

A 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 la première édition, ou de la dernière refonte, 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, seule la partie « Réglementation », y compris l'étiquetage, a été mise à jour par rapport à l'édition précédente.

Chaque fiche suit un plan type en 6 parties :

- Identification
- Caractéristiques
- Risques
- Réglementation
- Recommandations
- Bibliographie

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.

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 XXX-XX-X ou XXXXXX-XX-X.

Numéro CE (EINECS ou ELINCS)

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^{er} janvier 1971 et le 18 septembre 1981.

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.

Ces deux listes sont publiées par la Commission européenne.

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 I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié).

Etiquette

L'étiquetage est la première information, essentielle et concise, fournie à l'utilisateur sur les dangers et les précautions à prendre lors de l'utilisation d'une substance dangereuse.

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, 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). Même s'il possède la dernière édition de la fiche, il appartient 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 :

- l'étiquetage réglementaire ne vise que les substances les plus dangereuses, répondant aux critères de danger définis dans la réglementation ; par ailleurs, il est basé sur les données disponibles au moment de son établissement ;
- 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.

Caractéristiques

Utilisation

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.

Substance	Limite olfactive (ppm)	Valeur Limite (ppm)
Acétate d'éthyle	3,9	400
Acétone	13	750
Hexane	130	50
Tétrachlorure de carbone		2

Solubilité

Capacité du produit à se dissoudre dans l'eau ou une autre substance. Elle est donnée de préférence en g/100ml 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 comme insoluble, peu soluble ou très soluble. Un liquide ne formant qu'une phase avec l'eau ou un autre solvant est signalé comme 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 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).

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. Les fiches toxico-

logiques indiquent généralement la tension de vapeur du produit à trois températures différentes.

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 vapeur (Pa) à 20 °C :			
P < 5	5 < P < 1 000	1 000 < P < 5 000	P > 5 000
Très peu volatil	Modérément volatil	Volatil	Très volatil
Ex. : phthalate de di(2-éthylhexyle) (3,4.10 ⁻⁵ Pa)	Ex. : 2-butoxyéthanol (89 Pa)	Ex. : eau (2 300 Pa)	Ex. : oxyde de diéthyle (57 800 Pa)

Rappel : 1 atm = 101,3 kPa = 1013 mbar = 760 mm Hg.

Indice d'évaporation

Exprime la rapidité avec laquelle un produit s'évapore. Il s'agit d'une grandeur empirique, donnant le rapport de la durée d'évaporation du solvant à celle d'un solvant de référence, en général l'oxyde de diéthyle (DIN 53170) ou l'acétate de *n*-butyle. L'indice d'évaporation de l'acétate de *n*-butyle, rapporté à l'oxyde de diéthyle, est de 14. Plus l'indice d'évaporation est élevé, plus il y a des chances d'obtenir rapidement une concentration élevée dans l'air.

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.

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 (≤ 2 ou $\geq 11,5$) se traduisent par des risques de brûlures.

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 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 sur la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et préparations dangereuses (annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994) classe les liquides inflammables en trois catégories :

Inflammable : 21 °C \leq point d'éclair \leq 55 °C

Facilement inflammable : point d'éclair \leq 21 °C

Extrêmement inflammable : point d'éclair \leq 0 °C et point d'ébullition \leq 35 °C

Pour les substances solides inflammables, il n'y a pas de point d'éclair : elles sont considérées facilement inflammables lorsque qu'elles brûlent rapidement, c'est-à-dire lorsque leur vitesse de combustion dépasse une certaine limite.

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 réceptacles, 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 °C et une température d'auto-inflammation de 223 °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 °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. Cette concentration n'est pas connue avec autant de précision que pour un gaz. Elle est influencée par la granulométrie des poussières.

ppm

Partie par million en volume, unité couramment utilisée pour exprimer les concentrations de gaz ou de vapeurs dans l'air (1 ppm = 1µl/l ou 1 cm³/m³). La correspondance entre les valeurs exprimées en ppm et celle exprimées en mg/m³ est donnée par la formule suivante :

$V = 24,45 \text{ à } 25 \text{ °C et sous pression normale (101,3 kPa)}$

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 exemples :
 - 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 indique, quand l'information est disponible, les matériaux généralement utilisés dans l'industrie pour le stockage du produit.

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

La démarche d'identification des polluants et de détermination des concentrations dans l'atmosphère des lieux de travail constitue une étape déterminante dans l'évaluation du risque et la mise en place de mesures de prévention.

Cette rubrique indique les méthodes d'analyse directe et les techniques de prélèvement et d'analyse d'atmosphère, sélectionnées comme étant les mieux adaptées et les plus fiables :

- méthodes INRS validées sur site (CD-Rom INRS « Métrologie des polluants »)

- méthodes publiées par des organismes étrangers tels que NIOSH, OSHA, HSE, BIA, IRSST...

- méthodes extraites de la littérature scientifique et applicables aux problèmes d'hygiène industrielle.

Les méthodes physico-chimiques d'analyse (chromatographie, spectrométrie infrarouge (IR) et ultraviolet (UV), absorption atomique, plasma...) disponibles dans la plupart des laboratoires sont privilégiées.

Risques

Risques d'incendie

Cette rubrique résume les informations sur l'inflammabilité du produit et cite les agents extincteurs préconisés en cas d'incendie.

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.

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, etc. 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 ; comme il est sec, on peut également l'utiliser sur du métal en combustion.

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, subchronique 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 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 sont classées et étiquetées conformément aux critères de classification et étiquetage énoncés dans la réglementation (annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994, couramment appelée « guide de classification et étiquetage ») sur la base des données expérimentales et des observations chez l'homme. Nous présentons ici des extraits de cette réglementation et en annexe, le libellé des phrases types de risque (phrases R). L'intégralité du « guide de classification » est reproduit dans le document ND 1961 (INRS)(*).

(*) Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. Paris, INRS, ND 1961.

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 ; son mode d'excrétion permet d'envisager une éventuelle surveillance biologique de l'exposition.

1. 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 :

1.1. Le tractus gastro-intestinal

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

- bouche et œsophage : 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.

En milieu professionnel, l'absorption par le tractus gastro-intestinal est rare (accident, ingestion suite au non-respect de règles d'hygiène ou ingestion par déglutition de substances préalablement inhalées).

1.2. Le tractus respiratoire

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

1.3. La peau

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.

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

1.4. Les autres voies

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

2. Distribution

Les substances absorbées sont distribuées dans l'organisme selon des modèles à 1, 2, ou plusieurs compartiments (C). 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 (fig. 3, [A]) 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 et la demi-vie biologique de la substance est égale au temps nécessaire pour éliminer du plasma 50 % du produit.

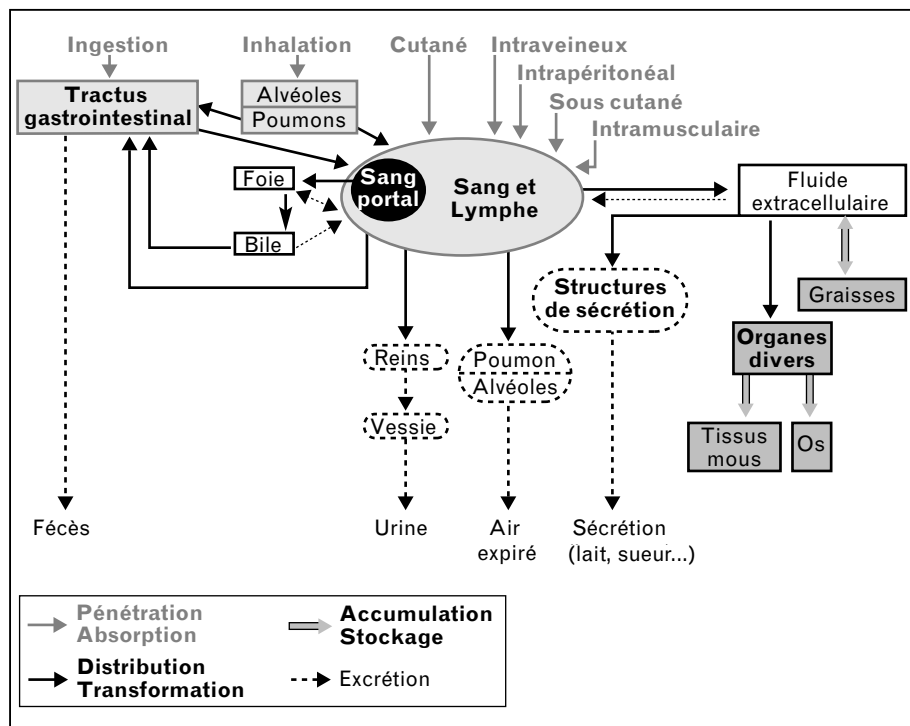


Fig. 1. Métabolisme des substances chimiques dans l'organisme (d'après : Casarett and Doull's toxicology, 5^e éd - The basic science of poisons. New York, Mc Graw-Hill, 1996, p. 91).

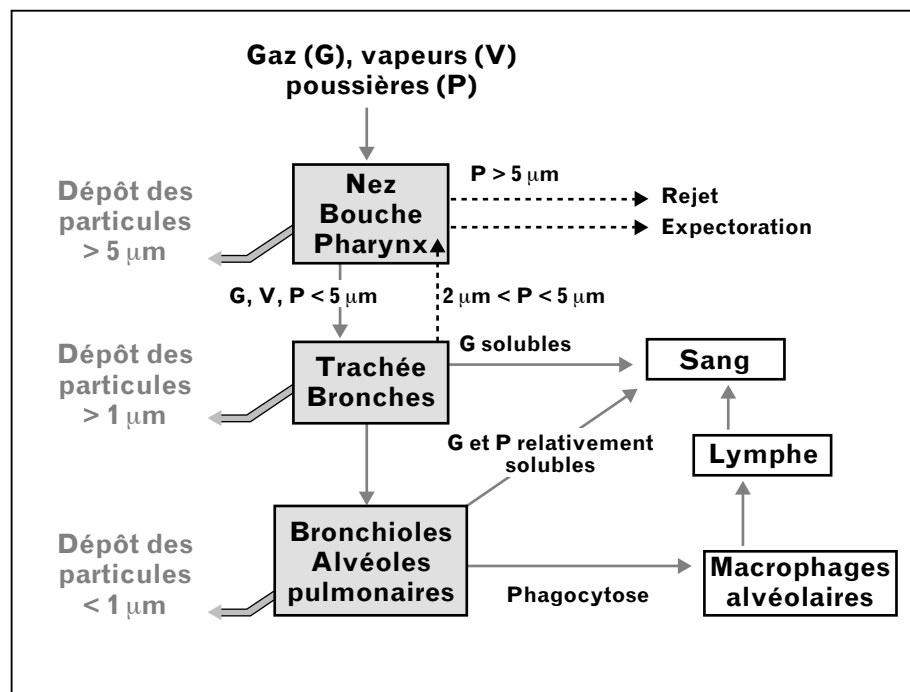


Fig. 2. Pénétration, absorption, dépôt et distribution des substances inhalées

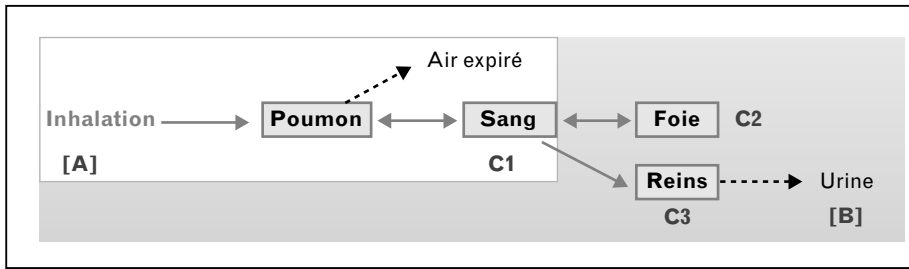


Fig. 3. Modèle à 1 [A], 2 ou 3 [B] compartiments

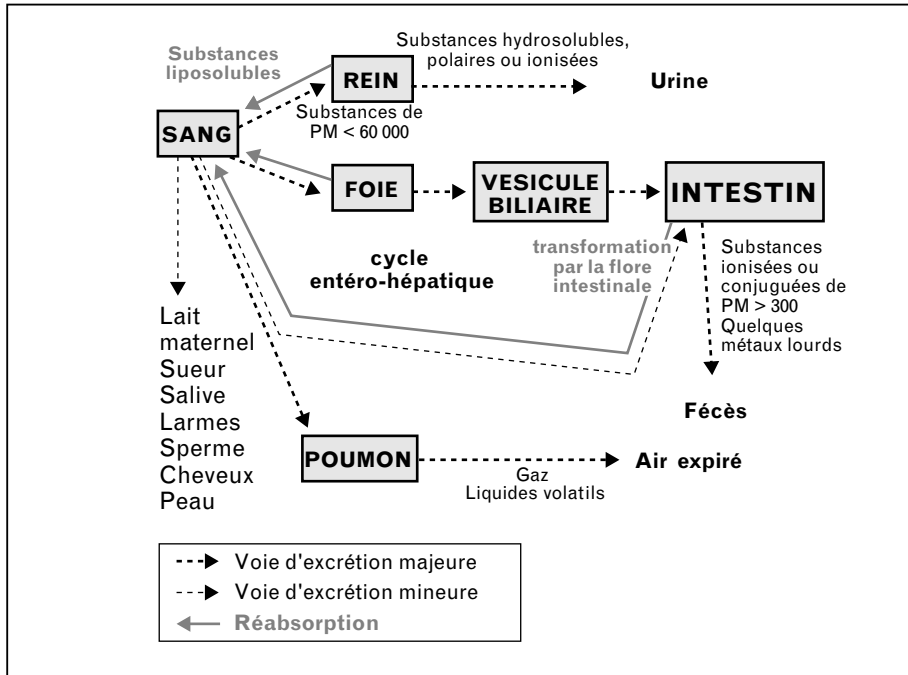


Fig. 4. Élimination des substances
PM : poids moléculaire

La plupart des substances chimiques qui sont absorbées dans l'organisme suivent une cinétique qui comporte au moins 2 compartiments (fig. 3, [B]) : 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.

3. Biotransformation

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 excrétés 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 les 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 généralement réparties dans le corps, cependant le foie est l'organe de transformation le plus important, par sa forte concentration en

enzymes ; 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.

4. 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 des 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 voies d'excrétion existent dont les plus importantes sont l'urine, les fécès et l'air expiré (fig. 4).

L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (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 fécès ; 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.

Toxicité expérimentale

La toxicologie expérimentale est un domaine en plein développement, qui étudie les troubles provoqués chez l'animal par une substance ou un mélange. 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), on y ajoute 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.

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 DL_{50} (dose létale pour 50% des animaux exposés par voie orale ou cutanée) et la CL_{50} (concentration létale pour 50% des animaux exposés par inhalation).

On trouvera dans le tableau ci-dessous un extrait des critères de classification et étiquetage des substances dangereuses sur la base de leur toxicité aiguë.

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 : œdème (accumulation d'une quantité excessive d'eau 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'œil ; 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'œil 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.

Extrait des critères de classification et étiquetage des substances dangereuses sur la base de leur toxicité aiguë

	Voie orale chez le rat	Voie cutanée chez le rat ou le lapin	Voie inhalatoire chez le rat
T+ Très toxique	$DL_{50} \leq 25 \text{ mg/kg}$ ou survie < 100 % à 5 mg/kg R 28	$DL_{50} \leq 50 \text{ mg/kg}$ R 27	$CL_{50} \leq 0,25 \text{ mg/l/4h}$ (aérosols, particules) $CL_{50} \leq 0,5 \text{ mg/l/4h}$ (gaz, vapeurs) R 26
T Toxique	$25 \text{ mg/kg} < DL_{50} \leq 200 \text{ mg/kg}$ ou survie = 100% à 5 mg/kg mais toxicité manifeste R 25	$50 \text{ mg/kg} < DL_{50} \leq 400 \text{ mg/kg}$ R 24	$0,25 \text{ mg/l/4h} < CL_{50} \leq 1 \text{ mg/l/4h}$ (aérosols, particules) $0,5 \text{ mg/l/4h} < CL_{50} \leq 2 \text{ mg/l/4h}$ (gaz, vapeurs) R 23
Xn Nocif	$200 \text{ mg/kg} < DL_{50} \leq 2000 \text{ mg/kg}$ ou survie = 100% à 50 mg/kg mais toxicité manifeste ou survie < 100% à 500 mg/kg R 22	$400 \text{ mg/kg} < DL_{50} \leq 2000 \text{ mg/kg}$ R 21	$1 \text{ mg/l/4h} < CL_{50} \leq 5 \text{ mg/l/4h}$ (aérosols, particules) $2 \text{ mg/l/4h} < CL_{50} \leq 20 \text{ mg/l/4h}$ (gaz, vapeurs) R 20

L'irritation respiratoire peut se traduire par une modification de la fréquence respiratoire mesurée grâce au test d'Alarie (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 une action irritante, mais à une réaction immunologique qui se traduit par une augmentation de la sensibilité de l'organisme après un contact répété avec cette substance. Ce type de réponse en deux étapes (« induction », « déclenchement ») est appelé hypersensibilité retardée en raison de la période de latence nécessaire au développement de l'inflammation après l'exposition.

Il n'existe pas de méthode d'essai unique qui permettent 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 Kligman et Magnusson et le test de Buehler, ont été mis au point 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) ou 15% des animaux (test de Buehler).

Sensibilisation respiratoire

Il n'existe pas de test sur animal utilisé de manière conventionnelle pour mesurer le potentiel sensibilisant par inhalation d'une substance chimique. Toutefois les données expérimentales 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 pendant 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 de l'étude 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 (R 48 avec indication de la voie d'administration).

Génotoxicité

Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui aboutit à une modification des caractéristiques phénotypiques de l'organisme. Le matériel génétique est le support de l'hérédité constitués 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 sœurs, 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 sœurs), 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 à un activateur 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 cancérigène 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 fourni par les études. La catégorie 2 se fonde sur une présomption plus forte que la catégorie 3.

Cancérogenèse

La cancérogenèse est un processus complexe multi-étapes de croissance et de différenciation anormales, qui peut conduire au cancer. Il existe au moins deux étapes : l'initiation où 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 mettre en évidence 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 cancérogène 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 connues cancérogènes.

Certains arguments réduisent le caractère significatif de l'induction expérimentale d'une tumeur, 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 *i.p.* ou *s.c.*) 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.

La catégorie 3 comprend en réalité deux sous-catégories :

- a) 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 expériences complémentaires ne seraient pas susceptibles d'apporter d'autres informations pertinentes pour la classification ;
- b) substances insuffisamment étudiées.

Il existe d'autres systèmes de classification non réglementaire, tels que celui du CIRC (Centre international de recherche sur le can-

cer, 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.

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 :

1) Effets sur la fertilité

Cette catégorie comprend les effets néfastes sur la libido, le comportement sexuel, les différents aspects de la spermatogénèse ou de l'oogénèse 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.

2) 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 (fœtotoxicité) 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'organogénèse (chez l'homme, jusqu'au 3^e 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 tératogénèse) permettent de mettre en évidence les effets toxiques sur la reproduction. Ces études permettent 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 fœtotoxicité, la tératogénèse 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.

La classification réglementaire des substances toxiques pour la reproduction à partir des données animales repose sur le niveau de preuve fourni 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 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 (R 64). 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 absorbé, de l'état antérieur du sujet et des soins effectués. La description faite dans la fiche sera toujours maximaliste.

Si les intoxications aiguës donnent généralement lieu à des effets brefs et réversibles, dans certains cas, les signes ne se manifestent qu'après un délai plus ou moins long, qu'il est important de connaître pour ne pas juger comme bénigne une intoxication dont les

effets ne seraient pas apparus, même après plusieurs heures. Dans les cas les plus graves, elles peuvent se compliquer de séquelles irréversibles sur certains organes, qui seront également spécifiées.

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 67).

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'œil, 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 conjonctive (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 œdème du poumon et/ou à des séquelles bronchiques graves comme l'emphysème ou le syndrome d'hypersensibilité non spécifique.

Pour de nombreuses substances, il existe des preuves de sensibilisation cutanée chez l'homme. Il peut s'agir de tests épicutanés (patch tests), d'épisodes 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, urticaire.

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 recherche certaines expositions chez des sujets présentant une certaine pathologie, en comparaison à des témoins).

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 et troubles hépatiques ou neurologiques.

Les faits présentés dans la fiche tiennent compte de ces biais et essayent 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.

Effet mutagène

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 la section « Génotoxicité ». 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 intra-cellulaires : 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 œuvre. Par contre, il n'est pas possible d'en déduire des précisions en terme 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.

Effet cancérogène

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 surviennent 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 cancérigène. 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 cancérigènes 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).

Valeurs limites d'exposition professionnelle

La valeur limite d'exposition 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 (VLE), dont le respect permet d'éviter le risque d'effets toxiques immédiats ou à court terme, mesurées sur une durée maximale de 15 minutes ;
- 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 VLE, lorsqu'elle existe.

En France, le ministère chargé du Travail fixe dans le cas général, des valeurs limites à caractère indicatif et pour quelques composés, des valeurs limites réglementaires contraignantes. Il existe également des valeurs limites recommandées par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Généralement, dans les cas où il n'y a pas de valeur fixée en France, la fiche indique quand elle existe, la valeur limite fixée par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) aux Etats-Unis et/ou par la Commission MAK en Allemagne.

Les valeurs limites des gaz et vapeurs sont exprimées en mg/m³ ou en ppm (parties par million). Pour les aérosols solides (poussières) ou liquides, elles sont données en mg/m³.

Réglementation

Cette partie se présente sous la forme d'un rappel des textes réglementaires applicables à la substance concernée. La rubrique « Hygiène et sécurité du travail » s'efforce d'être systématique et exhaustive, alors que les autres rubriques (notamment celles relatives à la protection de l'environnement ou de la population et au transport) ne sont renseignées qu'à titre indicatif.

La réglementation est à jour à la date d'édition de la fiche figurant sur la première page et il appartient au lecteur de vérifier qu'elle n'a pas évolué depuis.

Hygiène et sécurité du travail

Les principes législatifs et réglementaires sont orientés vers l'évaluation des risques et s'articulent autour de trois impératifs : former, informer et mettre en œuvre des mesures de prévention collective et individuelle appropriées. Les indications ont une portée générale et, pour les approfondir, il convient de se reporter aux textes eux-mêmes.

Seize rubriques peuvent composer cette partie, mais elles n'apparaissent pas forcément pour tous les produits. Leur absence (ou leur présence) constitue, en soi, une première information.

Règles générales de prévention des risques chimiques

Figure ici un rappel des dispositions réglementaires, inscrites dans le Code du travail, pour la prévention des risques chimiques (articles R. 231-54 à R. 231-54-8).

Ces articles rappellent que :

- la prévention du risque chimique passe par une limitation de l'utilisation des produits dangereux et du nombre de travailleurs exposés et par la mise en place de mesures de prévention collective ou, à défaut, individuelle (R. 231-54) ;
- une évaluation des risques est nécessaire ; elle doit être périodiquement renouvelée (R. 231-54-1) ;
- les emplacements de travail doivent être équipés de moyens efficaces d'évacuation des vapeurs, gaz, aérosols ou poussières (R. 231-54-2) ;
- les appareils de protection collective doivent être maintenus en parfait état et vérifiés régulièrement. Les résultats des vérifications doivent être tenus à la disposition des inspecteurs du travail, des agents des CRAM, du médecin du travail, du CHSCT ou des délégués du personnel. Une notice établie après avis du CHSCT (ou des délégués du personnel) fixe les procédures qui permettent la surveillance et la maintenance des installations (R. 231-54-3) ;
- des équipements de protection individuelle (EPI) sont mis à la disposition des travailleurs exposés et du personnel d'intervention qui doit intervenir en cas d'accident ou d'incident (R. 231-54-4) ;
- l'employeur établit une notice de poste pour chaque travailleur exposé, notice qui a pour objet d'informer le salarié (R. 231-54-5) ;
- lorsque des valeurs limites sont prescrites, le chef d'établissement veille à leur respect et en cas de dépassement prend des mesures appropriées (R. 231-54-6) ;
- l'accès aux locaux pollués est limité au personnel nécessaire et une signalisation interdit l'accès de ces locaux aux personnes non autorisées (R. 231-54-7) ;
- une signalisation de sécurité, à l'intérieur des locaux, rappelle au personnel l'existence d'un risque d'émission accidentelle et, en cas d'incident, le personnel non indispensable aux interventions nécessaires doit évacuer les locaux (R. 231-54-8).

Aération et assainissement des lieux de travail

Cette rubrique renvoie aux articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail et à la circulaire du 9 mai 1985 relative à l'application de ces articles du code.

Ces articles précisent notamment les conditions d'aération et d'assainissement des locaux à pollution spécifique. Les concentrations moyennes en poussières totales ou alvéolaires, évaluées sur 8 heures, ne peuvent dépasser respectivement 10 et 5 mg/m³ d'air. La circulaire du 9 mai 1985 précise que ces valeurs concernent les poussières réputées sans effet spécifique.

En outre, il est rappelé que les polluants doivent être captés au plus près de leur source d'émission et aussi efficacement que possible et que les installations doivent être vérifiées et maintenues en bon état.

Ce point renvoie également aux arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 et du 24 décembre 1993, qui fixent les conditions de contrôle et de surveillance des installations d'aération et d'assainissement.

Douches

Cette rubrique existe lorsque le produit concerné figure sur la liste annexée à l'arrêté du 23 juillet 1947 modifié. Il y a alors obligation d'installer des douches pour les travailleurs exposés.

Prévention des incendies

Les références citées se réfèrent au Code du travail (articles R. 232-12 à R. 232-12-22).

Il s'agit de dispositions permettant de prévoir un nombre suffisant de dégagements en fonction de l'effectif de l'entreprise. Elles préconisent aussi des mesures générales pour les établissements où sont utilisées des matières inflammables (interdiction de fumer, poste de travail proche d'une issue...).

Ces articles prévoient également les mesures à mettre en œuvre pour la lutte contre l'incendie (extincteurs...).

Outre ces références au Code du travail, la rubrique renvoie aux textes permettant d'assurer la protection des travailleurs dans les établissements où sont mis en œuvre des courants électriques (décret du 14 novembre 1998 et textes d'application), ainsi qu'aux textes relatifs aux précautions à prendre pour utiliser du matériel électrique en atmosphère explosive (décret du 17 juillet 1978 modifié et textes d'application).

Cuves et réservoirs

Si nécessaire, il est fait référence à l'article R. 233-46 du Code du travail consacré aux cuves et réservoirs. Cet article prévoit notamment que des mesures doivent être prises pour éviter que les salariés ne puissent tomber dans une cuve, des mesures appropriées doivent

garantir contre les risques de débordement, d'éclaboussures et de déversement de produits susceptibles de provoquer des brûlures. Des visites périodiques sont prévues pour les installations contenant des produits corrosifs, la périodicité ne pouvant excéder un an.

Valeurs limites d'exposition professionnelle

Lorsque la substance considérée fait l'objet d'une valeur limite indicative, la référence de la circulaire ayant introduit cette valeur limite est rappelée. La valeur elle-même est précisée à la fin de la partie « Risques ».

Mesures particulières de protection des travailleurs

Cette rubrique rappelle l'existence d'une réglementation spécifique à la substance considérée ; il s'agit de réglementations fixant des valeurs limites contraignantes (pour le benzène et l'amiante par exemple), précisant les mesures de prévention à mettre en œuvre (fréquence et méthodes de contrôle, éventuellement utilisation obligatoire de normes ou recours à des organismes agréés...) et pour la surveillance médicale des travailleurs exposés, les recommandations aux médecins du travail.

Prévention du risque cancérigène, mutagène, toxique pour la reproduction

Pour les substances classées cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2, on rappelle ici les dispositions du Code du travail relatives à la prévention de ce risque particulier (articles R. 231-56 à R. 231-56-12). Ces dispositions précisent les mesures d'évaluation des risques, l'obligation de remplacer la substance par une substance moins dangereuse, les mesures de prévention collective et individuelle à mettre plus particulièrement en œuvre pour les salariés exposés à ce risque (système clos, contrôle de l'exposition, mesures d'hygiène, aptitude médicale préalable à l'affectation, etc). Les éléments permettant l'appréciation des risques doivent être notamment tenus à la disposition du médecin du travail et du CHSCT.

Maladies à caractère professionnel

Mention est ici faite des articles L. 461-6 et D. 461-1 du Code de la Sécurité sociale qui obligent les médecins, et notamment les médecins du travail, à déclarer tout symptôme d'imprégnation toxique et toute maladie lorsque ceux-ci présentent un caractère professionnel. Ces dispositions doivent permettre une meilleure prévention et une meilleure connaissance des pathologies professionnelles.

Maladies professionnelles

Cette rubrique rappelle l'article L. 461-4 du Code de la Sécurité sociale, qui oblige les employeurs à déclarer l'utilisation de procédés de travail susceptibles de provoquer les maladies professionnelles mentionnées dans les tableaux. Cette déclaration préalable est faite à la CPAM et à l'inspecteur du travail.

En outre, on rappelle ici le numéro du tableau de maladies professionnelles du Régime général qui peut concerner la substance considérée.

Surveillance médicale spéciale

Cette rubrique est présente lorsque certains travaux comportant l'exposition à la substance considérée font l'objet d'une surveillance médicale spéciale. La liste de ces travaux est fixée par l'arrêté du 11 juillet 1977 qui prévoit que le médecin du travail doit, pour ces postes, consacrer à cette surveillance un temps calculé sur la base d'une heure par mois pour 10 salariés.

Lorsque l'exposition à la substance présente des risques en cas de maternité, cette rubrique rappelle la circulaire du 2 mai 1985 relative aux missions du médecin du travail à l'égard des salariées en état de grossesse.

Surveillance médicale post-professionnelle

Cette rubrique rappelle l'article D.461-25 du Code du travail et l'arrêté du 28 février 1995 qui prévoient les modalités d'une surveillance post-professionnelle pour les travailleurs ayant été exposés à des agents cancérigènes figurant dans les tableaux de maladies professionnelles ou classés cancérigènes de catégorie 1 ou 2.

Classification et étiquetage

Cette rubrique renvoie aux arrêtés du 20 avril 1994 modifié (relatif aux substances dangereuses) et du 21 février 1990 modifié (relatifs aux préparations, ou mélanges, contenant des substances dangereuses).

Lorsque la substance figure à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 à la date de publication de la fiche, celle-ci précise la classification de la substance (catégories de danger) et les phrases de risques attribuées à la substance (phrases R). Dans ce cas, l'étiquette correspondante est représentée en première page de la fiche.

Travaux interdits

Cette rubrique concerne les réglementations qui interdisent d'affecter certains salariés aux travaux les exposant à la substance considérée, comme par exemple les personnes

sous contrat à durée déterminée ou les intérimaires (arrêté du 8 octobre 1990 modifié), les femmes ou les jeunes de moins de 18 ans (articles R. 234-10 et R.234-20 du Code du travail).

Entreprises extérieures

Cette rubrique rappelle que le Code du travail, dans son article R. 237-8, prévoit l'établissement d'un plan de prévention lorsqu'une entreprise extérieure intervient dans l'entreprise (entreprise utilisatrice), quelle que soit la durée de l'opération, lorsque les travaux figurent sur la liste établie par l'arrêté du 19 mars 1993.

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

Restrictions d'emploi

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 les consommateurs sont rappelées aux rubriques « Protection de l'environnement » ou « Protection de la population ».

Utilisation en agriculture

Cette rubrique rappelle la réglementation concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits chimiques à usage agricole, qu'il s'agisse d'engrais ou surtout de produits antiparasitaires. Leur utilisation est facteur de risques à différents niveaux : pour la personne qui les emploie, pour le consommateur de produits agricoles et pour l'environnement. Il existe une réglementation spécifique pour ces produits. Des références aux articles du Code rural ou à ceux du Code de la santé publique sont proposées.

Protection de l'environnement

La protection de l'environnement fait partie des obligations que le responsable d'une entreprise est tenu de respecter, que les conséquences néfastes pour l'environnement de l'activité de l'entreprise soient directes ou non, immédiates ou à effet plus lointain, connues ou suspectées.

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, etc. Les fiches toxicologiques se limitent essentiellement à un rappel de la réglementation des installations classées.

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. Ces installations sont réparties en deux classes : celles faisant seulement l'objet d'une déclaration (classe D) et celles nécessitant une autorisation (classe A).

Dans le premier cas, la déclaration effectuée par le chef d'établissement auprès du préfet précise que les arrêtés types indiqués dans la loi sont respectés.

Dans le second cas, lorsque le danger est plus important, l'autorisation sera soumise à une étude de dangers qui intègre les activités du site, les dangers et les conséquences possibles, mais aussi les moyens de prévention et les moyens d'intervention en cas d'accident.

Protection de la population

Les références renvoient à des textes issus du Code de la santé publique réglementant et limitant éventuellement la mise sur le marché du produit à destination du public. Les obligations en matière d'étiquetage des produits chimiques dangereux sont notamment rappelées, ainsi que l'interdiction de mise à la disposition du grand public des substances classées cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2 et des préparations en contenant.

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 13 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, ADNRR ;
- transport par air : IATA ;
- transport par mer : IDMG.

Recommandations

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 œuvre (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.

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 recommandations sont celles qui paraissent les plus adaptées pour des expositions continues ou régulières (8 heures par jour; 40 heures par semaine) au produit pur; elles ont pour objectif de guider le médecin du travail soucieux de mettre en place la surveillance médicale la plus adaptée. En aucun cas, elles ne peuvent être suivies 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 ou 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 (au minimum annuelle) et leur contenu sont à l'appréciation du médecin du travail, sauf lorsque des modalités particulières sont réglementairement imposées. La surveillance médicale sera fonction de l'évaluation des risques réalisée par le médecin du travail et des données recueillies lors de l'interrogatoire du salarié. 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 œuvre 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.

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. Si certains 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 (NFS), plaquettes peuvent être demandées; si la toxicité est hépatique, des dosages d'enzymes hépatiques comme les transaminases et/ou GGT (gamma glutamyl transférase), etc, peuvent être prescrits.

La surveillance biologique de l'exposition consiste à doser 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'exposition globale (et non uniquement par voie respiratoire) des travailleurs. 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 (BEI proposé par l'ACGIH aux Etats-Unis, BAT proposé par la DFG en Allemagne) 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 »).

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 allaitantes 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, 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 allaitantes.

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.

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'étude, d'extraits de bases de données spécialisées.

Phrases de risque figurant sur l'emballage des substances dangereuses

- R 1 Explosif à l'état sec
- R 2 Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition
- R 3 Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition
- R 4 Forme des composés métalliques explosifs très sensibles
- R 5 Danger d'explosion sous l'action de la chaleur
- R 6 Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air

- R 7 Peut provoquer un incendie
- R 8 Favorise l'inflammation des matières combustibles
- R 9 Peut exploser en mélange avec des matières combustibles
- R 10 Inflammable
- R 11 Facilement inflammable
- R 12 Extrêmement inflammable
- R 14 Réagit violemment au contact de l'eau
- R 15 Au contact de l'eau, dégage des gaz très inflammables
- R 16 Peut exploser en mélange avec des substances comburantes
- R 17 Spontanément inflammable à l'air
- R 18 Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif
- R 19 Peut former des peroxydes explosifs
- R 20 Nocif par inhalation
- R 21 Nocif par contact avec la peau
- R 22 Nocif en cas d'ingestion
- R 23 Toxique par inhalation
- R 24 Toxique par contact avec la peau
- R 25 Toxique en cas d'ingestion
- R 26 Très toxique par inhalation
- R 27 Très toxique par contact avec la peau`
- R 28 Très toxique en cas d'ingestion
- R 29 Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques
- R 30 Peut devenir facilement inflammable pendant l'utilisation
- R 31 Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique
- R 32 Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique
- R 33 Danger d'effets cumulatifs
- R 34 Provoque des brûlures
- R 35 Provoque de graves brûlures
- R 36 Irritant pour les yeux
- R 37 Irritant pour les voies respiratoires
- R 38 Irritant pour la peau
- R 39 Danger d'effets irréversibles très graves
- R 40 (*) Possibilité d'effets irréversibles
- R 41 Risque de lésions oculaires graves`
- R 42 Peut entraîner une sensibilisation par inhalation
- R 43 Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau
- R 44 Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée
- R 45 Peut causer le cancer
- R 46 Peut causer des altérations génétiques héréditaires
- R 48 Risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée
- R 49 Peut causer le cancer par inhalation
- R 50 Très toxique pour les organismes aquatiques
- R 51 Toxique pour les organismes aquatiques
- 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 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
- 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

(*) La 28^e Adaptation au progrès technique (ATP) de la directive 67/548/CEE, applicable le 1^{er} juillet 2002, révisé le libellé de la phrase R 40 pour faire référence aux substances cancérogènes de catégorie 3. Le libellé devient : « Effet cancérogène suspecté - Preuves insuffisantes ». Une nouvelle phrase R 68, contenant le texte initial de la phrase R 40 (« Possibilité d'effets irréversibles ») est ajoutée pour la classification et l'étiquetage des substances nocives et mutagènes de catégorie 3.



INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ - 30, rue Olivier-Noyer, 75680 Paris cedex 14

Tiré à part des Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail, 1^{er} trimestre 2001, n° 182 - FT n°00 - 3 200 ex.
N° CPPAP 804/AD/PC/DC du 14-03-85. Directeur de la publication : J.L. MARIÉ. ISSN 0007-9952 - ISBN 2-7389-1034-3