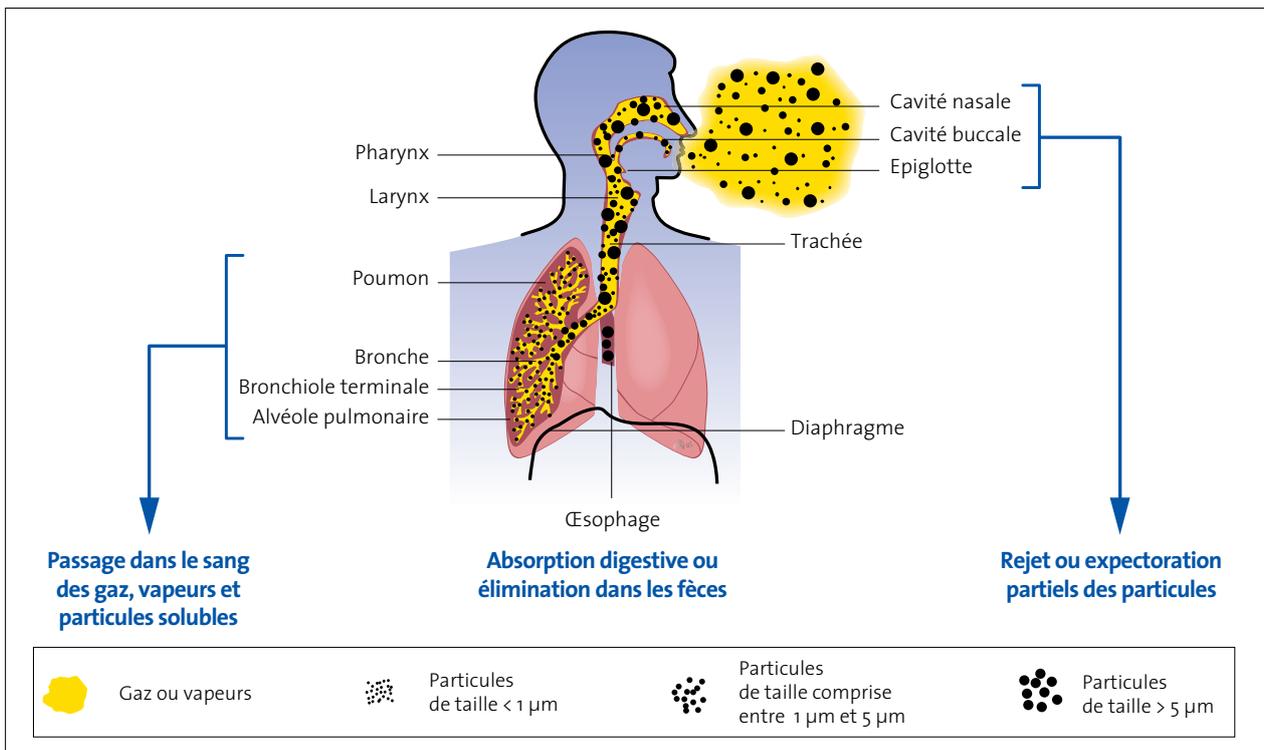


Fig. 2. Pénétration, absorption, dépôt et distribution des substances inhalées.

ED 976 Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. INRS.

<http://www.inrs.fr/dossiers/sgh.html>

## TOXICOCINÉTIQUE – MÉTABOLISME

Cette rubrique résume l'ensemble des données de la toxicocinétique et du métabolisme (ou biotransformation) déterminées **chez l'animal**. Les données **chez l'homme**, plus rarement disponibles, sont également présentées.

La toxicocinétique et le métabolisme ont pour objet l'étude du devenir des substances dans l'organisme selon quatre phases : l'absorption, la distribution dans l'organisme, la transformation et l'excrétion (fig. 1).

L'absorption, la distribution et la transformation d'une substance chimique permettent de prévoir ou de comprendre son mode d'action toxique.

### Absorption

Il s'agit du processus par lequel une substance passe dans l'organisme à partir de la zone de pénétration vers les organes ou les tissus. Son importance varie selon le produit chimique et la voie d'exposition.

Les principaux sites d'absorption sont indiqués ci-après.

#### Le tractus gastro-intestinal

En milieu professionnel, l'absorption par le tractus gastro-intestinal ne doit pas être négligée : accident, ingestion suite au non-respect de règles d'hygiène (mains souillées) ou ingestion par déglutition de substances préalablement inhalées.

Les substances étrangères qui traversent la muqueuse gastro-intestinale pénètrent dans le flux sanguin. La quantité absorbée dépend du site d'entrée :

- bouche et oesophage : les substances sont peu absorbées, étant donné leur temps de séjour très court dans ces régions ;
- estomac : absorption des acides organiques faibles, les bases sont peu absorbées. L'acidité stomacale peut modifier chimiquement certaines substances, la nourriture ingérée en même temps influence l'absorption et la toxicité ;
- intestin : site d'absorption le plus important, plus particulièrement dans l'intestin grêle. La flore intestinale et les enzymes présents peuvent transformer les substances ingérées et modifier leur toxicité ;
- colon et rectum : l'absorption est très faible.

#### Le tractus respiratoire

En milieu professionnel, l'inhalation est la principale voie d'exposition.

L'absorption d'une substance inhalée a lieu tout au long de ce tractus ; elle est fonction de la ventilation (fréquence respiratoire, que peuvent modifier des facteurs tels qu'un effort important, une bronchoconstriction d'origine allergique ou psychique...), la solubilité de la substance et la taille des particules dans le cas d'un aérosol (fig. 2).

#### La peau

En milieu professionnel, la voie cutanée peut être une voie d'exposition importante.

Les substances peuvent pénétrer à travers l'épiderme (couche externe de la peau) par simple diffusion ; les composés polaires (hydrosolubles ou solubles dans l'eau) passent à travers la couche kératinisée hydratée, les composés non polaires (liposolubles ou solubles dans les graisses) se dissolvent dans et diffusent à travers les matériaux lipidiques entre les filaments de kératine. L'hydratation de la peau, l'altération de l'épiderme, la température ou la

présence de solvant augmentent la pénétration des composés.

Il existe des différences d'absorption cutanée selon la zone corporelle (la couche la plus externe de l'épiderme présente des différences significatives de structure et de perméabilité d'une région du corps à l'autre) et selon les espèces (le singe, le porc et le cobaye sont souvent similaires à l'homme, le rat et le lapin ont une peau plus perméable, alors que la peau du chat l'est généralement moins).

Un faible pourcentage peut aussi être absorbé par les glandes sudoripares ou sébacées et les follicules capillaires.

### Les autres voies

D'autres voies de pénétration peuvent être utilisées pour l'étude du métabolisme, les injections parentérales : intraveineuses (iv) ou intra-artérielles (absorption rapide), intramusculaires, intrapéritonéales (ip) ou intrapleurales (absorption lente).

### Distribution

Les substances absorbées sont distribuées dans l'organisme selon des modèles à 1, 2 ou plusieurs compartiments (sang, organe...). La cinétique de distribution est une relation mathématique représentant la vitesse de distribution de la substance dans l'organisme. La **demi-vie biologique** est le temps nécessaire à la réduction de 50 % de la substance par dégradation ou élimination.

Le modèle à un compartiment est appliqué à une substance qui est introduite, distribuée instantanément dans tout l'organisme et éliminée en quantités proportionnelles à la charge corporelle. C'est une cinétique du premier ordre : la concentration sanguine est proportionnelle au temps.

La plupart des substances chimiques qui sont absorbées dans l'organisme suivent une cinétique qui comporte au moins 2 compartiments : le produit pénètre et se distribue dans le premier (en général le sang) puis passe dans un autre, d'où il est éliminé pour repasser éventuellement dans un troisième. La concentration dans le premier compartiment diminue avec le temps ; dans les autres, elle augmente, atteint un maximum puis diminue. Les organes les plus vascularisés (foie, rein, cœur, cerveau) reçoivent le plus de substance ; les os et le tissu adipeux, peu vascularisés, servent de stockage. La liaison avec les protéines plasmatiques est une autre forme de stockage.

### Métabolisme

Il s'agit du processus, généralement enzymatique, par lequel une substance chimique est transformée en une autre (métabolite) à l'intérieur de l'organisme.

Si la majorité des transformations métaboliques donne naissance à des composés plus polaires, plus aisément excrétables par les voies urinaire et biliaire, donc moins toxiques (détoxication), il arrive qu'un des produits de la biotransformation soit plus réactif et mieux à même de se fixer sur des molécules-cibles, donc plus toxique (bioactivation).

Les réactions de biotransformation sont classées en réactions de phase I ou de phase II : les réactions de la phase I modifient le composé en lui ajoutant une structure fonctionnelle (oxydation, réduction, hydrolyse, acétylation...), les réactions de la phase II le conjuguent avec une autre substance (sulfates, acide glucuronique, glutathion, acides aminés). Il arrive qu'une substance passe directement à la phase II.

Les enzymes de biotransformation sont largement réparties dans le corps ; cependant le foie, par sa forte concen-

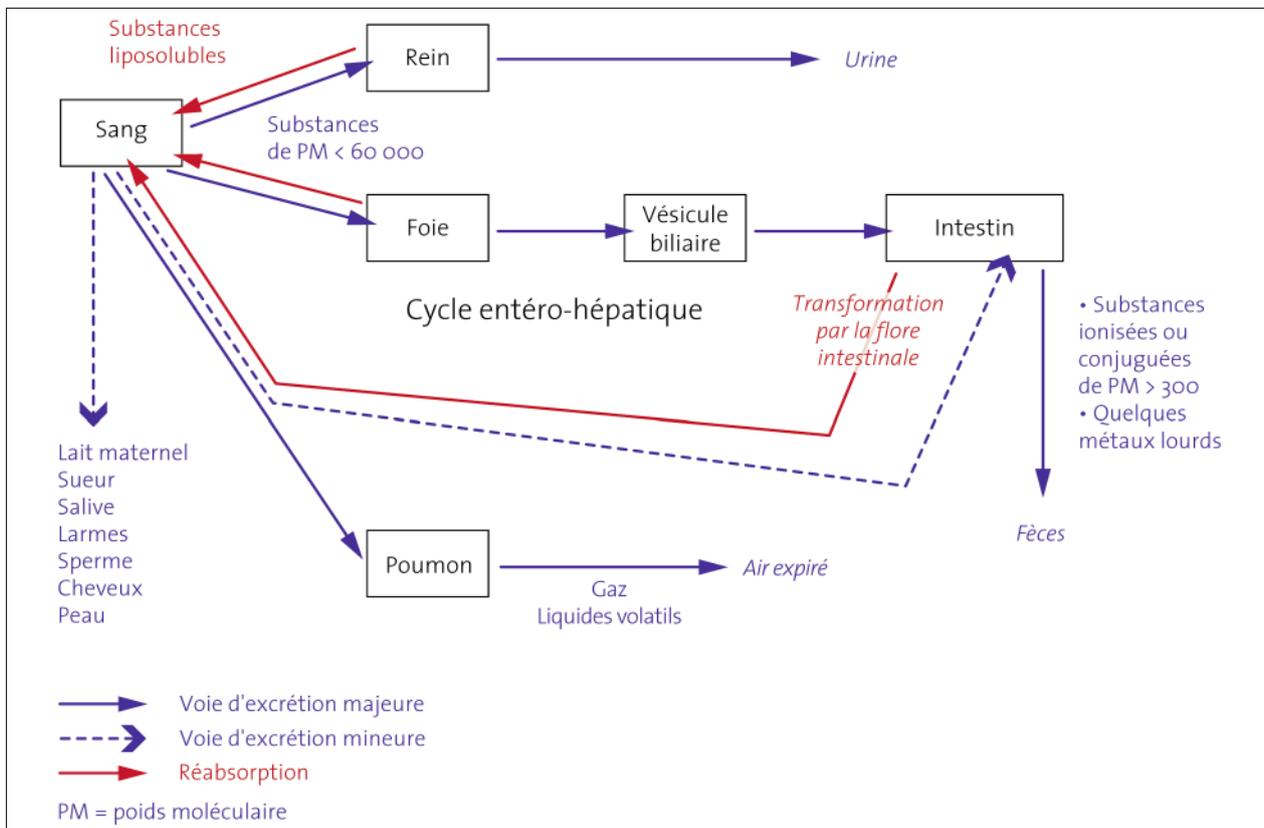


Fig. 3. Élimination des substances.

tration en enzymes, est l'organe de transformation le plus important ; les reins et les poumons représentent 10 à 30 % de la capacité hépatique. Une faible capacité existe dans la peau, les intestins, les testicules et le placenta.

L'efficacité relative de la biotransformation dépend de l'espèce, de l'âge, du sexe, de la variation génétique, de la nutrition, des maladies et de l'exposition à d'autres produits chimiques, qui peuvent inhiber ou induire les enzymes. La dose peut aussi affecter la nature de la transformation ; à faible dose, une substance pourra être transformée par une voie saturable, différente de celle empruntée à forte dose. Ceci contribue à l'existence d'un seuil de toxicité.

## Élimination

Le mode d'élimination d'un composé hors de l'organisme joue un rôle essentiel dans sa toxicité ; quand une substance toxique ou ses métabolites sont rapidement excrétés, ils ne se concentrent pas et n'endommagent pas certaines cellules essentielles. Pour quitter l'organisme, le produit chimique doit traverser une membrane cellulaire, et, de ce fait, les propriétés chimiques et physiques qui gouvernent l'absorption s'appliquent à l'excrétion. Plusieurs moyens d'excrétion existent dont les plus importants sont l'urine, les fèces et l'air expiré (fig. 3).

L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (essentiellement le poids moléculaire), sa fixation éventuelle aux protéines plasmatiques et sa polarité.

Les substances ionisées excrétées par les reins restent dans l'urine ; les substances liposolubles peuvent être réabsorbées et retourner dans la circulation sanguine. La réabsorption rénale ou intestinale augmente la demi-vie biologique des substances et potentialise leur toxicité.

Bien que ce soit une voie mineure, quelques substances peuvent être excrétées directement dans le tractus intestinal et éliminées par les fèces ; c'est un processus lent.

Les poumons représentent une voie importante d'excrétion des substances, ou de leurs métabolites, s'ils sont présents dans le sang sous forme gazeuse. Les gaz sanguins sont excrétés par diffusion passive à partir du sang vers les alvéoles, les gaz les moins solubles étant mieux éliminés. Les liquides volatils, dissous dans le sang, sont excrétés par l'air expiré à un taux qui est fonction de leur tension de vapeur.

## Surveillance biologique de l'exposition

Est indiquée ici la possibilité d'évaluer l'exposition d'un travailleur à une substance chimique par une méthode d'analyse biologique.

S'il existe des valeurs-guides en France et/ou des indices biologiques d'exposition proposés par les hygiénistes américains (BEI de l'ACGIH), ces données sont introduites dans le chapitre *Recommandations, § II - Au point de vue médical*.

### Pour en savoir plus

ED 791 Biotox. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. INRS.

<http://www.inrs.fr/biotox>

## TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

La toxicologie expérimentale étudie les troubles provoqués chez l'animal par une substance. L'extrapolation directe à l'homme des résultats obtenus chez l'animal (*in vivo*) et ceux obtenus *in vitro* ne peut se pratiquer que dans certaines limites ; il faut en tenir compte lors de l'évaluation et de l'interprétation des essais de toxicité.

### Toxicité aiguë

#### Toxicité systémique

Les tests de toxicité aiguë mesurent les effets néfastes qui apparaissent dans un temps court (1 à 14 jours) après administration d'une substance, à dose unique, ou fractionnée sur une période maximale de 24 h. Les espèces les plus fréquemment utilisées sont le rat (voie orale ou inhalation), le lapin (voie cutanée), la souris et quelquefois le chien. Les principaux effets recherchés sont la létalité (ou mortalité), la baisse de la consommation de nourriture et/ou de boisson, les variations de poids du corps ou des organes, les signes cliniques et les modifications pathologiques visibles à l'œil nu.

La relation dose-réponse met en corrélation la dose d'exposition et les modifications cliniques ou biologiques induites ; généralement, la sévérité de la réponse augmente avec la dose.

Cette relation établit le fait que le produit chimique a bien induit les effets observés, mesure la plus faible dose efficace (effet-seuil) et détermine la vitesse d'apparition de l'effet.

SGH Catégorie	1	2	3	4	5	
DL50 orale (mg/kg) <b>UE – Classification</b>	≤ 5 T + ; R 28	5-25 T ; R 25	25-50 T ; R 25	50-200 Xn ; R 22	200-300 Xn ; R 22	300-2 000 2 000-5 000
DL50 cutanée (mg/kg) <b>UE – Classification</b>	≤ 50 T + ; R 27	50-200 T ; R 24	200-400 T ; R 24	400-1 000 Xn ; R 21	1 000-2 000 Xn ; R 21	2 000-5 000
CL50 gaz (ppm) <b>UE – Classification</b>	≤ 100 T + ; R 26	100-500 T ; R 23	500-2 500 T ; R 23	2 500-5 000 Xn ; R 20	2 500-5 000 Xn ; R 20	–
CL50 vapeurs (mg/L) <b>UE – Classification</b>	≤ 0,5 T + ; R 26	0,5-2 T ; R 23	2-10 T ; R 23	10-20 Xn ; R 20	10-20 Xn ; R 20	–
CL50 aérosols, particules (mg/L) <b>UE – Classification</b>	≤ 0,05 T + ; R 26	0,05-0,25 T ; R 23	0,25-0,5 T ; R 23	0,5-1 T ; R 23	1-5 Xn ; R 20	–

Tableau 2. Toxicité aiguë, exemple de comparaison des critères de classification entre le système SGH et le système UE (directive 67/548/CEE).

Le seuil de toxicité apparaît quand l'organisme ne peut plus réparer la lésion ou détoxifier la substance. La courbe dose-réponse est utilisée pour estimer certaines doses (ou concentrations) létales comme la DL50 (dose létale pour 50 % des animaux exposés par voie orale ou cutanée) et la CL50 (concentration létale pour 50 % des animaux exposés par inhalation).

On trouvera dans le tableau 2, à titre d'exemple, une comparaison des critères de classification des substances dangereuses sur la base de leur toxicité aiguë selon le SGH et selon le système de l'Union européenne (directive 67/548/CEE). À noter que la catégorie 5 du SGH ne devrait pas être reprise dans le règlement européen SGH (en projet).

### **Irritation cutanée**

Les tests d'irritation cutanée mesurent le résultat d'un contact direct, bref et non répétitif, de la substance avec la peau ; les effets s'échelonnent d'une légère rougeur (érythème) à des modifications sévères : oedème (accumulation d'une quantité excessive de liquide extracellulaire dans les cellules, les tissus ou les cavités séreuses), escarre ou nécrose (dégénérescence qui aboutit à la mort d'une cellule ou d'un tissu), hyperplasie, effet corrosif (destruction tissulaire irréversible sur toute la profondeur de la peau).

Ils sont généralement effectués sur le lapin, plus sensible que l'homme pour l'irritation cutanée. Il existe des tests *in vitro* qui permettent de prédire les effets corrosifs.

Selon la gravité et la durée des effets observés, les substances peuvent être classées et étiquetées comme corrosives (R 35 ou R 34) ou irritantes (R 38).

Les tests par exposition cutanée répétée peuvent mettre en évidence des effets tels que dessèchement, desquamation ou gerçures de la peau liés aux propriétés dégraissantes des substances (R 66).

### **Irritation oculaire**

Les tests d'irritation oculaire mesurent le résultat d'un contact direct de la substance avec l'oeil ; la conjonctive et la cornée sont les premières touchées ; l'érosion cornéenne pouvant aller jusqu'à l'opacification. Des effets inflammatoires de l'iris sont quelquefois observés.

Les tests sont effectués sur la surface antérieure de l'oeil du lapin. Selon la gravité des effets observés, les substances pourront être classées et étiquetées comme irritantes (R 36) ou sévèrement irritantes (R 41).

### **Irritation respiratoire**

L'irritation respiratoire résulte d'une action de la substance sur les voies respiratoires. Il n'existe pas de test spécifique pour mesurer cette action. Toutefois, elle peut être confirmée par des données histopathologiques, lors d'essais appropriés de toxicité générale par inhalation après exposition unique ou répétée.

L'irritation respiratoire peut se traduire par une modification de la fréquence respiratoire mesurée grâce au test d'Alarie sur la souris (détermination de la RD50 correspondant à la dose qui induit une baisse de 50 % de la fréquence respiratoire).

L'observation chez l'animal d'une grave irritation des voies aériennes supérieures fournit des indications pour la classification et l'étiquetage des substances comme irritantes

(R 37), qui se fondent toutefois plus souvent sur l'expérience chez l'homme.

### **Sensibilisation cutanée**

Certaines réactions cutanées à une substance sont dues, non pas à un effet local d'irritation, mais à une réaction générale immunologique seulement chez certains sujets et qui se traduit par une augmentation de la sensibilité de l'organisme lors d'un nouveau contact. Il existe deux types de réactions de sensibilisation, chacune évoluant en deux étapes : la première d'« induction » (premiers contacts avec la substance), la seconde de « déclenchement » (lorsque l'organisme est sensibilisé). La première étape peut avoir une durée très variable selon les sujets et les substances. Les manifestations observées sont :

- soit une allergie immédiate, qui fait intervenir une réaction par des immunoglobulines (IgE) dont les effets apparaissent assez précocement après le contact, quelques minutes (urticaire) ;
- soit une allergie retardée, qui fait intervenir une réaction immunologique cellulaire, dont les effets apparaissent le plus souvent au moins 24 heures après l'exposition (eczéma).

Les essais toxicologiques actuellement disponibles détectent principalement des substances induisant des allergies retardées.

Il n'existe pas de méthode d'essai unique qui permette d'identifier toutes les substances ayant un potentiel sensibilisant.

De nombreux tests, basés sur la réponse au déclenchement, dont les plus utilisés sont le test de maximalisation de Magnusson et Kligman et le test de Buehler, ont été mis au point et validés sur le cobaye.

Après une première exposition (période d'induction), les animaux sont soumis, environ deux semaines après la dernière exposition d'induction, à une exposition de déclenchement, en vue d'établir par un examen de la réaction cutanée si un état d'hypersensibilité a été induit.

Il existe également un test sur la souris, LLNA (Local Lymph Node Assay : essai du ganglion lymphatique local) basé sur les événements immunologiques provoqués par l'allergène pendant la phase d'induction, entre autres, la prolifération induite des lymphocytes locaux.

Les substances sont classées comme sensibilisantes (R 43) si elles provoquent une réponse positive chez au moins 30 % (test de maximalisation), 15 % des animaux (test de Buehler) ou si elles induisent au moins un triplement de la prolifération des lymphocytes dans le LLNA.

### **Sensibilisation respiratoire**

Il n'existe pas de test expérimental utilisé de manière conventionnelle pour mesurer le potentiel sensibilisant par inhalation d'une substance chimique. Toutefois les données suivantes peuvent donner des indications :

- mesures des IgE (par exemple chez la souris) ;
- réactions pulmonaires spécifiques chez le cobaye.

La classification et l'étiquetage des substances sensibilisantes par inhalation (R 42) sont en principe fondés sur l'expérience chez l'homme.

### **Toxicité subaiguë/subchronique et chronique**

La **toxicité subaiguë/subchronique** résulte d'une exposition répétée ou prolongée des animaux d'expérience pen-

dant plusieurs semaines (en général 28 jours) jusqu'à 3 mois (90 jours), ce qui correspond à une période brève au regard de leur espérance de vie. Le rat est l'espèce utilisée de préférence.

Les effets observés peuvent inclure :

- des altérations légères :
  - modification du gain de poids corporel, de la consommation de nourriture ou d'eau, des paramètres de la biochimie clinique, de l'hématologie ou du poids des organes sans preuve de dysfonctionnement organique ;
  - des réactions adaptatives (augmentation du poids du foie par exemple) ;
- des lésions graves :
  - létalité liée à la substance ;
  - modifications fonctionnelles majeures du système nerveux ou d'un autre organe ;
  - modification importante des paramètres de la biochimie clinique ou de l'hématologie ;
  - modifications morphologiques graves, observées au microscope après autopsie, dans des organes vitaux ayant une capacité régénératrice (foie, rein...) ; ou mortalité cellulaire importante dans des organes vitaux incapables de se régénérer (cœur, nerf...) ou dans les populations de cellules souches (moelle osseuse...).

Lorsqu'on a démontré un mécanisme de toxicité spécifique de l'espèce animale (par exemple, par des voies métaboliques spécifiques), les effets correspondants ne sont pas pris en compte dans l'évaluation des propriétés dangereuses de la substance.

**La toxicité chronique** résulte d'une exposition répétée, pendant plusieurs mois ou années représentant une grande partie de la vie des animaux. Les études de toxicité chronique permettent de mettre en évidence des lésions cumulatives d'un organe spécifique (système cardio-vasculaire, foie, système immunitaire, reins, système nerveux, système respiratoire). Ces lésions apparaissent après un temps de latence, se développent lentement, sont de longue durée et souvent irréversibles.

Une étude de toxicité par dose répétée permet normalement de déterminer une dose sans effet toxique (NOAEL : No Observed Adverse Effect Level) et la plus faible dose avec effet toxique (LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level), tous les effets dangereux qui pourraient être observés à la fois chez l'homme et chez l'animal étant pris en compte, quelle que soit leur gravité. Il est en général admis que la NOAEL décroît lorsque la durée d'exposition augmente. Lorsque plusieurs NOAELs sont disponibles pour le même effet, c'est la valeur la plus basse qui est utilisée pour l'évaluation des risques.

Pour la classification et l'étiquetage, seules les lésions graves (en particulier les modifications irréversibles) qui se manifestent à des doses préoccupantes sont prises en considération. Selon le niveau des doses auquel apparaissent ces lésions, les substances sont classées toxiques ou nocives en précisant éventuellement l'organe cible (R 48 avec indication de la voie d'administration).

## Effets génotoxiques

Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui peut aboutir à une modification des caractéristiques phénotypiques de l'organisme. Le matériel

génétique est le support de l'hérédité constitué par les gènes (portions de l'ADN). Le génotype d'un organisme correspond à l'ensemble des gènes contenus dans les cellules d'un individu et qui déterminent les caractères apparents de cet individu. Le phénotype d'un individu (aspect extérieur) est conditionné par son génotype.

Les altérations peuvent impliquer un gène unique (mutation génique), un ensemble de gènes ou un chromosome entier (élément du noyau cellulaire portant les gènes). Les effets concernant des gènes peuvent être des mutations ponctuelles ou de profondes modifications au sein du gène. Les effets sur des chromosomes entiers peuvent entraîner des modifications structurelles ou numériques.

Une substance génotoxique augmente l'apparition de mutations. Il existe deux sortes de lésions induites :

- les mutations germinales qui endommagent l'ADN du spermatozoïde ou de l'ovule. Ces mutations sont transmises aux générations futures et peuvent être létales pour l'embryon ou le fœtus ; elles sont mises en évidence sur les cellules germinales par des tests réalisés *in vivo* (létalité dominante, mutation d'un locus spécifique, translocation héréditaire, anomalies chromosomiques, échanges de chromatides soeurs, synthèse non programmée de l'ADN, ou liaison covalente à l'ADN) ;
- les mutations somatiques, qui lèsent l'ADN de toutes les autres cellules, ne sont pas héréditaires ; elles entraînent la mortalité cellulaire, la transmission de la mutation aux cellules du même tissu ou même la cancérogenèse. Les tests sont nombreux : *in vitro* sur bactéries (test d'Ames) ou cellules en culture (mutagenèse ou cytogénétique) et *in vivo* sur la moelle osseuse (micronoyau, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides soeurs), tests d'effet sur l'ADN (synthèse non programmée, liaison covalente, défauts), le sang périphérique (micronoyau, aberrations chromosomiques) ou essai de taches colorées sur le pelage de souris (spot-test).

Certains essais *in vitro* permettent de tester les effets des métabolites des substances. Pour cela, le produit à étudier est mélangé avant application avec un système d'activation métabolique à base d'enzymes responsables de la métabolisation des xénobiotiques.

Les tests *in vitro* sont effectués au début du processus d'évaluation et doivent normalement être complétés par des tests *in vivo*.

Les résultats positifs dans les essais de génotoxicité sont généralement considérés comme une alerte pour une éventuelle activité cancérogène ou des effets sur la reproduction.

Les résultats des tests *in vivo* sont pris en compte de façon prioritaire pour la classification des substances comme mutagènes de catégorie 2 (R 46) ou 3 (R 40) selon le niveau de preuves fournies par les études. La catégorie 2 se fonde sur une présomption plus forte que la catégorie 3.

## Effets cancérogènes

La cancérogenèse est un processus complexe multi-étapes de croissance et de différenciation anormales, qui peut conduire au développement d'un cancer. Il existe deux étapes essentielles : l'initiation, dans laquelle la cellule normale subit des modifications irréversibles et la promotion, pendant laquelle les cellules initiées sont stimulées dans leur progression vers le cancer. Une substance chimique peut être initiatrice (action directe sur l'ADN) ou promotrice (sans action directe sur l'ADN) ou

les deux à la fois. Le résultat est une croissance tumorale (ou néoplasme), bénigne ou maligne.

Les néoplasmes malins peuvent former des métastases (foyer de cellules cancéreuses en rapport avec un cancer préexistant mais développé à distance de ce dernier et sans continuité avec lui); ils portent le nom du tissu atteint suivi de « sarcome » (fibrosarcome, ostéosarcome, liposarcome...) ou précédé de « carcinome » (carcinome épidermoïde, carcinome hépatocellulaire, adénocarcinome gastrique...). Les néoplasmes bénins n'ont jamais de métastases; ils sont appelés par le nom du tissu atteint suivi de « ome » (fibrome, lipome, adénome...).

L'étude du métabolisme de la substance peut montrer la formation d'un métabolite réactif; capable d'interagir avec l'ADN. Cet effet est mis en évidence par une mesure des adduits formés (substance ou partie de substance liée de façon covalente aux macromolécules biologiques).

Une substance est cancérigène lorsqu'elle provoque une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes ou une diminution du délai d'apparition des tumeurs. L'évaluation de ces effets repose essentiellement sur les résultats d'études à long terme chez l'animal et il est préférable de disposer de résultats sur deux espèces différentes. Les espèces préférées pour les tests de cancérogenèse sont le rat et la souris; l'étude doit en général couvrir la majeure partie de la durée de vie normale des animaux d'expérience, soit 24 mois environ. Les résultats sont évalués au moyen d'une méthode statistique appropriée.

Des informations secondaires peuvent intervenir dans l'évaluation du potentiel cancérogène, telles que des données sur la génotoxicité, des études métaboliques ou biochimiques, l'induction de tumeurs bénignes, les relations structurelles avec d'autres substances cancérogènes connues.

Certains arguments réduisent le caractère significatif des tumeurs induites expérimentalement, tels que :

- des effets cancérogènes uniquement à très fortes doses;
- l'apparition de tumeurs, surtout à fortes doses, uniquement dans des organes particuliers de certaines espèces connues pour leur propension à la formation d'un nombre important de tumeurs spontanées;
- l'apparition de tumeurs sur certains organes qui n'existent pas chez l'homme;
- l'apparition de tumeurs, uniquement au site d'application, dans des systèmes de test très sensibles (par exemple après injection ip ou sc [sous-cutanée]) si la cible n'est pas pertinente pour l'homme;
- l'existence d'un mécanisme secondaire d'action n'apparaissant qu'à partir d'un certain seuil (par exemple, les effets hormonaux sur des organes cibles ou sur des mécanismes de régulation physiologique, la stimulation chronique de la prolifération des cellules);
- l'existence d'un mécanisme spécifique de l'espèce pour la formation de tumeurs (par exemple, par des voies métaboliques spécifiques).

La classification réglementaire des substances cancérogènes à partir des données animales repose sur le niveau de preuve fourni par les études :

■ les substances cancérogènes de catégorie 2 (R 45 ou R 49) sont celles pour lesquelles on dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme puisse provoquer un cancer; elles doivent être assimilées à des substances que l'on sait être cancérogènes chez l'homme;

■ les substances cancérogènes de catégorie 3 (R 40) sont préoccupantes en raison d'effets cancérogènes possibles, mais les informations disponibles n'apportent pas de preuves suffisantes. Elles peuvent être divisées en deux sous-catégories :

- les substances suffisamment étudiées, mais pour lesquelles il n'existe pas d'effets tumorigènes suffisants pour entraîner le classement dans la catégorie 2. Par ailleurs, des études complémentaires ne seraient pas susceptibles d'apporter d'autres informations pertinentes pour la classification;
- les substances insuffisamment étudiées.

Il existe d'autres systèmes de classification non réglementaire, tels que celui du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer, Lyon). D'une manière générale, le classement d'un composé chimique est une affaire de jugement scientifique, qui s'appuie sur le caractère plus ou moins probant des éléments d'approbation tirés d'études sur l'animal, des données chez l'homme (cf. section suivante) et d'autres informations pertinentes.

#### **Pour en savoir plus**

ED 976 Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. INRS.

<http://www.iarc.fr>

### **Effets sur la reproduction**

La toxicité pour la reproduction comprend l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez le mâle ou la femelle et l'induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance. Elle peut être subdivisée en deux rubriques principales :

#### **Effets sur la fertilité**

Cette catégorie comprend les effets néfastes sur la libido, le comportement sexuel, les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'ovogenèse ou sur l'activité hormonale ou la réponse physiologique qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation elle-même ou le développement de l'ovule fécondé jusqu'à et y compris l'implantation.

#### **Toxicité pour le développement**

Elle est considérée dans son sens le plus large, y compris tout effet perturbant le développement normal, aussi bien avant qu'après la naissance. Cela comprend les effets toxiques sur l'embryon (embryotoxicité) et le fœtus (foetotoxicité) tels que l'avortement, la mort, la réduction du poids corporel, le retard de croissance et de développement, la toxicité pour les organes, les anomalies structurelles (effets tératogènes), les anomalies fonctionnelles, les anomalies péri- ou post-natales, ainsi que l'altération du développement mental ou physique après la naissance, jusqu'au et y compris le développement pubertaire normal.

L'embryon correspond à la première période de la vie intra-utérine de la fécondation à la fin de l'organogenèse (chez l'homme, jusqu'au 3<sup>e</sup> mois de grossesse). Le fœtus correspond à la période de la vie intra-utérine comprenant la maturation fonctionnelle et la croissance jusqu'à la naissance (au-delà de 3 mois de grossesse chez l'homme).

Des études appropriées (étude de fertilité sur une ou deux générations, étude de tératogenèse) permettent de mettre en évidence les effets toxiques sur la reproduction et

de calculer différents index utilisés lors de l'évaluation des propriétés de la substance :

- index de fertilité : pourcentage d'accouplements entraînant une gestation ;
- index de gestation : pourcentage de gestations aboutissant à la mise bas d'animaux en vie ;
- index de viabilité : pourcentage de nouveau-nés qui survivent au moins 4 jours ;
- index de lactation : pourcentage des animaux en vie à 4 jours qui sont encore en vie au moment du sevrage à 21 jours.

Des NOAELs et LOAELs sont déterminées pour la fertilité, l'embryo- et la foetotoxicité, la tératogenèse et les effets sur le nouveau-né. Les produits les plus préoccupants sont ceux qui provoquent des altérations de la reproduction, soit en l'absence d'effets toxiques, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques ; cependant, ce dommage ne doit pas être un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques induits chez les parents.

La classification réglementaire des substances toxiques pour la reproduction à partir des données animales repose sur le niveau de preuves fournies par les études :

- les substances toxiques pour la reproduction de catégorie 2 (R 60 et/ou R 61) sont celles pour lesquelles on dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme puisse altérer la fertilité et/ou entraîner des effets sur le développement ; elles doivent être assimilées à des substances que l'on sait être toxiques pour la reproduction chez l'homme ;
- les substances toxiques pour la reproduction de catégorie 3 (R 62 et/ou R 63) sont préoccupantes en raison d'effets possibles sur la fertilité et/ou le développement, mais les informations disponibles n'apportent pas de preuves suffisantes.

Certaines substances peuvent entraîner des effets néfastes sur la descendance, suite à l'exposition via le lait maternel. Des indications peuvent être obtenues dans des études toxicocinétiques et des études sur une ou deux générations.

## TOXICITÉ SUR L'HOMME

Cette section mentionne, de façon aussi exhaustive que possible, les effets néfastes rapportés chez l'homme dans la littérature. Ces effets sont classés, comme pour la toxicité expérimentale, en cinq rubriques.

### Toxicité aiguë

La « toxicité aiguë » concerne l'ensemble des signes pathologiques qui suivent une exposition généralement unique, à forte dose ou concentration élevée. Il s'agit là le plus souvent d'accidents survenant après une inhalation ou une projection cutanée (cas le plus fréquent en milieu professionnel) ou plus rarement après ingestion accidentelle.

Les effets sont généralement décrits dans des articles où sont rapportés un seul ou quelques cas d'intoxications. Comme c'est le plus souvent le cas en toxicologie, la nature et l'intensité de l'intoxication observée dépendra de la quantité de produit absorbée, de l'état antérieur du sujet et des soins effectués. La description faite dans la

fiche sera toujours maximaliste puisqu'elle comprendra l'ensemble des signes observés dans les différents cas.

Les intoxications aiguës donnent généralement lieu à des effets brefs et réversibles qui se manifestent dans un délai plus ou moins long, de quelques minutes à plusieurs heures ; et une intoxication dont les effets ne seraient pas apparus après plusieurs heures ne doit pas être considérée comme bénigne. Dans les cas les plus graves, les intoxications aiguës peuvent se compliquer de séquelles irréversibles sur certains organes qui seront également spécifiés.

En raison de leur faible viscosité, certaines substances (essentiellement des hydrocarbures) peuvent provoquer une atteinte des poumons, en cas d'aspiration après ingestion accidentelle (R 65).

L'irritation est un élément important en milieu professionnel. Elle correspond ici à l'effet qui peut survenir après une projection unique ou une exposition forte mais de courte durée. L'intensité possible de l'action irritante sur la peau est décrite ; elle peut aller de la simple sensation de picotement à une brûlure grave (substances corrosives) avec cicatrice séquellaire. Pour l'oeil, les conséquences sont variables selon le produit (l'action des bases est plus grave que celle des acides) et les parties de l'organe atteintes : la conjonctivite (inflammation de la conjonctive) est souvent superficielle et réversible, les lésions de l'iris et de la cornée (kératite) peuvent se traduire par des perturbations définitives de la vue.

L'action irritante sur les bronches est également mentionnée, les faibles irritations se traduisent par une simple gêne respiratoire, accompagnée ou non de toux, mais il faut se méfier d'actions plus graves conduisant par exemple à un oedème du poumon et/ou à des séquelles bronchiques graves comme l'emphysème ou le syndrome d'hypersensibilité bronchique non spécifique.

Pour de nombreuses substances, il existe des preuves de sensibilisation cutanée (eczéma, urticaire) chez l'homme. Il peut s'agir de tests épicutanés (patch tests...), de cas isolés ou d'études épidémiologiques montrant l'apparition de dermatites de contact allergiques. Plus rarement, il existe des preuves de sensibilisation (ou hypersensibilité) respiratoire : les manifestations observées sont de type asthme, rhinite ou alvéolite.

### Toxicité chronique

La « toxicité chronique » regroupe l'ensemble des effets liés à des expositions répétées à des doses ou concentrations plus faibles que celles entraînant des effets aigus et qui peuvent être retrouvées lors d'utilisations professionnelles.

Les effets décrits proviennent soit de publications rapportant quelques cas, soit de résultats d'études épidémiologiques. Il s'agit alors le plus souvent d'études de cohortes (étude sur une population exposée, comparée à une autre non exposée), parfois d'études dites cas-témoins (où l'on compare les expositions chez des sujets présentant une certaine pathologie à celles de sujets ne présentant pas cette pathologie).

Cette méthodologie est lourde ; elle implique une recherche a posteriori des expositions et est souvent peu précise sur les niveaux d'exposition, surtout lorsque les affections étudiées peuvent apparaître après un long délai. Il est par ailleurs rare que des sujets soient exposés à une seule

substance dans leur carrière professionnelle. Les résultats doivent donc tenir compte des effets possibles d'expositions concomitantes. Pour certaines manifestations pathologiques, il faut également prendre en compte des expositions non professionnelles : tabac et bronchites ou affections pulmonaires, alcool ou médicaments et troubles hépatiques ou neurologiques.

Les faits présentés dans la fiche tiennent compte de ces biais et essaient toujours de les mentionner et d'en évaluer l'importance. Les résultats ne sont parfois pas extrapolables à d'autres secteurs professionnels que ceux étudiés dans l'étude rapportée.

Généralement, les troubles indiqués sont d'abord cliniques, mais également radiologiques ou biologiques. La terminologie employée n'est volontairement pas simplifiée car la précision est importante ; elle peut alors dérouter le lecteur qui aura intérêt à demander des précisions à un médecin ; le médecin du travail est alors l'interlocuteur le mieux placé.

Selon la quantité de données disponibles, celles-ci seront présentées de façon globale (données disponibles peu nombreuses) ou détaillées par organe (foie, reins...) comme pour le plomb.

### Effets génotoxiques

Pour un nombre croissant de substances, on dispose d'études visant à mettre en évidence une action mutagène chez l'être humain. Les méthodes sont dérivées de celles décrites dans le chapitre *Toxicité expérimentale*. L'effet d'un mutagène est le plus souvent recherché dans les urines (test d'Ames) ou sur certaines cellules sanguines des salariés (micronoyaux, aberrations chromosomiques, comètes...); on peut également chercher des liaisons entre la substance testée et diverses molécules intracellulaires : adduits à l'ADN ou à l'hémoglobine.

Lorsqu'ils sont positifs, les résultats de ces examens fournissent des indications sur l'existence probable d'une exposition à une substance génotoxique. Ceci incite à renforcer les mesures de prévention déjà mises en oeuvre. Par contre, il n'est pas possible d'en déduire des précisions en termes de risque individuel, concernant par exemple une augmentation du risque cancérogène, et ces résultats seront toujours interprétés collectivement.

Ces méthodes, qui restent encore du domaine de la recherche, sont souvent employées pour évaluer l'efficacité de mesures de prévention et la nécessité de les modifier. Elles ne devraient être actuellement interprétées et utilisées que de façon collective (étude d'un groupe exposé) et non pour une surveillance individuelle.

### Effets cancérogènes

On considère qu'une substance est cancérogène lorsqu'elle augmente la fréquence des tumeurs cancéreuses dans la population exposée, mais également si elle peut en réduire la période d'incubation ou modifier le type de tumeurs observées dans cette population.

Les données proviennent le plus souvent d'études épidémiologiques. La nature de celles-ci et les biais possibles pour leur interprétation sont les mêmes que ceux indiqués dans le paragraphe sur la « toxicité chronique ». Dans le cas de la cancérogenèse, les études sont réalisées souvent plusieurs dizaines d'années après le début des expositions. Il n'est donc pas étonnant que les niveaux

d'exposition, les coexpositions et les facteurs intercurrents puissent être difficiles à évaluer et à prendre en compte. Ce décalage entre l'exposition et les effets rend également délicate l'évaluation des risques potentiels à un moment où les expositions ont pu être déjà réduites et donc également la fréquence d'apparition.

Une enquête « négative » ne signifie pas nécessairement qu'un produit n'est pas cancérogène. Cela implique seulement que dans les conditions considérées, il n'y a pas de différence dans la survenue de cancers entre les exposés et les témoins.

Les substances pour lesquelles on dispose de suffisamment d'éléments chez l'homme pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme et l'apparition de cancers sont classées cancérogènes de catégorie 1 (R 45 ou R 49).

### Effets sur la reproduction

Les « effets sur la reproduction » traitent des altérations de la fertilité (chez l'homme et chez la femme), des possibilités d'avortement (fausse couche) et de toute action perturbant le développement de la descendance (malformations pour l'essentiel). On indique de plus s'il existe un risque en cas d'allaitement.

Il est particulièrement important de connaître les niveaux ou les conditions d'exposition pour lesquels sont survenus les effets considérés. Ainsi, une malformation rapportée après une intoxication aiguë à une période particulière de la grossesse ne doit pas nécessairement inquiéter en cas d'exposition à faible dose, même répétée. Malheureusement, dans de nombreux cas, les informations concernant ces points ne figurent pas dans la littérature.

Les substances pour lesquelles on dispose de données épidémiologiques positives appropriées sont classées et étiquetées toxiques pour la reproduction de catégorie 1 (R 60 et/ou R 61).

## RÉGLEMENTATION

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. Les textes spécifiques liés à l'utilisation en agriculture ne sont pas indiqués dans ce chapitre (sauf cas particuliers de certaines substances actives pesticides).

### HYGIÈNE ET SÉCURITÉ DU TRAVAIL

Le Code du travail est en cours de recodification. La partie IV concerne la santé et la sécurité au travail. Les textes cités ci-dessous apparaîtront sous leur nouvelle codification dans les fiches toxicologiques éditées après parution du nouveau Code du travail. Une correspondance anciens/nouveaux articles et nouveaux/anciens articles sera accessible sur le site du ministère du Travail (<http://www.travail.gouv.fr>) et sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

La prévention du risque chimique consiste à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents

chimiques dangereux avec des dispositions spécifiques pour les produits cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (CMR) ou pour les procédés cancérigènes.

Elle s'articule autour de quatre grands principes :

- procéder à une évaluation des risques ;
- si le risque ne peut pas être supprimé, le réduire au minimum par des mesures de prévention et de protection adaptées ;
- former et informer les utilisateurs ;
- assurer la surveillance médicale des salariés exposés.

Seize rubriques peuvent composer cette partie, mais elles n'apparaissent pas forcément pour tous les produits. Leur présence (ou leur absence) constitue, en soi, une première information. Pour les approfondir, il convient de se reporter aux textes eux-mêmes.

### **Pour en savoir plus**

TJ 23 Prévention du risque chimique sur les lieux de travail. Aide-mémoire juridique. INRS.

TJ 5 Aération et assainissement des lieux de travail. Aide-mémoire juridique. INRS.

TJ 20 Prévention des incendies sur les lieux de travail. Aide-mémoire juridique. INRS.

ED 984 Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide mémoire technique. INRS.

ED 835 Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale. INRS.

ED 982 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Textes réglementaires et commentaires. INRS.

ED 983. Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. INRS.

## **1. Règles générales de prévention des risques chimiques**

- Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail (seuls les articles R. 231-54-7, 8, 13, 14, 17 s'appliquent aux CMR de catégorie 1 ou 2).
- Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au *JO*).

## **2. Prévention du risque cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction**

- Articles R. 231-56 à R. 231-56-12 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. Douches**

- Arrêté du 23 juillet 1947 modifié pris en application de l'article R. 232-2-4 du Code du travail (travaux insalubres ou salissants figurant en annexe dans les tableaux 1 et 2).

## **6. Cuves et réservoirs**

- Article R. 233-46 du Code du travail.

## **7. Valeurs limites d'exposition professionnelle**

Cette rubrique mentionne les textes français et les directives européennes concernés :

- l'article R. 231-58 du Code du travail fixe des VLEP contraignantes (par décrets publiés au *JO*) ;
- des arrêtés établissent la liste des VLEP indicatives (la 1<sup>re</sup> liste a été publiée dans l'arrêté du 30 juin 2004) ;
- la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 et ses modifications propose des VLEP indicatives ;
- des textes spécifiques : par exemple le décret du 26 avril 1988 modifié concernant certaines substances lors d'opérations de fumigation ;
- directives de la Commission des Communautés européennes (ex. dir. 2000/39/CE du 8 juin 2000 et dir. 2006/15/CE du 7 février 2006 pour les deux premières listes de VLEP).

## **8. 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.

## **9. 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 et indication du tableau de MP.

## **10. Surveillance médicale renforcée**

Sont indiqués dans cette rubrique, les textes pris en application du Code du travail et qui concernent certains produits chimiques :

- arrêté du 11 juillet 1977 (*JO* du 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale ;
- d'autres textes spécifiques (par exemple benzène, plomb, cancer de la vessie...).

## **11. Surveillance médicale post-professionnelle**

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale (s'applique aux cancérigènes catégories 1 ou 2) et arrêté du 28 février 1995 (*JO* du 22 mars 1995) fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérigènes.

## **12. Classification et étiquetage**

Dans cette rubrique, on distingue les substances (arrêté du 20 avril 1994 et ses modifications) et les préparations qui sont des mélanges de substances (arrêté du 9 novembre 2004 modifié).

Lorsque la substance figure à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 = annexe 1 de la directive 67/548/CEE), sa classification harmonisée au niveau de l'Union européenne est indiquée (catégories de danger et phrases de risques R) ; l'étiquette correspondante est représentée en première page de la fiche.

Un nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage, le SGH (GHS), sera publié sous forme de règlement européen SGH en 2008 : les classifications et les étiquetages harmonisés selon les 2 systèmes figurent dans les fiches toxicologiques éditées après publication de ce règlement.

### 13. Travaux interdits

Concernent notamment les produits spécifiquement cités dans les textes suivants :

- Femmes : art. R. 234-9 et R. 234-10 du Code du travail.
- Jeunes travailleurs : art. R. 234-16, R. 234-20 et R. 234-21 du Code du travail.
- Salariés sous contrat à durée déterminée, salariés des entreprises de travail temporaire : arrêté du 8 octobre 1990 modifié (JO du 9 novembre 1990).

### 14. Réglementations spécifiques concernant la protection des travailleurs

Par exemple : travaux de fumigation (décret 88-448 du 26 avril 1988 modifié)...

### 15. 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. Figurent notamment sur cette liste les travaux exposant à des substances ou préparations explosives, comburantes, extrêmement inflammables, facilement inflammables, inflammables, très toxiques, toxiques, nocives, cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction.

### 16. Limitations d'emploi (Code du travail)

Mention est faite ici des textes réglementaires, lorsqu'ils existent, qui limitent l'emploi de la substance considérée en vue notamment de protéger la santé des travailleurs. Les limitations peuvent prendre la forme d'un emploi réglementé, c'est-à-dire qu'elles restreignent l'utilisation de la substance à certaines applications. Dans une minorité de cas, elles prennent la forme d'une interdiction avec exception ou même d'une interdiction totale.

*Les limitations d'emploi ou de commercialisation visant à réduire les risques pour l'environnement ou pour le public sont indiquées aux rubriques « Protection de l'environnement » ou « Protection de la population ».*

## UTILISATION EN AGRICULTURE

Il existe une réglementation spécifique pour la mise sur le marché et l'utilisation des produits chimiques à usage agricole qu'il s'agisse d'engrais et surtout de pesticides. Elle subit d'importantes évolutions depuis quelques années. Cette rubrique n'est plus renseignée et il appartient au lecteur de s'informer auprès des autorités concernées.

## PROTECTION DE LA POPULATION

Cette rubrique renvoie à des textes issus du Code de la santé publique avec, essentiellement :

- un rappel des obligations d'**étiquetage**,
- et, s'il y a lieu, les **limitations d'emploi** (notamment interdiction de mise à disposition du public de produits CMR de catégorie 1 ou 2).

## PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

La législation concernant la protection de l'environnement s'est amplifiée depuis quelques années et impose des mesures à mettre en place dans différents domaines : la prévention des risques majeurs, la lutte contre les pollutions du milieu naturel, la valorisation et le recyclage des déchets, la diminution des nuisances...

Les fiches toxicologiques se limitent :

- à un rappel de la réglementation des **installations classées** : les seules rubriques mentionnées se rapportent au produit chimique lui-même et non à son utilisation (les rubriques spécifiques à l'activité dans l'entreprise ne peuvent pas figurer dans ce paragraphe) ;
- aux **limitations d'emploi** éventuelles liées à la protection de l'environnement (par exemple, règlement « ozone »).

L'objet de la législation des installations classées est de soumettre à la surveillance de l'administration les installations qui présentent des dangers ou des inconvénients pour l'environnement, ce terme étant pris dans son acception la plus large.

## TRANSPORT

Le transport de produits chimiques s'inscrit dans le cadre plus vaste du transport de matières dangereuses qui fait l'objet de réglementations, tant nationales qu'internationales, variables selon le moyen de transport utilisé. Bien que l'objectif premier de ces législations soit de minimiser le risque durant le transport, elles visent également à permettre une intervention rapide et adaptée lors d'un éventuel accident afin de réduire autant que possible les conséquences sur les personnes, l'environnement et les biens.

Les produits dangereux y sont répartis en différentes classes. De cette classification, découlent les obligations concernant les quantités maximales à transporter, le conditionnement, l'emballage, la signalisation et l'étiquetage sur les véhicules et les colis renfermant des matières dangereuses.

Cette rubrique précise les règlements à consulter éventuellement pour le transport des produits :

- transport terrestre national ou international (route, chemin de fer, voie de navigation intérieure) : RID, ADR, ADN ;
- transport par air : IATA ;
- transport par mer : IDMG.

## RECOMMANDATIONS

### I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Dans cette partie, l'INRS recommande les principales mesures de prévention collective ou individuelle à mettre en place lors du stockage et de la manipulation de la substance considérée. Ces recommandations restent générales, car elles dépendent beaucoup des circonstances d'emploi de la substance, forme et état physique inclus : dans l'entreprise, le lecteur devra adapter ces mesures aux conditions particulières d'exposition, en tenant compte

des obligations réglementaires qui ne sont pas toutes reprises dans cette partie.

## Stockage

Les recommandations portent notamment sur la conception des lieux de stockage, les incompatibilités entre substances à prendre en compte pour la répartition des produits dans différentes zones. Elles précisent les principaux moyens de prévention à mettre en oeuvre (cuve de rétention, ventilation) ainsi que les mesures à prendre pour des interventions d'urgence.

## Manipulation

Cette rubrique traite de l'information du personnel, du choix et de la conception des protections collectives en fonction, par exemple, des voies de pénétration correspondant à l'exposition (aspiration à la source des gaz, vapeurs ou poussières pour les risques par inhalation).

Les recommandations concernent également les contrôles auxquels il faut procéder (contrôle de l'atmosphère), les équipements de protection individuelle à mettre à disposition du personnel en fonction des conditions de manipulation (gants résistants aux produits, appareils de protection respiratoire...), les règles d'hygiène à instaurer (douches, nettoyage des vêtements de travail et des locaux...).

On trouve dans cette rubrique quelques indications sur la maîtrise des rejets, la récupération, le stockage et l'élimination des emballages et des déchets.

## II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

### Surveillance médicale du personnel exposé

Les conduites à tenir proposées ici ne sont pas des obligations réglementaires, sauf dans quelques cas où la réglementation fixe des recommandations en matière de surveillance médicale. Ces conseils sont ceux qui paraissent les plus adaptés à des expositions continues ou régulières (8 heures par jour ; 40 heures par semaine) au produit pur ; ils ont pour objectif de guider le médecin du travail soucieux de mettre en place la surveillance médicale la plus appropriée. En aucun cas, ils ne peuvent être suivis à la lettre sans une appréciation du poste de travail, de l'intensité et de la durée de l'exposition à la substance, des co-expositions ainsi que des particularités de chaque individu surveillé.

La **visite médicale d'embauche** lors de la prise d'un nouveau poste de travail est une obligation ; elle doit pour certains produits précéder la prise de poste et en tout cas être réalisée avant la fin de la période d'essai ; elle a pour but de vérifier qu'il n'existe pas de contre-indication médicale au poste de travail. Elle comporte une phase d'interrogatoire, d'examen clinique et éventuellement, des examens complémentaires.

Des **visites ultérieures** sont prévues : leur périodicité dépend de la nature de la nuisance, elle sera au moins annuelle pour les substances nécessitant une surveillance médicale renforcée sinon elle aura lieu au moins tous les deux ans. Leur contenu est à l'appréciation du médecin du travail, sauf lorsque des modalités particulières sont réglementairement imposées. La surveillance médicale dépendra des résultats de l'évaluation des risques réalisée sous la responsabilité du chef d'entreprise (document unique) et des données de la fiche d'entreprise établie par le

médecin du travail. Les données recueillies lors de l'interrogatoire du salarié permettront de vérifier l'absence de modifications notables des conditions de travail. Pour l'évaluation des risques, il sera procédé à une visite du poste et tenu compte des dangers de chacune des substances manipulées ou engendrées lors de la mise en oeuvre des procédés et des niveaux d'exposition. Dans quelques cas, comme le benzène ou le plomb, des recommandations et instructions techniques sont fixées par les textes réglementaires, auxquels il conviendra de se reporter pour une information plus complète. Il sera également important de tenir compte des modalités spécifiques de suivi pour les salariés susceptibles d'être exposés à des substances dites CMR de catégories 1 et 2 (cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction).

Lors des visites d'embauche ou périodiques, les organes indiqués comme à surveiller en priorité sont ceux pour lesquels des effets ont été observés chez l'homme ou chez l'animal. L'objectif est de prévenir toute aggravation d'une pathologie existante ou de dépister tout effet néfaste nouveau.

Dans certains cas, en fonction de la toxicité de la substance et des organes cibles, **des examens complémentaires** peuvent être préconisés (tant lors de la visite d'embauche que lors des visites périodiques) soit pour la détermination de l'aptitude des sujets soit pour la surveillance de ces derniers. Ces examens n'ont dans la plupart des cas, encore une fois, aucun caractère réglementaire et restent totalement à l'appréciation du médecin du travail. Lorsque des examens sont réglementairement conseillés voire obligatoires, cette information est spécifiquement mentionnée. Si l'organe cible est le système nerveux, un électromyogramme qui permet l'étude de la conduction nerveuse dans les nerfs périphériques peut être prescrit, s'il s'agit du cœur, un électrocardiogramme (ECG) ; pour l'appareil respiratoire, soit une radiographie thoracique de face, soit des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) qui permettent d'apprécier toute modification des volumes et/ou des débits respiratoires, voire une étude du débit de pointe (ou peak flow meter) réalisée en atmosphère de travail qui explore les anomalies des gros troncs bronchiques. Si la substance a une toxicité sanguine, des analyses hématologiques de type numération formule sanguine – plaquettes (NFS – plaquettes) peuvent être demandées ; si la toxicité est hépatique, des dosages d'enzymes hépatiques comme les transaminases et/ou GGT (gamma glutamyl transférase), peuvent être prescrits.

### Surveillance biologique de l'exposition

Elle consiste à doser, le plus souvent dans le sang et/ou les urines, la substance elle-même, son (ses) métabolite(s) ou à mesurer une modification biochimique réversible caractéristique de l'action de la substance ; elle est pour le médecin du travail un moyen d'apprécier l'imprégnation du sujet, témoin de l'exposition globale (et non uniquement par voie respiratoire). Elle est mentionnée dans ce paragraphe lorsqu'elle est réalisable par des méthodes fiables et que des indicateurs biologiques d'exposition utilisables en France ou fixés dans d'autres pays (notamment BEI proposé par l'ACGIH aux États-Unis) ont été établis. En dehors du plomb et du monoxyde de carbone, cette surveillance biologique n'a pas de caractère réglementaire.

Les résultats de la surveillance biologique comparés aux valeurs de référence citées permettent de guider le

médecin du travail pour l'évaluation des risques (un complément d'information sur la toxicocinétique et le métabolisme de la substance peut être retrouvé au chapitre *Toxicocinétique – Métabolisme*).

#### **Pour en savoir plus**

ED 791 Biotox. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. INRS.

<http://www.inrs.fr/biotox>

Certains travaux sont interdits réglementairement aux femmes, a fortiori aux femmes enceintes, ou spécifiquement aux femmes enceintes (benzène, plomb et composés, certains dérivés d'hydrocarbures aromatiques, esters thiophosphoriques, mercure et composés, certains pesticides, silice).

La réglementation impose de ne pas exposer les femmes enceintes ou allaitant aux substances toxiques pour la reproduction de catégories 1 ou 2 (R 60, R 61).

Pour les substances étiquetées avec d'autres phrases de risques spécifiques pour la fonction de reproduction (R 62, R 63, R 64) ou des phrases de risques attirant l'attention sur des risques sérieux pouvant par ailleurs influencer le bon déroulement de la grossesse et la croissance de l'enfant (R 39, R 40 et/ou R 68, R 45, R 49, R 46, R 33), il est conseillé, en fonction des résultats de l'évaluation des risques, de prendre des mesures de prévention particulières pour les femmes enceintes ou allaitant.

Il est conseillé à toutes les femmes en âge de procréer d'informer le médecin du travail de leur projet de grossesse, en particulier pour les expositions à des substances, soit classées toxiques pour la reproduction, soit présentant des effets sur la reproduction chez l'animal, sans toutefois entraîner une classification et un étiquetage. Le médecin pourra proposer une éventuelle modification du poste de travail en dehors d'une situation d'urgence.

#### **Pour en savoir plus**

Fiches Demeter. Cédérom INRS.

## Mesures à prendre en cas d'accident

Ce paragraphe s'adresse principalement aux secouristes du travail. En fonction des voies d'exposition à la substance, des conduites à tenir en cas d'urgence sont proposées ; sauf exception, elles doivent être accessibles à tous.

S'il s'agit de projections cutanées et/ou oculaires, le principe est le même : il faut éliminer rapidement en lavant de façon prolongée et abondante le plus souvent à l'eau.

En cas d'inhalation, les gestes de premier secours doivent être immédiatement réalisés, la victime est extraite de l'atmosphère polluée et les sauveteurs prennent toutes les précautions nécessaires pour leur propre sécurité.

En cas d'ingestion, on évitera en général de faire vomir le patient, le risque étant le passage pulmonaire du produit lui-même ou de la mousse pour les produits moussants, ce qui entraînerait des lésions pulmonaires surajoutées (cas des produits pétroliers ou des caustiques). Pour certaines substances, le danger d'aspiration n'est pas essentiel et il peut toutefois être clairement préconisé de faire vomir.

Dans de rares cas, des conduites spécifiques seront proposées en raison d'un risque d'intoxication majeure ; cependant, elles ne seront pas détaillées ici, ce paragraphe s'adressant principalement aux secouristes du travail.

## BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie recense les références des différents documents qui ont été consultés pour élaborer la fiche toxicologique. Il s'agit le plus souvent d'articles ou d'ouvrages scientifiques et techniques, de rapports d'études, d'extraits de bases de données spécialisées.

# ANNEXE 1

## ABRÉVIATIONS

<b>BAT</b>	Biologische Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen (valeurs allemandes d'indicateurs biologiques d'exposition).
<b>BEI</b>	Biological Exposure Indices (valeurs américaines d'indicateurs biologiques d'exposition) (voir IBE).
<b>CMR</b>	Cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction.
<b>CLO</b>	Plus forte concentration sans effet létal pour les animaux exposés par inhalation.
<b>CL50</b>	Concentration létale pour 50 % des animaux exposés par inhalation.
<b>DLO</b>	Plus forte dose sans effet létal pour les animaux exposés par voie orale ou cutanée.
<b>DL50</b>	Dose létale pour 50 % des animaux exposés par voie orale ou cutanée.
<b>EPI</b>	Équipement de protection individuel.
<b>FDS</b>	Fiche de données de sécurité.
<b>IBE</b>	Indicateur biologique d'exposition.
<b>LOAEL</b>	Lowest observed adverse effect level ou dose (concentration) la plus faible pour laquelle un effet indésirable est identifié.
<b>NOAEL</b>	No observed adverse effect level ou dose (concentration) sans effet indésirable observé.
<b>NOEL</b>	No observed effect level ou dose (concentration) sans effet observé.
<b>RD50</b>	Dose qui induit une baisse de 50 % de la fréquence respiratoire.
<b>TLV</b>	Threshold limit value, valeur limite d'exposition professionnelle de l'ACGIH.
<b>TLV-C</b>	Threshold limit value-ceiling (ACGIH).
<b>TLV-STEL</b>	Threshold limit value – short-term exposure (ACGIH).
<b>TLV-TWA</b>	Threshold limit value – time-weighted average (ACGIH).
<b>Valeur MAK</b>	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration, valeur limite d'exposition professionnelle de la Commission allemande DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft).
<b>VGF</b>	Valeurs-guides utilisables en France comme indicateurs biologiques d'exposition.
<b>VLB</b>	Valeur limite biologique : l'abréviation VLB est réservée aux valeurs réglementaires contraignantes ; à ce jour (date d'édition de cette fiche), il n'existe qu'une seule VLB pour les salariés exposés au plomb (voir FT 59).
<b>VLEP</b>	Valeur limite d'exposition professionnelle dans l'air des locaux de travail.
<b>VLCT</b>	Valeur limite court terme (VLEP se rapportant à une période de 15 min sauf indication contraire).
<b>VME</b>	Valeur limite de moyenne d'exposition (VLEP mesurée ou calculée pour une période de 8 h/j, 40 h/sem ou sur 8 h).

## SIGLES D'ORGANISATIONS CITÉES

<b>ACGIH</b>	American conference of governmental industrial hygienists. <a href="http://www.acgih.org">http://www.acgih.org</a>
<b>CIRC (IARC)</b>	Centre international de recherche sur le cancer (International agency of research on cancer). <a href="http://www.iarc.fr">http://www.iarc.fr</a>
<b>CNAMTS</b>	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.
<b>DFG</b>	Deutsche Forschungsmeinschaft. <a href="http://www.dfg.de">http://www.dfg.de</a>
<b>ECB</b>	Bureau européen des produits chimiques (European chemicals bureau). <a href="http://ecb.jrc.it">http://ecb.jrc.it</a>
<b>UE</b>	Union européenne.
<b>OCDE</b>	Organisation de coopération et de développement économiques.
<b>OSHA</b>	Occupational safety hygiene agency. <a href="http://www.osha.org">http://www.osha.org</a>
<b>ECHA</b>	European Chemicals Agency

## ANNEXE 2

### SYMBOLES ET INDICATIONS DE DANGER

			
E - Explosif	F - Facilement inflammable	T - Toxique	Xi - irritant
			
O - Comburant	F+ - Extrêmement inflammable	T+ - Très toxique	Xn - Nocif
			
	C - Corrosif	N - Dangereux pour l'environnement	

**Remarque :** les lettres E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi et N ne font pas partie du symbole.

## ANNEXE 3

### PHRASES DE RISQUE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE DES SUBSTANCES DANGEREUSES (SELON L'ARRÊTÉ DU 20 AVRIL 1994 MODIFIÉ ET LA DIRECTIVE 67/548/CEE MODIFIÉE)

- |  |  |
|--|--|
| <b>R 1</b> Explosif à l'état sec.  | <b>R 27</b> Très toxique par contact avec la peau.   |
| <b>R 2</b> Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.       | <b>R 28</b> Très toxique par ingestion.  |
| <b>R 3</b> Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition. | <b>R 29</b> Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.  |
| <b>R 4</b> Forme des composés métalliques très sensibles.  | <b>R 30</b> Peut devenir facilement inflammable pendant l'utilisation.   |
| <b>R 5</b> Danger d'explosion sous l'action de la chaleur.   | <b>R 31</b> Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique.  |
| <b>R 6</b> Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air.                                 | <b>R 32</b> Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.   |
| <b>R 7</b> Peut provoquer un incendie.   | <b>R 33</b> Danger d'effets cumulatifs.  |
| <b>R 8</b> Favorise l'inflammation des matières combustibles.  | <b>R 34</b> Provoque des brûlures.   |
| <b>R 9</b> Peut exploser en mélange avec des matières combustibles.                                  | <b>R 35</b> Provoque de graves brûlures.   |
| <b>R 10</b> Inflammable  | <b>R 36</b> Irritant pour les yeux.  |
| <b>R 11</b> Facilement inflammable.  | <b>R 37</b> Irritant pour les voies respiratoires.   |
| <b>R 12</b> Extrêmement inflammable.   | <b>R 38</b> Irritant pour la peau.   |
| <b>R 14</b> Réagit violemment au contact de l'eau.   | <b>R 39</b> Danger d'effets irréversibles très graves.<br>combinée, par exemple : R 39/23 – Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.)   |
| <b>R 15</b> Au contact de l'eau, dégage des gaz extrêmement inflammables.                            | <b>R 40</b> Effet cancérigène suspecté – preuves insuffisantes.  |
| <b>R 16</b> Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.                                | <b>R 41</b> Risque de lésions oculaires graves.  |
| <b>R 17</b> Spontanément inflammable à l'air.  | <b>R 42</b> Peut entraîner une sensibilisation par inhalation.   |
| <b>R 18</b> Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif.    | <b>R 43</b> Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.   |
| <b>R 19</b> Peut former des peroxydes explosifs.   | <b>R 44</b> Risque d'explosion si chauffé en chambre confinée.   |
| <b>R 20</b> Nocif par inhalation.  | <b>R 45</b> Peut provoquer le cancer.  |
| <b>R 21</b> Nocif par contact avec la peau.  | <b>R 46</b> Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires.  |
| <b>R 22</b> Nocif en cas d'ingestion.  | <b>R 48</b> Risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée.<br>(Toujours combinée, par exemple : R 48/23 – Toxique : risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.) |
| <b>R 23</b> Toxique par inhalation.  | <b>R 49</b> Peut provoquer le cancer par inhalation.   |
| <b>R 24</b> Toxique par contact avec la peau.  | <b>R 50</b> Très toxique pour les organismes aquatiques.   |
| <b>R 25</b> Toxique en cas d'ingestion.  | <b>R 51</b> Toxique pour les organismes aquatiques.  |
| <b>R 26</b> Très toxique par inhalation.   |  |

- R 52 Nocif pour les organismes aquatiques.
- R 53 Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 54 Toxique pour la flore.
- R 55 Toxique pour la faune.
- R 56 Toxique pour les organismes du sol.
- R 57 Toxique pour les abeilles.
- R 58 Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement.
- R 59 Dangereux pour la couche d'ozone.
- R 60 Peut altérer la fertilité.

## Combinaison des phrases R

- R 14/15 Réagit violemment au contact de l'eau en dégageant des gaz extrêmement inflammables.
- R 15/29 Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques et extrêmement inflammables.
- R 20/21 Nocif par inhalation et par contact avec la peau.
- R 20/22 Nocif par inhalation et par ingestion.
- R 20/21/22 Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 21/22 Nocif par contact avec la peau et par ingestion.
- R 23/24 Toxique par inhalation et par contact avec la peau.
- R 23/25 Toxique par inhalation et par ingestion.
- R 23/24/25 Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 24/25 Toxique par contact avec la peau et par ingestion.
- R 26/27 Très toxique par inhalation et par contact avec la peau.
- R 26/28 Très toxique par inhalation et par ingestion.
- R 26/27/28 Très toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 27/28 Très toxique par contact avec la peau et par ingestion.
- R 36/37 Irritant pour les yeux et les voies respiratoires.
- R 36/38 Irritant pour les yeux et la peau.
- R 36/37/38 Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.
- R 37/38 Irritant pour les voies respiratoires et la peau.
- R 39/23 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.
- R 39/24 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.
- R 39/25 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.
- R 39/23/24 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.
- R 39/23/25 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.
- R 39/24/25 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.
- R 39/23/24/25 Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 39/26 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.
- R 39/27 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.
- R 39/28 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.
- R 39/26/27 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.
- R 39/26/28 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.
- R 39/27/28 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.
- R 39/26/27/28 Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

- R 61 Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R 62 Risque possible d'altération de la fertilité.
- R 63 Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R 64 Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.
- R 65 Nocif : peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion.
- R 66 L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau.
- R 67 L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.
- R 68 Possibilité d'effets irréversibles.

- R 42/43 Peut entraîner une sensibilisation par inhalation et par contact avec la peau.
- R 48/20 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
- R 48/21 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau.
- R 48/22 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.
- R 48/20/21 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par contact avec la peau.
- R 48/20/22 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.
- R 48/21/22 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau et par ingestion.
- R 48/20/21/22 Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 48/23 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
- R 48/24 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau.
- R 48/25 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.
- R 48/23/24 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par contact avec la peau.
- R 48/23/25 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.
- R 48/24/25 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau et par ingestion.
- R 48/23/24/25 Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 50/53 Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 51/53 Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 52/53 Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 68/20 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation.
- R 68/21 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau.
- R 68/22 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par ingestion.
- R 68/20/21 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par contact avec la peau.
- R 68/20/22 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par ingestion.
- R 68/21/22 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau et par ingestion.
- R 68/20/21/22 Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

## ANNEXE 4

### CORRESPONDANCE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE / RÉGLEMENTATION FRANÇAISE

	Union européenne (directive de base / règlement)	France
Prévention du risque chimique	Directive 98/24/CE	Articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du Code du travail (décret 2003-1254 du 23 décembre 2003)
Prévention du risque – cancérigène (C) } – mutagène (M) } – toxique pour la reproduction (R)	Directive 2004/37/CE (CM catégories 1 ou 2) (R non concerné)	Articles R. 231-56 à R. 231-56-12 du Code du travail (décret 2001-97 du 1er février 2001, modifié) (CMR catégories 1 ou 2)
Classification/étiquetage – Substances	Directive 67/548/CEE (*) (+ adaptations ou ATP)	Arrêté du 20 avril 1994 modifié (*)
– Préparations	Directive 1999/45/CE (*)	Arrêté du 9 novembre 2004 modifié (*)
Limitations d'emploi (restrictions de fabrication, de mise sur le marché, d'utilisation de certaines substances et préparations dangereuses)	Règlement CE n° 1907/2006 (REACH), annexe XVII (**) (abrogeant la directive 76/769/CEE (**))	Arrêté du 7 août 1997 et ses modifications (protection du public) (**) Décrets (protection de l'environnement, protection des travailleurs) (**)

(\*) Un nouveau système a été élaboré au niveau mondial : le SGH ou système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (GHS, globally harmonized system). Il sera introduit dans l'Union européenne sous forme d'un règlement européen qui devrait être adopté en 2008. En conséquence, les directives et textes français d'adaptation cités dans le tableau seront abrogés. Toutefois l'application du règlement européen se fera progressivement selon un échéancier qui prévoit son application complète pour 2015.

(\*\*) Les substances de la directive 76/769/CEE modifiée en dernier lieu par la directive 2006/139/CE de la Commission, concernées par les restrictions d'emploi, sont reprises dans l'annexe XVII du règlement européen n° 1907/2006 (REACH). Il est prévu que les États membres puissent maintenir des restrictions existantes plus strictes jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2013. D'ici-là et au plus tard le 1<sup>er</sup> juin 2009, la Commission établira un inventaire des restrictions.