

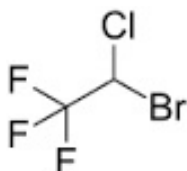
# Halothane

Fiche toxicologique n°174

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ Mise à jour 2013

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C <sub>2</sub> HBrClF <sub>3</sub>	Nom <b>Halothane</b>
	Numéro CAS <b>151-67-7</b>
	Numéro CE <b>205-796-5</b>
	Synonymes <b>2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluorométhane ; 1,1,1-Trifluoro-2-bromo-2-chloroéthane</b>

## Etiquette

Halothane
-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".</li> </ul>
205-796-5

## Caractéristiques

### Utilisations

L'halothane est un anesthésique général par inhalation. Il n'est pratiquement plus commercialisé en France et en Europe pour un usage médical en raison de ses effets cardiaques et hépatiques mais l'est encore dans les pays en voie de développement.

L'halothane reste utilisé en médecine vétérinaire.

### Propriétés physiques

[1 à 4]

L'halothane est un liquide incolore, très volatil, d'odeur douce et agréable, il est très peu soluble dans l'eau (0,45 g dans 100 mL à 20 °C), mais miscible avec de nombreux solvants organiques (éthanol, oxyde de diéthyle, trichloroéthylène, trichlorométhane...).

Nom Substance	Détails
Halothane	N° CAS <b>151-67-7</b>
	Etat Physique <b>Liquide</b>
	Masse molaire <b>197,4</b>

Point de fusion	<b>-118 °C</b>
Point d'ébullition	<b>50 °C</b>
Densité	<b>1,87</b>
Densité gaz / vapeur	<b>6,9</b>
Pression de vapeur	<b>32,4 kPa à 20 °C</b> <b>133,3 kPa à 50 °C</b>
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	<b>2,3</b>

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 8,07 mg/m<sup>3</sup>.

## Propriétés chimiques

[1 à 4]

L'halothane tend à se décomposer sous l'action de la lumière. Il est généralement stabilisé par addition de 0,01 % de thymol.

D'une manière générale, les dérivés bromo-chloro-fluorés des hydrocarbures sont susceptibles de se décomposer à température élevée, en particulier en présence de flammes, en donnant naissance à des produits toxiques et irritants tels que brome, chlore, bromure, chlorure et fluorure d'hydrogène.

Dans des conditions normales d'emploi, l'halothane est sans action vis-à-vis des métaux usuels et de la cellulose pure. Les matières plastiques et élastomères résistent mal à l'halothane, excepté le polytétrafluoroéthylène.

### 0.0.1. Récipients de stockage

L'halothane est stocké dans des fûts en acier inoxydable ou des flacons en verre fumé.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> )	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m <sup>3</sup> )
Halothane	France (*)	-	-	-	-
Halothane	Etats-Unis (NIOSH)	-	-	2 (**)	16,2 (**)
Halothane	Allemagne (valeurs MAK)	5	41	40	328

Les nombreuses études épidémiologiques et expérimentales réalisées à ce jour n'ont pas permis de déterminer une concentration en halothane sans effet lors d'expositions à long terme. Dans ces conditions, la fixation de valeurs limites se fonde sur d'autres éléments qui diffèrent selon les instances concernées.

(\*) : En France, en 1985, la Commission nationale d'anesthésiologie a proposé d'abaisser, à proximité du malade et du personnel, les concentrations d'anesthésique halogéné à moins de 2 ppm.

(\*\*) : sur 60 minutes.

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement au travers d'un tube rempli de charbon actif. Désorption par le sulfure de carbone. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [5, 7].
- Prélèvement par diffusion passive sur un badge contenant du charbon actif (désorption par le sulfure de carbone), du Chromosorb 102 ou du Tenax TA (désorption thermique). Dosage par chromatographie en phase gazeuse [5, 6, 8, 23].

## Incendie - Explosion

[1]

Dans des conditions normales d'emploi, l'halothane peut être considéré comme un produit ininflammable et inexplosible. Toutefois, dans des conditions exceptionnelles, une explosion a pu être observée lors de l'emploi du produit en anesthésie dentaire [9]. Elle était due vraisemblablement à une décharge d'électricité statique dans un mélange potentiellement explosif d'halothane, de monoxyde de diazote (ou protoxyde d'azote) et d'oxygène.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 3, 4, 11, 17]

**Chez l'Homme, lors d'une anesthésie, le passage dans le sang artériel est rapide. L'halothane se fixe principalement sur le cerveau, le cœur et le foie. L'accumulation est importante dans les tissus graisseux. L'élimination est essentiellement pulmonaire et à moindre mesure, hépatique puis rénale. Le principal métabolite est l'acide trifluoroacétique qui a tendance à s'accumuler.**

## Chez l'animal

Lors d'une anesthésie chez l'homme par un mélange à 1 % d'halothane, le produit passe rapidement dans le sang artériel ; la concentration y atteint son équilibre en 1 heure (de l'ordre de 20 mg/100 mL) et reste à ce niveau même si l'on prolonge la narcose. Le produit se fixe sur le cerveau, le cœur et le foie et, secondairement, sur les organes moins vascularisés. La concentration dans le cerveau et le foie augmente tout au long de l'anesthésie (jusqu'à 50 mg/100 g après 6 heures). L'accumulation dans les tissus graisseux est importante.

Après arrêt de l'anesthésie, l'élimination du produit se fait d'abord rapidement (50 % en 14 minutes dans le sang artériel, en 45 minutes dans le sang veineux) puis beaucoup plus lentement : chez beaucoup d'individus, le produit peut encore être décelé dans l'air expiré 16 heures après la fin de l'exposition.

80 % du produit sont éliminés par voie pulmonaire ; 20 % environ sont métabolisés par les microsomes hépatiques puis éliminés par le rein.

Le principal métabolite de l'halothane est l'acide trifluoroacétique, mais on trouve aussi de faibles quantités de trifluoroacétyléthanolamide. Ces 2 métabolites ont tendance à s'accumuler ; on peut les retrouver dans l'organisme 15 jours après une exposition unique ; ils peuvent interférer avec le métabolisme de nombreux médicaments ou autres xénobiotiques (concurrence pour la fixation sur les protéines plasmatiques). Des études avec volontaires ont montré que le brome libéré restait longtemps dans le plasma (2,9 mEq/L au 2<sup>e</sup> jour, 2,5 mEq/L au 9<sup>e</sup> jour contre 0,6 mEq/L avant l'anesthésie).

## Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage de l'acide trifluoroacétique sanguin en fin de poste et fin de semaine serait bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine. La Commission allemande a fixé une valeur BAT (Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte) pour l'acide trifluoroacétique sanguin en fin de poste, après plusieurs postes à 2,5 mg/L.

Le dosage de l'acide trifluoroacétique dans les urines de fin de poste et fin de semaine est bien corrélé au dosage de l'acide trifluoroacétique sanguin mais il n'existe pas de valeur biologique de référence pour la population professionnellement exposée pour ce paramètre. Les acides trifluoroacétiques sanguins et urinaires sont absents des urines des sujets non professionnellement exposés.

Le dosage de l'halothane dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine. Ce paramètre, absent des urines des sujets non professionnellement exposés, paraît être le meilleur indicateur pour la surveillance des salariés exposés.

D'autres dosages ont été proposés comme l'halothane dans le sang et dans l'air expiré au cours du poste de travail mais ils ne présentent pas d'avantage par rapport à celui de l'halothane dans les urines.

Pour ces 3 paramètres (halothane sanguin, urinaire et/ou dans l'air expiré) il n'existe pas de valeur biologique de référence pour la population professionnellement exposée.

## Toxicité expérimentale

[1 à 4, 10 à 13]

## Toxicité aiguë

**L'halothane peut causer des effets sévères sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire. L'exposition à de fortes concentrations provoque un état d'inconscience (rôle anesthésiant). La substance est également un sévère irritant pour les yeux.**

La DL50 par voie orale est de 5 680 mg/kg chez le rat, de 6 000 mg/kg chez le cobaye. La CL50 par inhalation est voisine de 30 000 ppm chez la souris, pour une exposition de 30 minutes, avec des fluctuations circadiennes très importantes.

L'action toxique majeure du produit, qui justifie son emploi clinique depuis 1956, s'exerce au niveau du système nerveux central qui est rapidement déprimé (amnésie, analgésie, anesthésie effective dès la dose de 10 000 ppm). Y sont associées une action cardio-vasculaire (troubles du rythme, hypotension, vasodilatation) et une dépression de la ventilation spontanée.

L'examen du foie des animaux soumis à anesthésie sous halothane (singes, chiens, rats, souris) ne montre que des lésions mineures, favorisées par un état d'acidose ; il n'y a ni dégénérescence graisseuse, ni nécrose centrale, ni modification des transaminases.

Au niveau du rein, on observe chez ces mêmes animaux une dilatation des tubes contournés proximaux, sans modification de la phosphatase alcaline ni des estérases. Chez le chien, l'anesthésie sous 2 % d'halothane entraîne une baisse de la filtration glomérulaire et une augmentation de l'élimination urinaire du sodium et du chlore. Le retour à la normale est obtenu en ramenant la concentration en halothane à 1,5 %.

Localement, l'halothane est un irritant sévère pour l'œil du lapin ; il n'est pas irritant pour la peau ni pour les voies respiratoires.

## Toxicité subchronique, chronique

**Des anesthésies répétées ou des expositions chroniques à des doses infra-anesthésiques entraînent des effets hépatiques marqués et des modifications ultrastructurales dans des cellules rénales ou nerveuses.**

Au niveau du foie, on observe des nécroses (chez le cobaye après 1 à 5 anesthésies d'une heure à 10 000 ppm, la gravité des lésions augmentant avec le nombre d'anesthésies), une augmentation du poids relatif du foie, avec des infiltrations graisseuses centrolobulaires (rats exposés à 500 ppm 7 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 7 semaines ou à 150 ppm en continu pendant 5 semaines) ou, à faible dose, des modifications du reticulum endoplasmique (rats exposés à 10 ppm 8 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 8 semaines).

Des lésions rénales (particulièrement au niveau des tubes contournés proximaux) ont été mises en évidence dès la dose de 10 ppm (8 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 8 semaines) mais elles sont nettement plus fréquentes et plus sévères à la dose de 500 ppm.

Les signes de neurotoxicité apparaissent également dès 10 ppm ; ils consistent notamment, au niveau des neurones corticaux, en une dilatation du complexe de Golgi, une vacuolisation du cytoplasme et des modifications du reticulum endoplasmique.

## Effets ototoxiques

## Effets génotoxiques

***L'halothane possède un faible pouvoir génotoxique in vitro et in vivo.****In vitro*

Des résultats négatifs ont été obtenus dans plusieurs tests de mutation génique sur bactéries (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*), avec ou sans activation métabolique.

Cependant, un autre test *in vitro* s'est révélé positif : un test d'échange de chromatides sœurs réalisé sur des lymphocytes de porc en culture [15].

*In vivo*

Après administration par voie orale chez le rat, des résultats positifs ont été obtenus dans un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) [16] ; dans une autre expérience d'inhalation prolongée chez le rat (5 jours/semaine, 7 heures par jour pendant 52 semaines) couplant 1 ppm d'halothane à 50 ppm de monoxyde de diazote, des lésions cytogénétiques ont été observées dans les cellules de la moelle osseuse et au niveau des spermatogonies [17].

Une augmentation dose dépendante de la fréquence des mutations létales récessives liées au sexe chez *Drosophila melanogaster* a été observée [14].

**Effets cancérogènes*****L'halothane n'est pas cancérogène lors d'études chez l'animal.***

Deux expérimentations ont été réalisées pour rechercher un éventuel potentiel cancérogène du produit :

- chez le rat, avec des expositions 7 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 2 ans, à un mélange contenant 10 ppm d'halothane et 500 ppm de monoxyde de diazote ;
- chez la souris, avec des expositions 2 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant 78 semaines, à 500 ppm d'halothane.

Aucun effet cancérogène n'a été observé : ni augmentation du nombre global des tumeurs, ni apparition de néoplasmes inhabituels.

**Effets sur la reproduction*****L'halothane traverse la barrière placentaire. Aux fortes doses (1000 ppm), la substance est embryotoxique (retard de développement fœtal) et tératogène (malformations du squelette). Des lésions organiques ont parfois été observées dans certaines expériences à de faibles doses répétées (10 ppm).***

Les études menées à forte concentration (supérieure à 1000 ppm) chez le rat, la souris ou le hamster sont relativement concordantes et montrent que le produit est embryotoxique (augmentation du taux des résorptions fœtales, retard du développement fœtal visible au niveau de la taille, du poids et de l'ossification) mais aussi tératogène (notamment malformations du squelette, fentes palatines).

Les effets sont particulièrement marqués lorsque l'exposition a lieu au milieu de la gestation (entre le 7<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour).

Les résultats des expérimentations réalisées à faible concentration sont parfois contradictoires et ne permettent pas de fixer, de manière certaine, une dose sans effet.

À côté du retard du développement fœtal que certains auteurs ont encore observé à la concentration de 10 ppm, 8 heures/jour, 5 jours/semaine, pendant toute la gestation, certaines expériences réalisées dans des conditions voisines ont mis en évidence chez les nouveau-nés des lésions organiques du foie, des reins ou du cerveau ; ces dernières peuvent s'accompagner d'un déficit permanent de la capacité d'apprentissage.

**Toxicité sur l'Homme*****À forte concentration, l'halothane provoque une atteinte du système nerveux (anesthésie) et peut induire des troubles cardiovasculaires et hépatiques ; à faible concentration, il peut induire des effets hépatiques et rénaux ainsi que des perturbations neurologiques.***

[1 à 4, 11 à 13]

**Toxicité aiguë**

Chez l'homme, à concentration anesthésique (10 000 ppm), l'halothane agit essentiellement sur le système nerveux central : inhibition réversible avec amnésie, analgésie, anesthésie et dépression respiratoire.

Des effets cardiovasculaires sont parfois observés : troubles du rythme cardiaque, hypotension artérielle et vasodilatation périphérique.

Un dysfonctionnement hépatique est possible mais beaucoup plus rare.

Des cas d'hépatite aiguë avec foyers de nécrose tissulaire ont été signalés chez des individus anesthésiés de façon répétée.

Une action sur le rein a été décrite avec diminution de la résistance vasculaire et, chez les sujets déshydratés, diminution de la filtration glomérulaire. Le produit ne provoque pas d'irritation des muqueuses ni des voies respiratoires.

À faible concentration on note une légère action psychophysiologique, avec baisse des performances dans un certain nombre de tests ; d'après certains auteurs cette action est décelable jusqu'à 15 ppm et même jusqu'à 1 ppm en présence de 50 ppm de monoxyde de diazote.

**Toxicité chronique**

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une incidence accrue de pathologies hépatiques et rénales chez le personnel exposé de façon chronique aux anesthésiques volatils, spécialement parmi le personnel féminin ; on a noté de même une incidence accrue de troubles neurologiques (céphalée, asthénie, irritabilité, troubles du sommeil et de la mémoire) ; la part de l'halothane dans la genèse de ces affections n'a toutefois pas pu être précisée. Les lésions hépatiques pourraient être le résultat d'une réaction d'hypersensibilité de type immunologique [18]. L'exposition chronique à l'halothane provoque une induction enzymatique hépatique.

**Effets génotoxiques**

De nombreuses études épidémiologiques, toutes réalisées par questionnaires, ont été menées chez le personnel hospitalier exposé à divers anesthésiques dans les salles d'opération.

Malgré les faiblesses méthodologiques de beaucoup de ces études, il convient de noter que plusieurs d'entre elles - dont celles qui portent sur les plus larges populations - montrent un risque accru (1,5 à 2 fois) d'avortements spontanés chez les femmes exposées ; il est toutefois impossible de déterminer le ou les facteurs particuliers responsables. Faute d'éléments suffisants, aucune conclusion n'est actuellement possible en ce qui concerne d'autres effets suspectés (incidence accrue de cancers - leucémies et lymphomes - chez les femmes exposées ; incidence accrue d'anomalies congénitales chez leurs enfants) [19].

Des urines d'anesthésistes exposés entre autres à l'halothane se sont révélées positives dans un test de mutagène bactérienne (test de Ames) [12].

## 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 : 3<sup>e</sup> trimestre 2013

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.

#### 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.

#### Classification et étiquetage

##### a) **substance** halothane :

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. L'halothane n'est pas inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède donc pas d'étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne.

Toutefois une majorité de fournisseurs proposent l'autoclassification suivante :

- Toxicité pour la reproduction, catégorie 1B ; H360
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H33
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H3
- Irritation cutanée, catégorie 2 ; H315

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA ( [www.echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database](http://www.echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database) <sup>1</sup>)

<sup>1</sup> <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

##### b) **mélanges** (préparations) contenant de l'halothane :

- 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

#### Au point de vue technique

##### Stockage

Instruire le personnel des risques présentés par l'halothane, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.

- Stocker le produit à l'abri de la lumière, dans un endroit frais et bien ventilé.
- Les récipients seront soigneusement fermés et étiquetés.
- Réduire le plus possible la pollution des locaux où sont susceptibles de s'accumuler les vapeurs d'halothane : salles d'anesthésie, d'opération, de réveil, etc.

## Manipulation

- choisir des techniques anesthésiques peu polluantes (de préférence circuits semi-fermés ou fermés) ;
- prévoir une ventilation efficace des locaux (taux de renouvellement préconisé : 10 à 25 fois par heure) ;
- prévoir, dans toute la mesure du possible, un système de captage à la source des gaz expirés par le patient anesthésié et de ceux qui s'échappent de l'appareil d'anesthésie ; ces gaz résiduels seront évacués directement hors du local, avec éventuellement épuration à travers une colonne de charbon activé.
- Contrôler fréquemment et régulièrement la teneur de l'atmosphère en halothane et, éventuellement, en autres anesthésiques volatils (monoxyde de diazote notamment) ; il est souhaitable à cet effet de doter les salles d'opération d'un moyen de contrôle en continu.
- Maintenir en bon état l'ensemble du matériel d'anesthésie. Vérifier régulièrement les appareils, avec un contrôle systématique des circuits internes et des vaporisateurs ; vérifier particulièrement l'étanchéité des raccords et l'absence de fuite sur les circuits.

## Au point de vue médical

- À l'embauchage, il est souhaitable de s'assurer de l'intégrité des fonctions hépatiques. Ultérieurement, des dosages réguliers des aminotransférases (ALAT et ASAT, anciennement transaminases) et des  $\gamma$ -glutamyltransférases pourront être effectués, selon l'appréciation du niveau d'exposition par le médecin du travail.
- Le taux d'imprégnation par l'halothane peut être déterminé par un dosage de ce produit dans le sang ou dans l'air expiré. Le dosage du brome dans les urines pourrait également servir d'indicateur d'exposition, mais son interprétation est délicate en raison du manque de spécificité de cette excrétion.
- Le médecin du travail devra informer le personnel féminin des risques présentés par l'exposition à l'halothane pendant la grossesse et insister sur la nécessité de signaler les grossesses aussi précocement que possible au service médical du travail.
- Les médecins des personnes prenant habituellement des médicaments seront avertis de l'effet inducteur enzymatique de l'halothane, qui risque de déséquilibrer les traitements en cours.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée, prévenir immédiatement un médecin et débiter une réanimation symptomatique si cela s'avère nécessaire. Une surveillance neurologique, cardiovasculaire et hépatorénale pourra se révéler nécessaire dans les heures qui suivent l'accident.

## Bibliographie

- 1 | Fluothane (halothane) - Documentation technique réservée aux pharmaciens des établissements hospitaliers. Enghien, fCI Pharma.
- 2 | Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5<sup>e</sup> éd. Cincinnati, ACGIH, 1986, pp. 294-295.
- 3 | Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 9<sup>e</sup> éd. Weinheim, Verlag Chemie, 1983, 12 p.
- 4 | Lundberg P - Scientific basis for Swedish occupational standards, vol. VI. Solna, Arbetskyddsverket, 1985, pp. 103-113.
- 5 | Anesthésiques Halogénés. Fiche 051. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2001 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 6 | Prélèvement passif badge GABIE. Fiche C. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2007 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 7 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR, 2004 (En cours de révision).
- 8 | Air des lieux de travail - Évaluation de l'exposition aux agents chimiques et biologiques sur le lieu de travail - Prélèvement par diffusion de gaz et vapeurs. Norme NF X 43-280. La Plaine Saint Denis : AFNOR, 2013.
- 9 | May TW - Explosion during halothane anaesthesia. *Brit. Med. J.*, 1976, 1, pp. 692-693
- 10 | Registry of toxic effects of chemical substances, supplément 1983-84 à l'édition 1981-82. Cincinnati. NIOSH, 1985. vol. 1, p. 863.
- 11 | Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors. Cincinnati, DHEW (NIOSH), 1977, 194 p.
- 12 | Edling C - Anesthetic gases as an occupational hazard. A review. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1980, 6, pp. 85-93.
- 13 | IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1976, vol. 11, pp. 285-293.
- 14 | Baden JM, Kundomal YR - Mutagenicity of the combination of a volatile anesthetic and nitrous oxide. *Brit. J. Anaesth.*, 1987, 59, pp. 772-775.
- 15 | Foerster M, Von Butler I - Mutagenic effects of halothane II Increase of sister chromatid exchange rate of pig lymphocytes treated in vitro. *Z. Tierz. Zuchtungsbiol.*, 1982, 99, pp. 257-260.
- 16 | Shires TK, Chang KSK - Unscheduled DNA synthesis in rat liver after gastric administration of halothane. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1982, 10, pp. 327-339.
- 17 | Coate WB, Kapp RW Jr, Ulland BM, Lewis TR. - Toxicity of low concentration long-term exposure to an airborne mixture of nitrous oxide and halothane. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1979, 2(5), pp. 209-31.
- 18 | Gothe CJ, Ovrum P, Hallen B - Exposure to anesthetic gases and ethanol during work in operating rooms. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1976, 2, pp. 96-106.
- 19 | Neuberger J et al. - Hepatic damage after exposure to halothane in medical personnel. *Brit. J. Anaesth.*, 1981, 53, pp. 1173-1177.
- 20 | Tannenbaum TN, Goldberg RJ - Exposure to anesthetic gases and reproductive outcome. A review of the epidemiologic literature. *J. Occup. Med.*, 1985, 27, pp. 659-668.
- 21 | Des Baumes E et al. - Danger de l'exposition chronique à l'halothane pour le personnel d'un bloc opératoire. *Ann. Anesth. Franc.*, 1975, 16, pp. 437-445.
- 22 | Witcher C et al. - Development and evaluation of methods for the elimination of waste anesthetic gases and vapors in hospitals. Cincinnati, DHEW (NIOSH). 1975, Contract Nr HSM 99-73-73.

23 | Zimmerle J, Muhlmann-Weill M, Karu A - Toxicité et problèmes d'évacuation des gaz et vapeurs anesthésiques. *Arch. Mal. Prof.*, 1983. 44, pp. 463-470.

24 | Volatile organic compounds in air - Laboratory method using diffusive samplers, solvent desorption and gas chromatography. MDHS 88. Methods for the Determination of Hazardous Substances. Health and Safety Laboratory. Health and Safety Executive, 1997 ( [www.open.gov.uk/hse/hsehome.htm](http://www.open.gov.uk/hse/hsehome.htm) ).

## Historique des révisions

1 <sup>re</sup> édition	1988
2 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"><li>■ Utilisations</li><li>■ Propriétés physiques</li><li>■ Valeurs limites d'exposition professionnelle</li><li>■ Méthodes de détection et de détermination dans l'air</li><li>■ Surveillance biologique</li><li>■ Réglementation</li></ul>	2013