

# Vos questions / nos réponses

## Exposition à la cyclotriméthylène trinitramine

Quels effets sur la santé et quelle surveillance médicale pour les salariés exposés ?



La réponse du Dr Stéphane Malard et Inès Cuyaubère,  
département Études et assistance médicales, INRS

**La fabrication de munitions nécessite l'utilisation de la cyclotriméthylène trinitramine (n° CAS 121-82-4, également appelée hexogène, cyclonite ou encore RDX). Quelle en est la toxicité ? Quelles sont les modalités du suivi de l'état de santé des salariés exposés à cette substance ?**

Le RDX (dont la seule utilisation, *a priori*, est celle de la fabrication de munitions) n'est pas classé réglementairement au niveau de l'Union européenne selon les critères du règlement CLP (*Classification, labelling, packaging*). Cependant, cette substance a fait l'objet de différentes classifications par les industriels dans le cadre du règlement REACH. Ces informations sont présentes dans l'inventaire des classifications et des étiquetages de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) à l'adresse : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/2047>. Il existe une grande hétérogénéité en ce qui concerne les classifications des industriels pour cette substance. Pour ces derniers, les principaux dangers déclarés pour le RDX concernent la toxicité aiguë modérée par voie orale, la toxicité spécifique pour les organes cibles (système nerveux central) après exposition unique ou répétée, ainsi que les effets irritants pour la peau et les yeux. Le RDX n'a pas été évalué par le Centre international de recherche sur le cancer, du point de vue d'un éventuel effet cancérigène.

Sur le plan toxicologique, les organes cibles du RDX sont le système nerveux central, le foie, les reins et le cœur [1]. Chez l'homme, plusieurs cas d'intoxication

aiguë ont été rapportés dans la littérature scientifique lors d'exposition volontaire par ingestion d'explosifs de type C4 contenant plus de 90 % de RDX, ou par inhalation accidentelle de RDX sous forme pulvérulente lors de la fabrication de munitions [2 à 4]. Le tableau clinique associait céphalées, vertiges, confusion, perte de connaissance, crises convulsives, ainsi que dans certains cas des signes digestifs à type de nausées et/ou vomissements. Les symptômes, en particulier neurologiques, peuvent être retardés de plusieurs heures par rapport à l'exposition par voie respiratoire, l'intervalle libre entre l'exposition et les symptômes étant corrélé à la taille des particules (plus la taille des particules est petite, plus le délai d'apparition des symptômes est court). Les données relatives à la toxicocinétique du RDX sont très limitées mais sa cinétique d'élimination semble relativement lente avec une demi-vie d'élimination plasmatique estimée à 15 heures après absorption par voie orale, ce qui explique le caractère récidivant des crises comitiales malgré la prise en charge initiale [5]. Des anomalies biologiques ont été mises en évidence dans plusieurs cas d'intoxication massive par ingestion volontaire mais pas dans le cadre d'expositions chroniques d'origine professionnelle : élévation des transaminases et des CPK (potentiellement en rapport avec les crises convulsives), hématurie et protéinurie. Il n'existe à ce jour qu'une seule étude épidémiologique transversale publiée en milieu professionnel, réalisée chez 69 salariés d'une usine américaine exposés au RDX seul à des concentrations atmosphériques moyennes de 0,3 mg.m<sup>-3</sup>. Dans

cette étude, aucune dermatose ni aucune anomalie biologique hématologique, hépatique, rénale ou immunologique (anticorps anti-nucléaires) n'ont été mises en évidence [5, 6].

Chez l'animal, la toxicité aiguë par voie orale est très forte (DL<sub>50</sub> de l'ordre de 70 à 80 mg.kg<sup>-1</sup> chez le rat). Chez le rat, une dose de 12,5 mg.kg<sup>-1</sup> est suffisante pour déclencher des convulsions. Une stéatose hépatique, des lésions de nécrose du foie et des reins ainsi qu'une dégénérescence hyaline du cœur ont également été observées expérimentalement chez l'animal. Sur le plan neurologique, le RDX provoque une irritabilité, des myoclonies puis des crises tonico-cloniques généralisées et la mort des animaux par état de mal convulsif. À la différence de la plupart des hydrocarbures nitrés, le RDX n'entraîne ni méthémoglobinémie ni hémolyse ou vasodilatation périphérique significative du fait de la grande stabilité des liaisons N-NO<sub>2</sub>. Enfin, le RDX est modérément irritant pour la peau et la muqueuse oculaire chez l'animal [5, 6].

Les potentiels effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction du RDX sont peu documentés. Il n'existe aucune étude humaine sur le sujet. Les tests de mutagénicité et de génotoxicité réalisés *in vitro* (tests d'Ames, tests de mutation létale sur cellules de mammifères) et *in vivo* (test du micronoyau *in vivo* sur cellules de moelle osseuse de souris, test de mutation létale *in vivo* chez le rat) sont négatifs à l'exception d'un test d'Ames positif sur une souche de *Salmonella typhimurium* TA97a [1, 7]. Ces données, prises dans leur ensemble sont en faveur d'une absence d'effet génotoxique du RDX. Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer le potentiel cancérogène du RDX. Dans une étude de reproduction sur 2 générations chez le rat par voie orale, de bonne qualité, une augmentation de l'incidence des kystes rénaux est mise en évidence uniquement dans la deuxième génération, à la dose de 16 mg/kg/j, en l'absence de toxicité maternelle. La valeur du niveau de dose sans effet néfaste observé sur la reproduction (NOAEL) est de 5 mg/kg/j sur la base de cette étude. Les études de développement prénatal chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'atteinte du développement embryonnaire et fœtal en l'absence de toxicité maternelle [7, 8].

En milieu professionnel, parmi les phases les plus exposantes peuvent être cités l'approvisionnement des trémies, le tamisage et le conditionnement des poudres. La principale voie d'absorption du RDX dans l'organisme est la voie digestive. Différents

scénarios d'exposition peuvent être à l'origine de la contamination des salariés. La substance sous forme pulvérulente peut être directement inhalée lors de sa manipulation. Du fait de la granulométrie de la poudre (généralement comprise entre 25 et 800 µm) [6], les particules se déposent dans les voies respiratoires au niveau de l'arbre trachéobronchique, puis migrent *via* l'ascenseur mucociliaire jusqu'au carrefour aérodigestif où elles sont secondairement dégluties. L'exposition des salariés peut également avoir lieu lors de la manipulation du RDX sans protection cutanée et si les règles d'hygiène ne sont pas respectées (mains souillées portées à la bouche, repas pris au poste de travail...), ou encore par le biais de contacts directs avec des surfaces de travail ou des vêtements de travail contaminés.

Le suivi de l'état de santé des salariés doit être adapté aux résultats de l'évaluation globale des risques, ce qui suppose une étude des postes des salariés concernés et la prise en compte des informations présentes dans le document unique d'évaluation des risques professionnels de l'entreprise. Les co-expositions possibles au RDX doivent être identifiées. Par exemple, lors de la production du RDX, la phase de nitration fait généralement appel à de l'acide nitrique et de l'héxaméthylène tétramine. Le RDX peut par ailleurs être combiné à d'autres substances explosives dans certaines munitions ou explosifs telles que des nitrates aliphatiques (notamment le tétranitrate de pentaérythrol ou pentrite), ou des dérivés nitrés du toluène (trinitrotoluène par exemple) qui possèdent des propriétés toxicologiques particulières. Les scénarios d'exposition doivent être identifiés et les niveaux d'exposition caractérisés. Il n'existe pas de biométrie disponible en routine pour le RDX mais il existe une valeur limite d'exposition professionnelle indicative ancienne (VLEP 8h) fixée à 1,5 mg.m<sup>-3</sup> [9].

D'une manière générale, le suivi de l'état de santé des salariés exposés au RDX seul est avant tout clinique, centré sur les organes cibles, en particulier le système nerveux central. Du point de vue réglementaire, l'exposition au RDX seul ne justifie pas un suivi individuel renforcé, sauf demande écrite de l'employeur après discussion avec le médecin du travail et les instances de l'entreprise chargées des questions de santé et de sécurité. Le contenu du suivi de l'état de santé doit être défini par le médecin du travail. La nécessité de réaliser des examens complémentaires (numération-formule-sanguine, bilans hépatique et rénal, méthémoglobinémie,

électrocardiogramme...) sont à discuter en fonction des résultats de l'évaluation globale des risques et à adapter selon la nature des co-expositions éventuelles et des niveaux d'exposition.

Au total, le RDX est une substance très toxique, en particulier sur le plan neurologique. La priorité doit être la mise en place de mesures de prévention organisationnelles, collectives et individuelles adaptées à l'évaluation globale des risques. Ces mesures ont pour objectif de réduire au niveau le plus bas possible l'exposition des salariés, en limitant notamment la mise en suspension des poudres dans l'atmosphère de travail et la contamination des surfaces de travail. L'information des salariés est fondamentale, sur les risques liés aux produits qu'ils manipulent, sur les voies de contamination potentielles, sur la nécessité de respecter les règles d'hygiène de base afin d'éviter toute absorption par voie digestive et sur l'intérêt des équipements

de protection collective et individuelle (tenue de travail, gants, appareils de protection respiratoire, lunettes de sécurité...). L'information des salariés, l'aménagement des locaux de travail et la mise en place de procédures adaptées doivent également être mis en place pour éviter la contamination des vêtements des salariés par les tenues de travail (vestiaires séparés, entretien des tenues de travail et des équipements de protection individuelle assuré par l'entreprise, vêtements de travail non ramenés au domicile, douche...). Des procédures doivent également être prévues concernant les situations d'exposition accidentelle. Compte tenu de la possibilité de survenue d'effets retardés de plusieurs heures par rapport à l'exposition, les visites médicales seront également l'occasion de rappeler aux salariés cette éventualité, les symptômes possiblement en lien avec l'exposition et la nécessité de consulter en urgence dans ce cas.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Toxicological profile for RDX. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2012 ([www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp78.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp78.pdf)).
- 2 | KÜÇÜKARDALI Y, ACAR HV, ÖZKAN S, NALBANT S ET AL. - Accidental oral poisoning caused by RDX (Cyclonite): a report of 5 cases. *J Intensive Care Med.* 2003 ; 18 (1) : 42-46.
- 3 | KASUSKE L, SCHOFER JM, HASEGAWA K - Two marines with generalized seizure activity. *J Emerg Nurs.* 2009 ; 35 (6) : 542-43.
- 4 | HARRELL-BRUDER B, HUTCHINS KL - Seizures caused by ingestion of composition C-4. *Ann Emerg Med.* 1995 ; 26 (6) : 746-48.
- 5 | Nitramines. In: TESTUD F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 4<sup>e</sup> édition. Paris : Éditions ESKA ; 2012 : 645-46, 814 p.
- 6 | TESTUD F, GLANCLAUDE JM, IMPERATORI J, LE MEUR B ET AL. - Intoxications aiguës professionnelles par l'hexogène, un explosif nitré original. *Arch Mal Prof.* 1996 ; 57 (5) : 342-46.
- 7 | Perhydro-1,3,5-triazine-1,3,5-triazine. Registration dossier. ECHA, 2018 ([www.echa.europa.eu/fr/web/guest/substance-information/-/substanceinfo/100.004.092](http://www.echa.europa.eu/fr/web/guest/substance-information/-/substanceinfo/100.004.092)).
- 8 | Hexogen. In: Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2018 (<https://reprotox.org/>).
- 9 | COURTOIS B, CADOU S - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. 4<sup>e</sup> édition. Aide-mémoire technique. Édition INRS ED 984. Paris : INRS ; 2016 : 28 p.