

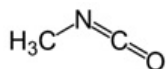
Isocyanate de méthyle

Fiche toxicologique n°162

Généralités

Edition 2014

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₂ H ₃ NO	Nom Isocyanate de méthyle
	Numéro CAS 624-83-9
	Numéro CE 210-866-3
	Numéro index 615-001-00-7
	Synonymes Isocyanatométhane

Etiquette



Isocyanate de méthyle

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H361d - Susceptible de nuire au fœtus
- H330 - Mortel par inhalation
- H311 - Toxique par contact cutané
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H318 - Provoque des graves lésions des yeux

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
210-866-3

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H 330, H 311, H 301, se reporter à la section Réglementation.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 4]

L'isocyanate de méthyle est un intermédiaire de synthèse utilisé pour la fabrication de pesticides de la famille des carbamates, notamment l'aldicarbe et le carbaryl (substances actives phytopharmaceutiques interdites en France).

Il est également utilisé dans une moindre mesure dans la fabrication de mousses et de plastiques en polyuréthanes.

Propriétés physiques

[1 à 4]

L'isocyanate de méthyle se présente sous la forme d'un liquide incolore, très volatil et d'odeur particulièrement âcre et piquante, détectable dès 2 ppm.

Il est peu soluble dans l'eau, avec laquelle il réagit.

Nom Substance	Détails
Isocyanate de méthyle	Formule C₂H₃NO
	N° CAS 624-83-6
	Etat Physique Liquide
	Masse molaire 57,05
	Point d'ébullition 39,5 °C
	Densité 0,96
	Densité gaz / vapeur 2
	Pression de vapeur 46,4 kPa à 20 °C
	Point d'éclair -7 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation 535 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air) Limite inférieure : 5,3 % Limite supérieure : 26 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 0,79 (estimation)

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 2,4 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 4]

L'isocyanate de méthyle est un composé très réactif.

Pur, sous l'effet de la chaleur ou au contact de catalyseurs (métaux tels que cuivre, fer, étain et leurs sels), il peut se polymériser ; la réaction est fortement exothermique voire même explosive.

La substance réagit et se décompose au contact de l'eau avec formation de dioxyde de carbone et de méthylamine. La réaction s'accompagne d'un dégagement de chaleur et peut devenir rapide et violente à des températures plus élevées ou en présence d'acides, de bases ou d'amines.

L'isocyanate de méthyle peut également réagir violemment avec les acides, les amines, les alcools, l'ammoniaque, les oxydants...

0.0.1. Récipients de stockage

[1, 3, 4]

L'isocyanate de méthyle est en général stocké dans des récipients en acier inoxydable. Le nickel ainsi que des matériaux vitrifiés peuvent également être utilisés.

La plupart des élastomères sont attaqués par l'isocyanate de méthyle (exceptées les résines fluorocarbonées). Le fer, l'acier, le zinc, l'étain, le cuivre et leurs alliages ne doivent pas être utilisés pour stocker la substance.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des lieux de travail ont été établies en France pour l'isocyanate de méthyle (article R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)
Isocyanate de méthyle	France (VLEP réglementaire contraignante)	-	-	0.02	-

Substance	Source (organisme)	Limite (ppm)	Limite (ppb)	Unité	Unité
Isocyanate de méthyle	Etats-Unis (ACGIH)	0,02	0,047	-	-
Isocyanate de méthyle	Allemagne (Valeur MAK)	0,01	0,024	-	-

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Il n'existe à ce jour qu'une seule méthode disponible pour la détermination de l'isocyanate de méthyle dans l'air :

- Prélèvement au travers d'un tube rempli de résine Amberlite® XAD®7 imprégnée de 1-(2-pyridyl)pipérazine (1-2PP). Désorption par l'acétonitrile. Dosage par chromatographie en phase liquide avec détection fluorimétrique ou détection UV [49].

Incendie - Explosion

[1 à 4]

L'isocyanate de méthyle est un produit très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée de - 7 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans la limite de 5,3 à 26 % en volume.

En cas d'incendie où serait impliqué l'isocyanate de méthyle, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales liquides polaires (anti-alcool).

L'eau ne doit pas être utilisée. On pourra toutefois y recourir, sous forme pulvérisée et en grande quantité, pour refroidir les récipients exposés au feu.

En raison de la toxicité des fumées émises (cyanure d'hydrogène, oxydes d'azote, monoxyde de carbone), les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Quelle que soit la voie d'exposition, l'isocyanate de méthyle est rapidement absorbé et distribué dans l'organisme. Dans les deux sexes, il est principalement retrouvé dans les poumons, l'appareil digestif, la rate et les reins ; chez les femelles, il se distribue aussi dans l'utérus et traverse la barrière placentaire. Deux métabolites principaux ont été identifiés dans la bile et dans l'urine, principale voie d'élimination.

Chez l'animal

Absorption

Quelle que soit la voie d'exposition, l'isocyanate de méthyle est rapidement absorbé mais aucune donnée quantitative n'est disponible ; l'ACGIH lui attribue la mention « peau », en raison d'un passage percutané significatif [5, 6]. À la suite d'une exposition par inhalation à 0,5 - 5 ou 15 ppm d'isocyanate de méthyle radiomarké pendant 1 à 6 heures, la radioactivité est rapidement détectée dans le sang de cobayes [7].

Distribution

Une fois absorbé, l'isocyanate de méthyle se lie aux protéines présentes dans les tissus, le plasma et la membrane érythrocytaire [5]. Des adduits à l'hémoglobine ont été observés chez le rat et le lapin [8].

Chez le cobaye, après 1 à 6 heures d'exposition par inhalation, la radioactivité diminue progressivement et n'est plus décelable au bout de 3 jours. Cette diminution est plus rapide dans l'urine que dans la bile. Chez les mâles, la radioactivité est retrouvée principalement dans les poumons, le sternum, le tractus digestif, la rate et les reins, avec des niveaux maximum atteints en 2 heures ; après 24 heures, elle n'est plus détectée qu'au niveau des poumons et dans le sang. Chez les femelles, après 2 heures d'exposition, les taux les plus élevés de radioactivité sont localisés dans les poumons, les fœtus, la rate, l'utérus et les reins ; 24 heures après, elle est retrouvée dans les poumons, la rate et les fœtus [5, 7].

L'isocyanate de méthyle traverse la barrière placentaire [9].

Métabolisme

Les métabolites suivants ont été identifiés chez le rat : le S-(N-méthylcarbamoyle)glutathion dans la bile (après administration d'isocyanate de méthyle par voie intraveineuse) et la S-(N-méthylcarbamoyle)-N-acétylcystéine dans l'urine (après administration par voie intrapéritonéale) [5].

Excrétion

À la suite d'une exposition par inhalation à 0,47 ppm d'isocyanate de méthyle radiomarké, pendant 6 heures, la radioactivité est détectée dans les urines et la bile des cochons d'inde exposés. La quasi-totalité de l'isocyanate de méthyle absorbé (93-98 %) est excrétée *via* les urines, en 3 jours.

Chez l'homme

Mise à part l'absorption potentielle de l'isocyanate par toutes les voies d'exposition, aucune donnée de toxicocinétique n'est disponible chez l'homme [5].

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

L'isocyanate de méthyle est extrêmement toxique par inhalation et affecte principalement les voies respiratoires. Une baisse de poids est aussi rapportée ainsi que des effets au niveau des reins, du foie et du sang. L'isocyanate de méthyle est extrêmement irritant au niveau du tractus respiratoire ; il est aussi à l'origine de graves dommages oculaires et cutanés. C'est également un sensibilisant cutané.

Par inhalation, les CL50 suivantes ont été déterminées : 171 ppm chez le rat après 15 minutes d'exposition, 5,4 et 6,1 ppm respectivement chez le cochon d'inde et le rat après 6 heures d'exposition [5]. Chez le rat, une exposition à 10 ppm pendant 2 heures entraîne une obstruction des voies respiratoires, non réversible en 13 semaines. Quatre mois après cette exposition, des changements dans l'électrocardiogramme et une hypertrophie du ventricule droit sont apparus [11]. À la suite d'expositions à 4,6 ppm (rat) et 8,4 ppm (souris) pendant 6 heures, les voies respiratoires supérieures présentent des foyers de nécrose et d'érosion des cellules épithéliales (larynx et trachée) ; au niveau des poumons, alvéolite, hémorragie et inflammation sont observées [12]. Une prolifération du tissu conjonctif situé sous l'épithélium respiratoire est rapportée après une exposition à 10 ppm pendant 2 heures ; au cours des 2 années suivantes, une invasion progressive des voies respiratoires est mise en évidence chez ces rongeurs [13]. Des rats et des souris exposés à 10 et 30 ppm pendant 2 heures présentent une nécrose sévère de la muqueuse nasale ; toutefois, en 3 mois, les cellules épithéliales et olfactives se sont régénérées [14].

À la suite d'une exposition à 0,15 - 0,6 et 3,1 ppm d'isocyanate de méthyle, 2 fois 4 jours, 6 heures par jour, aucune mortalité n'est observée. Chez les rats exposés à la plus forte dose, les effets suivants sont rapportés : diminution du gain de poids, baisse de la saturation en oxygène de 26 % (par rapport aux témoins) seulement chez les mâles, diminution du poids absolu des poumons et lésions microscopiques au niveau du tractus respiratoire, atteignant les bronchioles (inflammation, nécrose de l'épithélium, métaplasie épidermoïde et hyperplasie) [10, 15]. Ces lésions précoces diminuent d'intensité au niveau des voies aériennes supérieures dans les 85 jours suivant l'exposition ; chez les mâles, une maturation des tissus fibreux se produit et des bouchons muqueux apparaissent dans les bronchioles et les alvéoles de certains animaux [10].

Par voie orale, des DL50 comprises entre 71 mg/kg et 140 mg/kg ont été déterminées pour le rat ; par voie cutanée, elles sont comprises entre 220 et 1800 mg/kg (lapin) [16, 17].

Chez le rat, l'administration de fortes doses d'isocyanate de méthyle par inhalation (465 ou 930 ppm, 30 minutes, soit respectivement 1 et 2 fois la CL50) ou par voie sous-cutanée (164 ou 328 mg/kg, soit respectivement 0,5 et 1 fois la DL50) induit une sévère hyperglycémie, une acidose lactique, une augmentation du taux d'urée dans le sang et une diminution de l'activité de la cholinestérase plasmatique [18]. Ces deux voies d'exposition entraînent les mêmes modifications histologiques au niveau des viscères (congestion, foyers de nécrose hépatocellulaire, dégénérescence rénale). En ce qui concerne les poumons, les lésions observées diffèrent selon la voie d'exposition : nécrose éosinophile de l'épithélium bronchique avec œdème alvéolaire par inhalation, atteinte de l'endothélium et pneumopathie interstitielle par voie sous-cutanée [19].

À la suite d'une administration sous-cutanée de 328 mg/kg d'isocyanate de méthyle, des lapines présentent une augmentation de la concentration en hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de leucocytes et des taux de protéines totales plasmatiques, d'urée et de cholestérol [20].

Irritation, sensibilisation

L'isocyanate de méthyle est un irritant sévère des voies respiratoires [6]. Chez la souris, des RD50 (concentration diminuant de 50 % la fréquence respiratoire) de 1,3 et 2,9 ppm ont été estimées pour l'irritation sensorielle [5, 21, 22]. En ce qui concerne l'irritation pulmonaire, une RD50 de 1,9 ppm a été déterminée chez des souris exposées *via* un cathéter intratrachéal [21]. La substance entraîne des lésions graves au niveau des bronchioles et, dans le cas d'une exposition à une concentration suffisante (65 ppm), est à l'origine d'œdèmes pulmonaires [23, 24].

Au niveau cutané, l'isocyanate de méthyle pur est à l'origine d'hémorragies et d'œdèmes au niveau du site d'application [6]. Son application sur l'oreille de lapins pendant 30 minutes entraîne œdème et érythème étendus à l'oreille entière, évoluant en nécrose et perforation [6].

Au niveau oculaire, des érosions de l'épithélium cornéen sont observées à partir de 21 ppm [23].

L'isocyanate de méthyle est un sensibilisant cutané [2].

Toxicité subchronique, chronique

L'administration de doses répétées d'isocyanate de méthyle n'a pas été étudiée. Toutefois, une unique exposition s'avère suffisante pour induire une atteinte pulmonaire permanente.

Aucune étude subchronique ou chronique n'est disponible pour l'isocyanate de méthyle. Seuls les effets à long terme, consécutifs à une exposition aiguë, ont été étudiés. Ainsi, une augmentation de l'incidence des fibroses pulmonaires est observée 2 ans après une exposition de 2 heures à 10 ppm d'isocyanate de méthyle, chez le rat et la souris [13]. Chez le cochon d'inde, exposé à 19 ou 37 ppm d'isocyanate pendant 3 heures, une obstruction progressive des poumons est rapportée un an après [25].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

***In vitro*, l'isocyanate de méthyle n'induit aucune mutation génique mais affecte la structure des chromosomes. In vivo, aucun effet n'est rapporté.**

In vitro, des résultats négatifs sont obtenus au cours d'un test d'Ames standard ou sur urine de rats exposés [5] et d'un essai de mutation létale récessive liée au sexe chez la drosophile [5, 27]. Un essai de mutation génique réalisé sur cellules de lymphome de souris s'avère positif : les auteurs en concluent que le potentiel génotoxique de l'isocyanate de méthyle provient de sa liaison aux protéines nucléaires [27]. Aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs et polyploidie sont mis en évidence dans des fibroblastes de hamster, avec ou sans activation métabolique [26, 28].

L'isocyanate de méthyle peut déréguler les voies cellulaires de réponses aux dommages à l'ADN et être ainsi à l'origine d'interruption des cycles cellulaires et d'apoptose, dans des cellules de mammifères [29, 30].

In vivo, aucune induction de micronoyau ou d'aberration chromosomique n'est mise en évidence dans les cellules de moelle osseuse de souris exposées par inhalation [31, 32].

Effets cancérogènes

Les rares données publiées ne permettent pas de juger d'un effet cancérogène de l'isocyanate de méthyle.

Dans une étude où des rats et des souris ont été exposés par inhalation pendant 2 heures à 0, 1, 3 ou 10 ppm d'isocyanate de méthyle et suivis pendant 2 ans, aucune tumeur n'a été constatée chez les souris et les rates. Un excès de tumeurs des glandes surrénales et du pancréas a été observé chez les rats mâles. Toutefois, l'augmentation de l'incidence des tumeurs était faible et il n'y avait pas de relation dose-effet [33, 39].

Effets sur la reproduction

À la suite d'une exposition in utero , d'importantes toxicités embryonnaire et fœtale sont rapportées. L'isocyanate de méthyle diminue le taux de survie néonatal et a des effets tératogènes. Par ailleurs, des effets au niveau des systèmes reproducteurs mâle et femelle sont aussi rapportés. Toutefois, une partie de ces effets sur la fertilité et le développement sont observés à des doses pouvant entraîner une toxicité chez les animaux exposés.

Fertilité

Des dommages réversibles aux testicules (atteintes des cellules de Sertoli et diminution du nombre de spermatozoïdes) sont rapportés chez des rats exposés à 1,60 mg/L d'isocyanate de méthyle pendant 8 minutes. Dans le même temps, les animaux exposés présentent une diminution de la prise de poids, des difficultés à respirer et une dyspnée importante [34]. Une forte perturbation du cycle œstral est observé chez des souris femelles exposées 3 heures à 9 ppm, en présence d'une diminution de la croissance pondérale ; une diminution des taux de fécondation et de gestation est aussi notée [36].

Au cours d'une étude deux générations chez la souris, aucune incidence sur la fertilité n'a été mise en évidence ; la dose sans effet est de 3 ppm [35].

Développement

Chez des souris gestantes, exposées à 1 ppm d'isocyanate de méthyle 6 heures par jour, du 14^e au 17^e jour de gestation, le nombre de morts fœtales augmente ; à 3 ppm, le nombre de nouveau-nés par portée diminue et une diminution du taux de survie néonatale est constatée. Ces effets sont observés en l'absence de toxicité maternelle : aucun effet sur la croissance pondérale des femelles ou la durée de gestation n'est rapporté [6, 35]. À la suite d'une exposition à 9 ou 15 ppm, pendant 3 heures, au 8^e ou 14^e jour de gestation, 75 à 80 % des fœtus sont morts chez les femelles ayant survécu (15 ppm : 100 % mortalité maternelle ; 9 ppm : 40 % mortalité maternelle). Chez les fœtus, l'incidence d'anomalies viscérales augmente ; le poids moyen, la taille du squelette, et le poids moyen du placenta, diminuent [36]. La distinction entre une fœto-toxicité induite par la toxicité maternelle ou par un effet direct de la substance sur le fœtus est difficile à réaliser [6]. L'administration conjointe d'isocyanate de méthyle et de dexaméthasone destinée à prévenir l'œdème pulmonaire n'a pas limité la toxicité fœtale : cette dernière est donc partiellement indépendante de la toxicité maternelle [10].

Chez le rat, des effets tératogènes ont été observés à la suite d'accouplements entre femelles exposées (0,212 - 0,265 ou 0,353 ppm, 30 min avant l'accouplement) et mâles non exposés : anomalies des membres, syndactylie, thrombose, gonflement du foie, fente palatine et côtes irrégulières, uniquement pour les deux groupes les plus exposés. Le taux de résorption est aussi légèrement augmenté, de manière dose-dépendante [37].

Toxicité sur l'Homme

La plupart des données sur la toxicité de l'isocyanate de méthyle chez l'homme ont été publiées à la suite de l'accident industriel survenu à Bhopal (en Inde) en 1984 et concernent les effets sur les populations environnantes. Très peu d'informations sont disponibles concernant les effets sur les travailleurs exposés. L'isocyanate de méthyle est très irritant pour le tractus respiratoire, les yeux et la peau. Il n'y a pas de donnée sur son potentiel sensibilisant, bien que cet effet soit très probable du fait de la toxicité de classe des isocyanates. Des effets sur le développement fœtal sont également suspectés. Les données sont insuffisantes pour évaluer le potentiel cancérigène de l'isocyanate de méthyle chez l'homme.

Toxicité aiguë

[4, 38 à 40]

L'isocyanate de méthyle est extrêmement irritant pour les muqueuses respiratoires et oculaires. La sévérité et la réversibilité de ces effets sont fonction du niveau et de la durée de l'exposition.

Lors de l'accident industriel de Bhopal, les principaux effets observés sur les populations environnantes concernaient l'appareil respiratoire (toux, détresse respiratoire), les yeux (sensation de brûlure, larmoiement, photophobie, ulcérations cornéennes) et le système digestif (nausées, vomissements). Ils témoignent du pouvoir extrêmement irritant de l'isocyanate de méthyle. Les nombreux décès constatés dans les heures et les jours suivant l'exposition étaient consécutifs à la survenue d'un œdème pulmonaire et d'une défaillance cardio-respiratoire. Des séquelles pulmonaires (troubles fonctionnels respiratoires associés à des anomalies radiologiques) et oculaires (opacités cornéennes, cataractes) ont été observées chez les survivants de l'accident.

L'exposition de volontaires à des vapeurs d'isocyanate de méthyle pendant 1 à 5 minutes a entraîné une irritation des yeux, du nez et de la gorge, ainsi qu'un effet lacrymogène à la concentration de 2 ppm. Les effets d'irritation des muqueuses, jugés sévères à la concentration de 4 ppm, étaient insupportables à 21 ppm. La concentration de 0,4 ppm n'entraînait aucun symptôme d'irritation [41].

Les projections oculaires peuvent produire de sévères brûlures pouvant laisser des séquelles [42, 43].

Les projections cutanées peuvent produire une irritation de la peau en cas de contact prolongé [44].

Bien qu'aucun cas de sensibilisation cutanée ou respiratoire n'ait été publié à ce jour dans le cadre des expositions à l'isocyanate de méthyle, les nombreuses données existantes sur le potentiel sensibilisant des substances de la classe des isocyanates rendent ce type d'effet très probable.

Toxicité chronique

[40]

Les données sont très limitées.

Une étude réalisée sur une période de 10 ans chez 431 employés d'une usine de production d'isocyanate de méthyle n'a pas mis en évidence d'effet significatif sur la fonction pulmonaire. Cependant, les résultats sont à prendre avec précaution compte tenu des limites méthodologiques de l'étude et du manque d'information sur les niveaux d'expositions des travailleurs [44].

Effets génotoxiques

[40]

Une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs a été mise en évidence dans les lymphocytes circulants de sujets exposés lors de l'accident industriel de Bhopal, par rapport à une population non exposée [45, 46]. La portée de ces études est cependant limitée, notamment du fait de l'absence de donnée sur les niveaux d'exposition ainsi que sur l'existence potentielle de nuisances associées.

Effets cancérigènes

Il n'y a pas d'étude publiée dans le cadre d'expositions chroniques en milieu professionnel.

Les potentiels effets cancérogènes de l'isocyanate de méthyle n'ont pas été évalués par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

Effets sur la reproduction

[47]

Une étude réalisée sur 638 femmes enceintes au moment de l'accident industriel de Bhopal et exposées à l'isocyanate de méthyle a mis en évidence des taux d'avortements spontanés et de mortalité néonatale élevés, respectivement de 49,4 % et 12,1 %, mais pas d'excès de malformations chez les nouveau-nés. Toutefois, les données disponibles (en particulier le manque d'information sur la toxicité maternelle) ne permettent pas de déterminer si les effets constatés correspondent à un effet direct de l'isocyanate de méthyle sur le fœtus ou l'embryon ou à une conséquence de l'état de santé maternel [48].

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 1^{er} Trimestre 2014

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.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

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.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 62.

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) **substance** isocyanate de méthyle :

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 de l'isocyanate de méthyle, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 (1^{re} adaptation : règlement (CE) n° 790/2009 de la Commission du 10 août 2009)
 - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H 225
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H 361d (***)
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 (*) ; H 330
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (*) ; H 311
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H 301
 - Sensibilisation respiratoire, catégorie 1 ; H 334
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H 335
 - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315

- o Lésions oculaires graves, catégorie 1 ; H 318

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient.

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur le développement (« d »). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

- selon la directive 67/548/CEE (31^e adaptation : directive 2009/2/CE de la Commission du 15 janvier 2009)

- o Facilement inflammable ; R 11
- o Toxique pour la reproduction, catégorie 3 ; R 63
- o Très toxique ; R 26
- o Toxique ; R 24/25
- o Sensibilisant ; R 42/43
- o Irritant ; R 37/38-41

b) **mélanges** (préparations) contenant de l'isocyanate de méthyle :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

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

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la 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 consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et 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 (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de sa grande inflammabilité et de sa toxicité importante, des mesures strictes de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation de l'isocyanate de méthyle.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker l'isocyanate de méthyle dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de toute source d'ignition ou de chaleur (flammes, étincelles, rayonnements solaires...), de l'humidité et à l'écart des produits incompatibles (oxydants, acides, bases, amines...).
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel, le liquide ne puisse se répandre au dehors.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement. Toutes les précautions seront prises pour éviter l'entrée d'humidité pendant le chargement, le stockage ou le déchargement du produit.
- Interdire de fumer.
- Prendre toute disposition pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Prévoir des appareils de protection respiratoire isolants autonomes à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé l'isocyanate de méthyle. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Effectuer obligatoirement en appareil clos toute opération industrielle dans laquelle est utilisé l'isocyanate de méthyle. En cas d'impossibilité, prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type BP3 lors de la manipulation de la substance. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- L'emploi d'air ou d'oxygène comprimé sera interdit pour effectuer le transvasement ou la circulation du produit.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail (combinaisons imperméables, bottes), gants imperméables (de type alcool polyvinyle ou Silver Shield/4H[®] (PE/EVAL/PE) [50]) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires à proximité des postes de travail.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers.

- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en isocyanate de méthyle.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'isocyanate de méthyle sans prendre les précautions d'usage [54].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par l'isocyanate de méthyle.
- En cas de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant non combustible (sable, terre de diatomée, vermiculite) et laver la surface ayant été contaminée à l'eau. Si le déversement d'isocyanate de méthyle est important, aérer la zone et faire évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- On évitera d'affecter à des postes comportant un risque de surexposition à l'isocyanate de méthyle les sujets atteints de pathologies respiratoires ou oculaires évolutives et ceux ayant déjà présenté une allergie au produit ou à tout autre isocyanate ainsi que les femmes enceintes, compte tenu des risques potentiels pour le fœtus. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. À l'embauchage, l'examen clinique peut être complété par une radiographie pulmonaire et des épreuves fonctionnelles respiratoires qui serviront d'examen de référence.
- La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction de l'importance de l'exposition. On recherchera plus particulièrement des signes d'irritation bronchopulmonaire, des voies aériennes supérieures, des yeux et de la peau. Les examens complémentaires d'embauchage pourront également être répétés à intervalles réguliers.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional.
- En cas de projection cutanée, retirer immédiatement les vêtements souillés et laver la peau à grande eau pendant 15 minutes. Ne réutiliser les vêtements qu'après les avoir décontaminés. Si des lésions cutanées apparaissent ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau tiède pendant 15 minutes puis consulter un ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation de vapeurs ou d'aérosols, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Dans tous les cas, faire transférer la victime à l'hôpital en ambulance médicalisée pour bilan clinique et radiologique, surveillance et traitement symptomatique, si nécessaire. En l'absence de symptôme, prévenir du risque de survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel dans les 48 heures suivant l'exposition et de la nécessité de consulter en cas d'apparition de symptômes respiratoires.
- En cas d'ingestion, faire rincer la bouche avec de l'eau ; ne pas tenter de provoquer des vomissements. Faire transférer en milieu hospitalier.

Bibliographie

- 1 | Methyl isocyanate. In : HSDB. NLM, 2012 (www.toxnet.nlm.nih.gov).
- 2 | Isocyanate de méthyle. Fiche IPCS. ICSC 0004, 2003 (www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html).
- 3 | Methyl isocyanate. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2013 (www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp).
- 4 | Isocyanate de méthyle. In : CSST, 2012 (www.reptox.csst.qc.ca).
- 5 | Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methyl isocyanate. SCOEL/SUM/118. 2006.
- 6 | Documentation of the TLV's and BEI's with other world wide occupational exposure values. ACGIH. 2005.
- 7 | Ferguson JS, Kennedy AL, Stock MF, Brown WE et al. - Uptake and distribution of ¹⁴C during and following exposure to ¹⁴C]methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1988 ; 94(1) : 104-117.
- 8 | Ramachandran P, Gandhe B, Venkateswaran K, Kaushik M et al. - Gas chromatographic studies of the carbamylation of haemoglobin by methylisocyanate in rats and rabbits. *J Chromat*. 1988 ; 426 : 239-247.
- 9 | Varma DR, Guest I, Smith S et Mulay S - Dissociation between maternal en fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health*. 1990 ; 30(1) : 1-14.
- 10 | Chronic toxicity summary of methyl isocyanate. Determination of noncancer chronic reference exposure levels. OEHA. 2001.
- 11 | Stevens M, Fitzgerald S, Menache M, Costa D et al. - Functional evidence of persistent airway obstruction in rats following a two-hour inhalation exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 72 : 89-94.
- 12 | Fowler EH et Dodd DE - Respiratory tract changes in guinea pigs, rats and mice following a single six-hour exposure to methyl isocyanate vapor. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 72 : 109-116.
- 13 | Bucher J et Uraih L - Carcinogenicity and pulmonary pathology associated with a single 2-hour inhalation exposure of laboratory rodents to methyl isocyanate. *J Natl Cancer Inst*. 1989 ; 81 : 1586-1587.
- 14 | Uraih LC, Talley FA, Mitsumori K, Gupta BN et al. - Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 72 : 77-88.
- 15 | Dodd DE et Fowler EH - Methyl isocyanate subchronic vapor inhalation studies with Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1986 ; 7 : 502-522.
- 16 | Smyth H J, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC et al. - Range finding toxicity data : List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1969 ; 30 : 470-476.
- 17 | Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC et Kinkad ER - Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1977 ; 42 : 417-423.
- 18 | Jeevaratnam K, Vijayaraghavan R, Kaushik MP et Vaidyanathan CS - Acute toxicity of methyl isocyanate in mammals. II. Induction of hyperglycemia, lactic acidosis, uraemia and hypothermia in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1990 ; 19 : 314-318.
- 19 | Jeevaratnam K et Sriramachari S - Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. I. Pulmonary histopathology in the acute phase. *Arch Toxicol*. 1994 ; 69 : 39-44.

- 20 | Jeevaratnam K, Bhattacharya R, Sugendran K et Vaidyanathan CS - Acute toxicity of methyl isocyanate in mammals. IV. Biochemical and hematological changes in rabbits. *Biomed Environ Sci*. 1991 ; 4(4) : 384-391.
- 21 | Ferguson J, Schaper M, Stock M, Weyel D et al. - Sensory and pulmonary irritation with exposure to methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986 ; 82 : 329-335.
- 22 | James J, Buettner L et Hsu S - Sensory irritation of methyl isocyanate vapor. *J Appl Toxicol*. 1987 ; 7 : 147-148.
- 23 | Salmon AG, Muir MK et Andersson N - Acute toxicity of methyl isocyanate : a preliminary study of the dose response for eye and other effects. *Br J Ind Med*. 1985 ; 42 : 795-798.
- 24 | Mishra PK, Samarth RM, Pathak N et al. - Bhopal gas tragedy : Review of clinical and experimental findings after 25 years. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009 ; 22(8) : 192-202.
- 25 | Ferguson JS et Alarie Y - Long term pulmonary impairment following a single exposure to methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1991 ; 107(2) : 253-268.
- 26 | Mason JM, Zeiger E, Haworth J et al. - Genotoxicity studies of methyl isocyanates in salmonella, drosophila and cultured Chinese hamster ovary cells. *Environ Mutagen*. 1987 ; 9(1) : 19-28.
- 27 | Shelby M, Allen J, Caspary W, Haworth S et al. - Results of in vitro and in vivo genetic toxicity tests on methyl isocyanate. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 72 : 183-187.
- 28 | McConnell E, Bucher J, Schwetz B, Gupta B et al. - Toxicity of methyl isocyanate. *Environ Sci Technol*. 1987 ; 21 : 188-193.
- 29 | Mishra PK, Gorantla VR, Akhtar N et al. - Analysis of cellular response to isocyanate using N-succinimidyl N-methylcarbamate exposure in cultured mammalian cells. *Environ Mol Mutagen*. 2009 ; 50 : 328-336.
- 30 | Panwar H, Raghuram GV, Jain D et al. - Cell cycle deregulation by methyl isocyanate : implications in liver carcinogenesis. *Environ Toxicol*. 2012.
- 31 | Kar RN, Khan KA et Sethi N - Genotoxicity studies on mice after short term inhalation exposure to methyl isocyanate. *Cytobios*. 1989 ; 59(238-239) : 167-176.
- 32 | Meshram GP et Rao KM - Mutagenicity of methyl isocyanate in the modified test conditions of Ames Salmonella/microsome liquid-preincubation procedure. *Mutat Res*. 1988 ; 204(2) : 123-129.
- 33 | Senthikumar CS, Sah NK et Ganesh N - Methyl isocyanate and carcinogenesis : Bridgeable gaps in scientific knowledge. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012 ; 13 : 2429-2435.
- 34 | Bose M, Vachhrajani KD, Jha BS et Dutta KK - Methyl isocyanate induced morphological changes in the seminiferous epithelium of rats maintained on normal or protein deficient diets. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1994 ; 52 : 656-661.
- 35 | Schwetz BA, Adkins B Jr, Harris M et al. - Methyl isocyanate : reproductive and developmental toxicology studies in mice. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 72 : 149-152.
- 36 | Varma DR - Epidemiological and experimental studies on the effects of methyl isocyanate on the course of pregnancy. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 72 : 153-157.
- 37 | Singh RK, Srivastava A, Sethi N et Dayal R - Teratological studies on methylisocyanate in Charles Fosters rats. *Biol Mem*. 1996 ; 22(1) : 21-25.
- 38 | Methyl isocyanate. Update 2001. In : Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. Cincinnati : ACGIH ; 2011 : CD-ROM.
- 39 | Methyl isocyanate. Acute Exposure Guideline Levels (AELs). 2003 (www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm).
- 40 | Scientific basis for Swedish occupational standards XXIII. Consensus report for methyl isocyanate (MIC) and isocyanic acid (ICA). In : Arbete och halsa. Vetenskaplig skriftserie. National institute for working life, 2002 (gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194?locale=en).
- 41 | Kimmerle G et Eben A - Zur toxicitat von methylisocyanat und dessen quantitativer bestimmung in der luft. *Archiv. für Toxikologie, RFA*. 1964 ; 20(4) : 235-41.
- 42 | Rye WA - Human responses to isocyanate exposure. *J Occup Med*. 1973 ; 15(3) : 306-7.
- 43 | Methyl isocyanate. In : Morton Grant W - Toxicology of the eye. Third edition. Springfield : Charles C Thomas ; 1986 : 621, 1083 p.
- 44 | Avashia B, Battigelli MC, Morgan WKC et Reger B - Effects of prolonged low exposure to methyl isocyanate. *J Occup Env Med*. 1996 ; 38(6) : 625-30.
- 45 | Ghosh BB, Sengupta S, Roy A, Maity S et al. - Cytogenetic studies in human populations exposed to gas leak at Bhopal, India. *Environ Health Perspect*. 1990 ; 86 : 323-6.
- 46 | Goswami HK - Cytogenetic effects of methyl isocyanate exposure in Bhopal. *Hum Genet*. 1986 ; 74(1) : 81-4.
- 47 | Isocyanate de méthyle. In : DEMETER. INRS, 2010 (www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter.html).
- 48 | Varma DR - Pregnancy complications in Bhopal women exposed to methyl isocyanate vapor. *J Environ Sci Health*. 1991 ; A26(8) : 1437-47.
- 49 | Methyl isocyanate (MIC). Method 54. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1985 (www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html).
- 50 | Forsberg K et Mandsorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 2007 : 203 p.
- 51 | Isocyanate de méthyle - Aide mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques ». ED n° 984. INRS (www.inrs.fr).
- 52 | Méthyl isocyanate. In : Guide to Occupational Exposure Values. ACGIH, 2013.
- 53 | Méthyl isocyanate. In : List of MAK and BAT Values 2013 : Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report 49. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527666034).
- 54 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008 (www.inrs.fr).

Historique des révisions

HISTORIQUE DES RÉVISIONS DE LA FICHE TOXICOLOGIQUE	
1 ^{re} édition	1992
2 ^e édition (mise à jour partielle)	2000

• Réglementation	
3 ^e édition (mise à jour complète)	2014