

Oxydes d'azote

Fiche toxicologique n°133

Généralités

Edition _____ 2006

Formule :

NO (Monoxyde d'azote) ; NO₂ (Dioxyde d'azote) ; N₂O₄ (Tétraoxyde de diazote)

Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
NO	Nom	Monoxyde d'azote
	Numéro CAS	10102-43-9
	Numéro CE	233-271-0
	Numéro index	
	Synonymes	Oxyde nitrique, oxyde azotique
NO ₂	Nom	Dioxyde d'azote
	Numéro CAS	10102-44-0
	Numéro CE	233-272-6
	Numéro index	007-002-00-0
	Synonymes	Peroxyde d'azote
N ₂ O ₄	Nom	Tétraoxyde de diazote
	Numéro CAS	10544-72-6
	Numéro CE	234-126-4
	Numéro index	007-002-00-0
	Synonymes	

Etiquette



DIOXYDE D'AZOTE

Danger

- H270 - Peut provoquer ou aggraver un incendie ; comburant
- H314 - Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
- H330 - Mortel par inhalation

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
233-272-6

Numéros Index - noms chimiques	Etiquetage selon le règlement CLP (CE n° 1272/2008)
N° 007-002-00-0 (Tétraoxyde de diazote)	 H314, H330 Danger, H270,

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H330, se reporter à la section "Réglementation".

Le terme "vapeurs nitreuses" désigne un mélange de divers oxydes d'azote dont le constituant principal est le dioxyde d'azote.

Caractéristiques

Utilisations

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

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

Sources d'exposition

Le monoxyde d'azote et le dioxyde d'azote peuvent se former par combinaison de l'oxygène et de l'azote de l'air lors de phénomènes naturels (orages, éruptions volcaniques).

La principale source d'oxydes d'azote, comme polluants de l'air, provient de la combustion des combustibles fossiles (véhicules à moteur, centrales thermiques, etc.).

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

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

Propriétés physiques

[2, 3, 5 à 11]

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

Le point triple du monoxyde d'azote est de - 163,6 °C à 21,9 kPa

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

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

Le point triple du dioxyde d'azote est de - 11,2 °C à 18,6 kPa.

Nom Substance	Détails	
Monoxyde d'azote	Formule	NO
	N° CAS	10102-43-9
	Etat Physique	Gazeux
	Masse molaire	30,01
	Point d'ébullition	- 151,8 °C
	Densité	-
	Densité gaz / vapeur	1,04
	Pression de vapeur	54,1 kPa à - 156,8 °C
	Point critique	- 93 °C à 6485 kPa

Dioxyde d'azote	Formule	NO₂
	N° CAS	10102-44-0
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	46,0
	Point d'ébullition	21,15 °C
	Densité	1,448
	Densité gaz / vapeur	1,58
	Pression de vapeur	96 kPa à 20 °C
	Point critique	157,8 °C à 10132 kPa
Tétraoxyde de diazote	Formule	N₂O₄
	N° CAS	10544-72-6
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	92,01
	Point d'ébullition	21,15 °C
	Densité	1,448
	Densité gaz / vapeur	-
	Pression de vapeur	96 kPa à 20 °C
	Point critique	157,8 °C à 10132 kPa

Facteurs de conversion à 25 °C et à 101 kPa :

NO : 1 ppm = 1,2 mg/m³.

NO₂ : 1 ppm = 1,88 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 6]

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

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

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

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

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

Réipients de stockage

[2, 3, 5]

Les oxydes d'azote sont généralement stockés dans des bouteilles en acier inoxydable ou en acier, soit liquéfiés sous pression (peroxyde d'azote), soit à l'état gazeux pur ou dilué dans d'autres gaz (monoxyde d'azote).

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

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le monoxyde d'azote et pour le dioxyde d'azote.

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
Monoxyde d'azote	France (VLEP indicative-circulaire)	25	30	-	-
Monoxyde d'azote	Etats-Unis (ACGIH)	25	-	-	-

Dioxyde d'azote	France (VLEP indicative-circulaire)	-	-	3	6
Dioxyde d'azote	Etats-Unis (ACGIH)	3	-	5	-

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

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

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

Les résultats du dosage effectué sur le 1^{er} tube permettent de connaître la concentration en dioxyde d'azote dans l'air, ceux du 3^e tube la concentration en monoxyde d'azote dans l'air.

- Analyseurs en continu à chimiluminescence [14] ou par détection électrochimique pour laquelle de nombreux appareils commerciaux sont disponibles.
- Appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques Draeger (NO + NO₂) 0,5, 2 ou 20/a, (NO₂) 0,5 et 2/c, Gastec (NO + NO₂) 11S et 11L, (NO) 10, (NO₂) 9L, (Gaz acides) 80 ou MSA (Gaz nitreux) Nitr-10, -2 et -0,5.
- Tubes colorimétriques longue durée Draeger (Vapeurs nitreuses) 5/a-L ou à diffusion passive Draeger (Bioxydes d'azote) 10/a-D.

Incendie - Explosion

[2, 5]

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

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

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[33, 34]

Le monoxyde d'azote est absorbé par voie respiratoire, il se fixe dans le sang à l'hémoglobine. Rapidement transformé en ions nitrates, il est éliminé par les reins et le tube digestif.

Chez l'animal

Les oxydes d'azote pénètrent dans l'organisme essentiellement par inhalation, mais les passages transcutané et au cours de contacts oculaires sont possibles. Le monoxyde d'azote, peu soluble dans l'eau, pénètre dans la circulation sanguine au niveau des alvéoles alors que le peroxyde d'azote, plus soluble, est absorbé à tous les niveaux du tractus respiratoire. Chez l'homme (0,613,6 mg/m³) l'absorption de peroxyde d'azote est de 81-90 % pendant une respiration normale et 90 % pendant une respiration forcée. Elle est de 31 à 50 % chez le singe et varie de 25 à 85 % chez le chien, le lapin et le rat selon l'espèce, la fréquence respiratoire et le mode de respiration.

Le monoxyde d'azote pénètre dans la circulation sous forme non transformée. *In vitro*, il se lie à l'hémoglobine pour former de la nitrosylhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine en présence d'oxygène. *In vivo*, chez la souris, le taux de nitrosylhémoglobine devient stable après 30 min et décline rapidement après arrêt de l'exposition. Une exposition à 4,5 mg/m³ pendant 23-29 mois induit un taux sanguin de nitrosylhémoglobine constant (0,01 %) et un taux de méthémoglobine maximal de 0,3 % [29].

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

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

Mode d'action

[33, 34]

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

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

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[3, 15]

Les oxydes d'azote sont des irritants respiratoires puissants qui peuvent provoquer de graves lésions pulmonaires. Ils induisent une vaso- et une bronchodilatation.

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

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

La CL50 par inhalation du peroxyde d'azote est de 169 mg/m³ (90 ppm)/4 h chez le rat, 56 mg/m³/1 h chez le cobaye, 590 mg/m³/15 min chez le lapin et 1880 mg/m³/10 min chez la souris. L'inhalation entraîne une modification dose-dépendante de la fonction respiratoire (baisse du volume courant et augmentation de la fréquence respiratoire), une augmentation du poids relatif des poumons avec diminution de la compliance et œdème. La lésion pulmonaire est caractérisée dans les premières 24 h par une destruction, au niveau des bronchioles, des cellules ciliées et de l'épithélium, une dégénérescence des cellules épithéliales alvéolaires de type I et un dépôt de fibrine ; cette réponse est suivie d'une phase de réparation atteignant un maximum en 48-72 h (hyperplasie des cellules épithéliales alvéolaires de type II, remplacement des cellules ciliées par des cellules de Clara, infiltration de cellules inflammatoires) avec apparition d'un œdème interstitiel et alvéolaire [17, 18, 19]. L'importance de la lésion est accrue par l'augmentation du débit ventilatoire pendant l'exposition ou par l'exercice après l'exposition [17]. Les animaux jeunes ont une réponse hyperplasique plus importante que les plus âgés ; ceux-ci ont un temps de réparation plus long qui permet l'apparition d'un œdème pulmonaire mortel avant que se développe l'hyperplasie [20]. Des modifications hématologiques sont aussi observées (hypoxémie, méthémoglobinémie légère et augmentation de la fragilité osmotique des érythrocytes chez le singe).

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

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

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

Toxicité subchronique, chronique

[26 à 28]

L'inhalation répétée peut provoquer des lésions de l'épithélium bronchique et alvéolaire. Une atteinte hépatique est décrite chez certaines espèces.

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

Chez le rat, des concentrations de peroxyde d'azote supérieures à 1,5 mg/m³ (0,5 ppm) pendant 7 mois induisent des modifications ultrastructurales au niveau des bronchioles (perte de cils, vacuolisation, inclusions cristalloïdes intracytoplasmiques, hypertrophie de l'épithélium entraînant une obstruction des bronchioles terminales) et une atteinte alvéolaire (remplacement progressif des pneumocytes de type I par des pneumocytes de type II) qui favorise l'extravasation de liquide et perturbe les échanges gazeux. Le développement d'un emphysème est observé chez la souris (0,5 ppm, 90 j à 360 j), le lapin (1025 ppm, 140 j) et le chien beagle (25 ppm, 180 j). Pour obtenir des modifications pulmonaires identiques, les concentrations de monoxyde d'azote nécessaires sont cinq fois plus importantes [29].

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

Un effet hépatique du peroxyde d'azote a été décrit chez la souris, le rat et le cobaye (augmentation du temps de sommeil induit par le phénobarbital, baisse du taux de cytochrome P450 hépatique, des protéines et lipoprotéines sériques et de la cholinestérase plasmatique). Il modifie également les mécanismes de défense antioxydants, induit la peroxydation des lipides et la synthèse du collagène et perturbe certaines activités enzymatiques [25].

Effets génotoxiques

[30]

Le monoxyde d'azote est mutagène in vitro . Le peroxyde d'azote est mutagène et clastogène in vitro et induit des mutations et lésions chromatidiennes in vivo .

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

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

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

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

Effets cancérigènes

[30]

Le monoxyde d'azote n'entraîne pas de tumeurs malignes chez la souris et le hamster. Le peroxyde d'azote induit des tumeurs pulmonaires bénignes et il agit également comme promoteur de tumeur.

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

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

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

Effets sur la reproduction

Il n'y a pas d'études de fertilité réalisées avec les oxydes d'azote. L'exposition pendant la gestation a provoqué des anomalies neurocomportementales.

Des expositions au peroxyde d'azote à des concentrations de 0,05 à 10 mg/m³ (0,03 ppm à 5,4 ppm), 6 h/j pendant toute la gestation chez le rat albin ou à 22 et 45 ppm des jours 7 à 18 de la gestation chez la souris, malgré une viabilité à la naissance peu affectée, induisent des déviations neurocomportementales dose-dépendantes (développement neuromoteur précoce perturbé, déficits de coordination, retard de développement de la locomotion et de l'activité). La réduction d'activité motrice persiste dans la période suivant le sevrage [31, 32].

Toxicité sur l'Homme

L'inhalation de fortes concentrations peut provoquer une forte irritation des voies aériennes et entraîner des lésions broncho pulmonaires parfois mortelles ou laissant des séquelles. Lors d'expositions répétées à de faibles concentrations, on peut observer un emphysème pulmonaire et une sensibilité accrue aux infections respiratoires. On ne dispose pas de donnée sur d'éventuels effets cancérogènes ou sur la fonction de reproduction

Toxicité aiguë

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

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

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

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

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

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

Toxicité chronique

[26, 36, 40, 42, 43]

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

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2006

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

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

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

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Maladies à caractère professionnel

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

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substances** dioxyde d'azote et tétraoxyde de diazote :

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

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Gaz sous pression
 - Gaz comburants, catégorie 1 ; H 270
 - Corrosion, catégorie 1B ; H 314
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 (*) ; H 330

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimum ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimum.

- selon la directive 67/548/CEE
 - Comburant, R 8
 - Très toxique, R 26
 - Corrosif, R 34

b) **mélanges** (préparations) contenant du dioxyde d'azote ou du tétraoxyde de diazote :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour ces substances.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Protection de la population

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

Protection de l'environnement

Les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE. Pour savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification (www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html). Pour plus d'information, consulter le ministère ou ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit "Accord ADR") en vigueur au 1er janvier 2011 (www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

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

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker les produits à l'air libre ou dans des locaux frais, munis d'une ventilation efficace, à l'abri de l'humidité et de toute source d'ignition ou de chaleur et à l'écart des matières combustibles et des produits incompatibles (voir paragraphe « propriétés chimiques »). Le sol de ces locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide (peroxyde d'azote) ne puisse se répandre au dehors.
- Placer les récipients verticalement, fermement maintenus pour éviter tout risque de chute ou de choc. Les fermer et les étiqueter soigneusement.
- Mettre le matériel électrique, éclairage compris, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prévoir, à proximité et à l'extérieur, des équipements de protection, notamment des appareils de protection respiratoire isolants autonomes.

Manipulation

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

- Instruire le personnel des risques présentés par les produits, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'accident feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Éviter l'inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour des travaux exceptionnels de courte durée ou les interventions d'urgence.
- Procéder à des contrôles fréquents et réguliers de la teneur de l'atmosphère en oxydes d'azote ou, mieux, à un contrôle permanent complété par un système d'alarme automatique.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants (en élastomère fluoré par exemple), des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et changés ou nettoyés après chaque usage.
- Prévoir des douches de sécurité et des fontaines oculaires.
- Pour la manipulation et l'utilisation des bouteilles de gaz comprimé, se conformer strictement aux prescriptions du fabricant.
- N'utiliser que des installations technologiquement adaptées, exemptes de matériaux susceptibles de donner lieu à une réaction avec les oxydes d'azote. Soumettre les installations à un entretien préventif régulier axé notamment sur l'étanchéité.
- Ne jamais procéder à des travaux sur et dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des oxydes d'azote sans prendre les précautions d'usage [44].
- Éviter les rejets atmosphériques et aqueux d'oxydes d'azote.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, évacuer le personnel et ne laisser intervenir que des opérateurs spécialisés munis d'un équipement de protection approprié. Si possible, arrêter la fuite. Diluer et rabattre les vapeurs par pulvérisation abondante d'eau. Neutraliser les rejets avec précaution à l'aide d'agents alcalins.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans l'entreprise ou dans un centre spécialisé).

Au point de vue médical

- Ne pas affecter à un poste comportant un risque d'exposition aux oxydes d'azote, les sujets atteints d'affections respiratoires d'évolution chronique.
- Lors des examens ultérieurs, rechercher des signes d'intolérance oculaire et des voies aériennes. On pourra pratiquer de façon régulière des épreuves fonctionnelles respiratoires (VEMS, courbes débit volume) et une radiographie pulmonaire.
- En cas d'inhalation d'une concentration importante, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants. Maintenir la victime au repos en position latérale de sécurité, si possible sous surveillance médicale. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, une assistance respiratoire et transférer dès que possible en milieu hospitalier à l'aide des organismes de secours d'urgence.

Bibliographie

- 1 | The Merck Index, 11^e éd. Rahway, Merck & Co, 1989, pp. 1041 et 1045.
- 2 | Occupational health guideline for nitric oxide - Occupational health guideline for nitrogen dioxide. In : NIOSH/OSHA occupational health guidelines for chemical hazards. Washington DC ; NIOSH DHHS/OSHA, 1978, resp. 4 p. et 5 p.
- 3 | LEWIS R.J. - Sax's dangerous properties of industrial materials, 8^e éd. New York, Van Nostrand Reinhold, 1992, pp. 2536-2537 (Nitrogen dioxide), pp. 2537-2538 (Nitrogen tetroxide - Nitrogen tetroxide (liquid)), pp. 2509-2510 (Nitric oxide).
- 4 | LELEU J. - Réactions chimiques dangereuses. Paris, INRS, 1987, ED 697, 403 p.
- 5 | Monoxyde d'azote - Dioxyde d'azote. In : L'Air Liquide, Encyclopédie des gaz. Paris, Elsevier, 1976, pp. 1065-1072 et pp. 1011-1017.
- 6 | PASCAL P. - Nouveau traité de chimie minérale. Paris, Masson, 1956, vol. 10, pp. 290-391.
- 7 | FALCY M., MALARD S. - Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. Hygiène et sécurité du travail, Cahiers de notes documentaires, 1^{er} trimestre 2005, n° 198.
- 8 | Nitrogen dioxide - In : ACGIH - Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, 2001, également consultable sur CD-ROM.
- 9 | Dioxyde d'azote - Tétraoxyde d'azote. Fiche de données de sécurité. Air Liquide Gaz Industriels et services. Paris La Défense, 2004.
- 10 | OSHA Sampling and Analytical Methods, Méthode n° ID-190, OSHA Salt Lake City, 1991 (www.osha.gov/).
- 11 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd., Cincinnati, Ohio, 1994, Méthode 6014- nitric oxide and nitrogen dioxide (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 12 | OSHA Sampling and Analytical Methods, Méthode n° ID-182, OSHA Salt Lake City, 1991 (www.osha.gov/).
- 13 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd., Cincinnati, Ohio, 1998, Méthode 6700- nitrogen dioxide (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 14 | Norme NF X 43-018 (mars 1983) Air ambiant - Dosage des oxydes d'azote par chimiluminescence. Paris, AFNOR.
- 15 | Dioxyde d'azote - CD-ROM ECDIN, 1994.
- 16 | GUSTAFSSON L.E. - Health risk evaluation of nitrogen oxides. 6. Experimental studies on nitric oxide. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, 19, suppl. 2, pp. 44-49.
- 17 | LEHNERT B.E. et coll. - Lung injury following exposure of rats to relatively high mass concentrations of nitrogen dioxide. *Toxicology*, 1994, 89, 3, pp. 239-277.

- 18 | ELSAYED N.M. - Toxicity of nitrogen dioxide : an introduction. *Toxicology*, 1994, 89, 3, pp. 161-174.
- 19 | MAYORGA M.A. - Overview of nitrogen dioxide effects on the lung with emphasis on military relevance. *Toxicology*, 1994, 89, 3, pp. 175-192.
- 20 | MORROW P.E. - Toxicological data on NOx : an overview. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1984, 13, pp. 205-227.
- 21 | GELZLEICHTER T.R., WITSCHI H., LAST J.A. - Synergistic interaction of nitrogen dioxide and ozone on rat lungs : acute responses. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1992, 116, 1, pp. 1-9.
- 22 | KOBAYASHI T., SHINOZAKI Y. - Effect of subacute exposure to nitrogen dioxide on the airway responsiveness of guinea pig. *Agents-Actions-suppl.*, 1990, 31, pp. 71-74.
- 23 | JAKAB G.K. - Modulation of pulmonary defense mechanisms by acute exposures to nitrogen dioxide. *Environmental Research*, 1987, 42, 1, pp. 215-228.
- 24 | AZOULAY E., BOULEY G., BLAYO M.C. - Effect of nitric oxide on resistance to bacterial infection in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1981, 7, pp. 873-882.
- 25 | MOLDEUS P. - Toxicity induced by nitrogen dioxide in experimental animals and isolated cell systems. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, 19, suppl. 2, pp. 28-37.
- 26 | LAUWERYS R. - Gaz et vapeurs irritants et asphyxiants. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 3^e éd. Paris, Masson, 1990, pp. 382-422.
- 27 | BEARD R.R. - Inorganic compounds of oxygen, nitrogen, and carbon. In : Patty's industrial hygiene and toxicology, 3^e éd., vol. II C. New York, John Wiley and sons, 1982, pp. 4067-4094.
- 28 | AMDUR M.O. - Air pollutants. In : Casarett & Doull's Toxicology. 3^e éd. New York, Macmillan Publishing Company, 1986, pp. 801-824.
- 29 | ODA H. et coll. - Lifetime exposure to 2,4 ppm nitric oxide in mice. *Environmental Research*, 1980, 22, pp. 254-263.
- 30 | VICTORIN K. - Review on the genotoxicity of nitrogen oxides. *Mutation Research*, 1994, 317, 1, pp. 43-57.
- 31 | TABACOVA S., NIKIFOROV B., BALABAEVA L. - Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide. *Neurobehavioural Toxicology and Teratology*, 1985, 7, 6, pp. 785-789.
- 32 | SINGH J. - Nitrogen dioxide exposure alters neonatal development. *Neurotoxicology*, 1988, 9, 3, pp. 545-549.
- 33 | YOSHIDA K., KASAMA K. - Biotransformation of nitric oxide. *Environmental Health Perspectives*, 1987, 73, pp. 201-205.
- 34 | EWETZ L. - Absorption and metabolic fate of nitrogen oxides. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, 19, suppl. 2, pp. 2127.
- 35 | MENZEL D.B. - The toxicity of air pollution in experimental animals and humans : the role of oxydative stress. *Toxicology Letters*, 1994, 72, pp. 269-277.
- 36 | BELEGAUD J. - L'azote et ses dérivés. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Paris. Intoxications. 16002 A 50.12 : 1982.
- 37 | FRAMPTON et coll. - Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143, pp. 522-527.
- 38 | LEWIS T.R. - Criteria relevant to an occupational health standard for nitrogen dioxide. In : LEE S.D. (éd.) - Nitrogen oxides and their effects on health. Ann Arbor, Ann Arbor Science Publ., 1980, pp. 361-375.
- 39 | NEAS L.M. et coll. - Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. *American Journal of Epidemiology*, 1991, 134, 2, pp. 204-219.
- 40 | SAMET J.M., UTELL M.J. - The risk of nitrogen dioxide : what have we learned from epidemiological and clinical studies ? *Toxicology and Industrial Health*, 1990, 6, 2, pp. 247-262.
- 41 | UTELL M.J. et coll. - Mechanisms of nitrogen dioxide toxicity in humans. *Res. Rep Health. Eff. Inst.*, 1991, 43, pp. 1-33.
- 42 | BYLIN G. - Health risk evaluation of nitrogen oxides. 5. Controlled studies on humans. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, 19, suppl. 2, pp. 37-43.
- 43 | PERSHAGEN G., NORBERG S. - Health risk evaluation of nitrogen oxides. 8. Epidemiologic studies. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1993, 19, suppl. 2, pp. 57-69.
- 44 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAM R 276. INRS.

Auteurs

N. Bonnard, M.-T. Brondeau, T. Clavel, D. Jargot, M. Farcy, O. Schneider