

Oxydes d'azote

Fiche toxicologique n°133

Généralités

Edition _____ Juillet 2020

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
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	Di-dioxyde d'azote

Etiquette






DIOXYDE D'AZOTE

Danger

- H270 - Peut provoquer ou aggraver un incendie ; comburant
- H280 - Contient un gaz sous pression ; peut exploser sous l'effet de la chaleur
- H330 - Mortel par inhalation
- H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux

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)	 <p>Danger, H270, H314, H330</p>

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

Pour le **choix de la mention de danger H280**, lorsque les gaz sont mis sur le marché, ils doivent être classés comme « gaz sous pression » dans l'un des groupes suivants : « gaz comprimé », « gaz liquéfié », « gaz liquéfié réfrigéré » ou « gaz dissous ». L'affectation dans un groupe dépend de l'état physique dans lequel le gaz est conditionné et, par conséquent, doit s'effectuer au cas par cas.

ATTENTION : pour les mentions de danger H280 et 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

[1 à 3]

Le monoxyde d'azote (NO) est utilisé en tant que médicament, pour réaliser des examens de la fonction pulmonaire, dans la fabrication d'acide nitrique, pour le blanchiment de la rayonne, comme stabilisant pour le propylène et l'éther diméthylque.

Le dioxyde d'azote et le tétraoxyde d'azote sont utilisés comme agent de nitration et d'oxydation, en tant qu'agent comburant notamment dans les combustibles pour fusées.

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

Sources d'exposition

[1 à 5]

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 comme par exemple :

- les soudages au gaz et à l'arc électrique ;
- les utilisations d'explosifs ;
- la fabrication et utilisation de l'acide nitrique ;
- les opérations de nitration ;
- la combustion de composés azotés ;
- la manipulation en milieu médical.

Propriétés physiques

[1 à 8]

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

Le dioxyde 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 dioxyde d'azote, à des températures inférieures à 20°C, est un gaz liquéfié très volatil peu coloré ou lorsqu'il est concentré, c'est un gaz rouge brun plus lourd que l'air, d'odeur très irritante, perceptible dès 0,11 ppm [7], soluble dans l'eau. Son point triple est de -11,2 °C à 18,6 kPa.

Nom Substance	Détails	
Monoxyde d'azote	Formule	NO
	N° CAS	10102-43-9
	Etat Physique	Gaz

	Odeur - Limite olfactive	0,3 ppm
	Solubilité	57 mg/L eau à 20°C
	Masse molaire	30,01
	Point de fusion	-164 °C
	Point d'ébullition	-152 °C
	Densité	1,04
	Pression de vapeur	54,1 kPa à -156,8 °C
	Point critique	-93 °C à 6485 kPa
	Température d'auto-inflammation	
Dioxyde d'azote	Formule	NO₂
	N° CAS	10102-44-0
	Etat Physique	Gaz liquéfié
	Odeur - Limite olfactive	0,11 ppm
	Solubilité	
	Masse molaire	46,0
	Point de fusion	-11, 2 °C
	Point d'ébullition	21,1 °C
	Densité	1,58
	Pression de vapeur	96 kPa à 20 °C
	Point critique	157,8 °C à 10132 kPa
	Température d'auto-inflammation	
	Tétraoxyde de diazote	Formule
N° CAS		10544-72-6
Etat Physique		Gaz liquéfié
Odeur - Limite olfactive		
Solubilité		
Masse molaire		92,01
Point de fusion		-11, 2 °C
Point d'ébullition		21,1 °C
Densité		1,448
Pression de vapeur		96 kPa à 20 °C
Point critique		157,8 °C à 10132 kPa
Température d'auto-inflammation		558 °C

Facteurs de conversion à 20 °C et à 101 kPa : 1ppm NO = 1,25 mg/m³ ; 1 ppm NO₂ = 1,91 mg/m³ ; 1 ppm N₂O₄ = 3,82 mg/m³

Propriétés chimiques

[4,5]

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 **dioxyde 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 dioxyde d'azote. En présence d'humidité par contre, ces oxydes d'azote sont très agressifs vis-à-vis de nombreux métaux dès la température ordinaire.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

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

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
Monoxyde d'azote	France (VLEP contraignantes - 2019)	2	2,5	-	-
Monoxyde d'azote	Etats-Unis (ACGIH - 2012)	25	-	-	-
Monoxyde d'azote	Allemagne (MAK - 2019)		0,63	1	1,91
Dioxyde d'azote	France (VLEP contraignante - 2019)	0,5	0,96	1	1,91
Dioxyde d'azote	Etats-Unis (ACGIH - 2012)	0,2	0,38	-	
Dioxyde d'azote	Allemagne (MAK - 2019)		0,95		

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement (à l'aide d'une pompe au débit de 0,025 L/min) du monoxyde et du dioxyde d'azote, sur un ensemble constitué de trois tubes en série :
 - le premier contenant du tamis moléculaire imprégné de triéthanolamine pour collecter NO₂ et le convertir en NO₂-;
 - le second, un réactif oxydant pour collecter NO et le convertir en NO₂;
 - le troisième, du tamis moléculaire imprégné de triéthanolamine également, pour collecter NO₂ résultant de cette oxydation et le convertir en NO₂-.

Les 1^{er} et 3^è tubes sont désorbés séparément :

- soit par une solution aqueuse de triéthanolamine, les ions NO₂- étant alors dosés par chromatographie ionique. Les résultats du dosage effectué sur le 3^o tube permettent de connaître la concentration en monoxyde d'azote dans l'air [9]. Pour comparer la concentration en dioxyde d'azote à sa valeur limite d'exposition professionnelle à court terme VLCT, un prélèvement de 15 minutes sur le 1^{er} tube utilisé seul, (au débit de 0,2 L/min), est recommandé [10];

- soit par une solution aqueuse de triéthanolamine (avec du butanol). Mélange avec une solution réactive de coloration (sulfanilamide et N-1-naphthyléthylènediamine en présence de peroxyde d'hydrogène) et dosage des ions NO₂- par spectrophotométrie d'absorption dans le visible. Les résultats du dosage effectué sur le 1^{er} tube permettent alors de connaître la concentration en dioxyde d'azote dans l'air, ceux du 3^o tube la concentration en monoxyde d'azote dans l'air. [11]

- Prélèvement du monoxyde et du dioxyde d'azote, par diffusion dans un tube dit « tube de Palmes » contenant deux grilles en acier inoxydable imprégnées de solution de triéthanolamine (TEA). Après désorption à froid dans une solution réactive de coloration (sulfanilamide et N-1-naphthyléthylènediamine en milieu acide), une mesure d'absorbance est effectuée par spectrophotométrie dans le visible [12].
- Des détecteurs à lecture directe (analyseur par absorption UV, détecteur par chimiluminescence ou capteur électrochimique), transportables ou portatifs, peuvent fournir en continu une indication sur la concentration en oxyde et/ou dioxyde d'azote. Des interférences sont connues et l'utilisation de ces détecteurs est envisageable sous réserve d'une mise à zéro en air propre et du respect de la procédure de calibrage [13].

Incendie - Explosion

Les trois oxydes d'azote concernés par cette fiche ne sont pas des produits combustibles mais constituent des comburants puissants. Par conséquent, ils peuvent provoquer des incendies et des explosions ou accélérer leur combustion (cf. § "Propriétés chimiques").

En cas d'incendie, choisir l'agent d'extinction en fonction des autres produits/matériaux impliqués. Si possible, déplacer les récipients exposés au feu. Refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu à l'aide d'eau pulvérisée.

Lors d'un incendie, en raison de la toxicité des oxydes d'azote, les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[14, 15]

Les oxydes d'azote sont absorbés principalement par voie respiratoire. Le monoxyde d'azote se fixe dans le sang à l'hémoglobine pour former de la nitrosylhémoglobine, puis de la méthémoglobine, avant une élimination principalement par les reins sous forme de nitrates. Le peroxyde d'azote et le tétraoxyde d'azote ne sont pas à l'origine de nitrosylhémoglobine.

Chez l'animal

Absorption

Les oxydes d'azote pénètrent dans l'organisme essentiellement par inhalation mais les passages percutanés sont possibles. L'absorption pulmonaire du peroxyde d'azote est de 50 à 60 % chez le singe [16]; concernant le monoxyde d'azote, le taux d'absorption varie de 20 à 90 % selon l'espèce, la fréquence respiratoire et le mode de respiration (nasal ou oral). L'absorption du tétraoxyde d'azote est supposée similaire à celle du dioxyde d'azote [17].

Distribution

Le monoxyde d'azote pénètre dans la circulation sanguine sous forme non transformée. Il se lie à l'hémoglobine pour former de la nitrosylhémoglobine (NOHb) qui se transforme en méthémoglobine (MetHb) en présence d'oxygène; des ions nitrites et nitrates sont ensuite formés.

Chez la souris, le taux de nitrosylhémoglobine est proportionnel au niveau d'exposition pour des fortes concentrations en monoxyde d'azote et peroxyde d'azote (entre 20 et 80 ppm); il n'existe pas de relation pour la MetHb. Chez les souris exposées à 40 ppm de NO, le taux de NOHb devient stable après 30 min (0,7 %) et décline ensuite rapidement quand les souris ne sont plus exposées; un taux de MetHb de 5 % est mesuré dans le même temps et suit la même évolution que la NOHb. L'exposition à 40 ppm de NO₂ entraîne la formation de très peu de NOHb (0,2 %) et aucune MetHb n'est détectée [18].

Les concentrations sanguines en nitrites et nitrates augmentent pour atteindre un équilibre après 10 et 30 minutes respectivement [19]. Dans les cas du NO et du NO₂, les ions nitrites et nitrates rapidement formés à partir de la nitrosylhémoglobine sont expulsés des globules rouges et se retrouvent dans le sérum. A l'arrêt de l'exposition, le taux sanguin de ces ions diminue rapidement.

Suite à l'inhalation de 138-880 ppm de ¹⁵N radiomarqué, de faibles quantités de ¹⁵N ont été retrouvées dans les poumons, la trachée, le foie, les reins et les muscles des rats exposés [20].

Chez le singe et le rat, il a été montré que les oxydes d'azotes réagissent avec les fluides et les tissus de l'organisme (notamment au niveau du poumon) et peuvent former des acides nitreux et nitriques puis être dissociés en ions nitrates et nitrites [16].

Élimination

La majeure partie des nitrates est excrétée dans l'urine par les reins. La faible proportion de nitrates restants peut alors :

- être excrétée dans la cavité buccale par la salive, où les nitrates sont convertis en nitrites par les bactéries;
- atteindre l'estomac, y être transformée en azote gazeux et disparaître, 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 (cf figure 1).

L'excrétion urinaire de ¹⁵N après 48 h chez le rat est de 55 % de la dose de ¹⁵NO, dont 75 % de nitrates et 24 % d'urée [14].

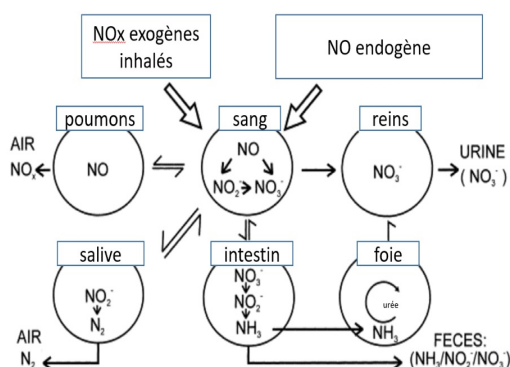


Figure 1. Biotransformation des oxydes d'azote chez les mammifères [21].

Chez l'homme

Les oxydes d'azote pénètrent dans l'organisme essentiellement par inhalation, mais les passages percutanés sont possibles.

Chez l'homme (0,6-13,6 mg/m³ pendant 30 minutes), l'absorption du peroxyde d'azote est de 81-90 % pendant une respiration normale et de 91-92 % pendant une respiration forcée; le taux d'absorption du tétraoxyde de diazote est similaire [17]. Concernant le monoxyde d'azote, 85 à 92 % de la dose initiale est absorbée pendant une respiration normale (0,4-6,1 mg/m³); chez des patients souffrant de pathologies pulmonaires, ce taux d'absorption n'est que de 35 % (5-40 ppm) [20].

Une fois absorbé, le monoxyde d'azote se lie à l'hémoglobine pour former de la nitrosylhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine en présence d'oxygène. Dans l'appareil respiratoire, les oxydes d'azote peuvent réagir avec l'oxygène et l'eau pour former respectivement du dioxyde d'azote et des nitrites, qui réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Les nitrates formés sont principalement excrétés dans les urines (Figure 1).

Mode d'action

[14, 22]

Le mécanisme exact de la toxicité pulmonaire du peroxyde d'azote n'est pas entièrement élucidé. Cependant, l'hypothèse d'un effet direct par oxydation des lipides et des protéines a été postulée [23]; l'inflammation pulmonaire est en effet diminuée après ingestion d'antioxydants (vitamines C et E) [15].

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 cancérigènes.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[24, 25]

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

La CL₅₀ du monoxyde d'azote est de 141 mg/m³/h chez le rat (115 ppm). 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 réversible de méthémoglobine [25]. Les fortes doses peuvent aussi avoir des effets sur le système nerveux central [17].

La CL₅₀ par inhalation du peroxyde d'azote est de 169 mg/m³/4 h chez le rat, 56 mg/m³/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 heures 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 heures (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 [23, 26, 27]. L'importance de la lésion est accrue par l'augmentation du débit ventilatoire pendant l'exposition ou par l'exercice après l'exposition [26]. Les animaux jeunes ont une réponse hyperplasique plus importante que les plus âgés ; ceux-ci ont un temps de réparation plus long qui entraîne l'apparition d'un œdème pulmonaire mortel avant que se développe l'hyperplasie [28]. 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 [29].

Une hyperréactivité bronchique chez le cobaye [25, 30] et une modification des mécanismes de défense antibactérienne au niveau pulmonaire chez la souris [31, 32] ont été décrites après inhalation d'oxydes d'azote.

En exposition subaiguë, la bronchiolite et la pneumonie sont létales ; certains effets tendent à devenir progressivement permanents (prolifération fibroblastique, bronchiolite fibrosante puis oblitérante) tandis que d'autres restent réversibles (hyperplasie cellulaire) [28].

Il est également rapporté une immunodépression transitoire chez le rat exposé au peroxyde d'azote à 26 ppm (50 mg/m³) pendant 24 heures [33], une atteinte des cellules spléniques et thymiques chez la souris exposée à des concentrations de 20 - 40 ppm (38 - 76 mg/m³) pendant 12 heures [34].

■ Irritation

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

Le monoxyde d'azote sous forme de gaz est corrosif pour les yeux et les voies respiratoires et irritant pour la peau. La gravité des symptômes peut varier selon les conditions d'exposition (concentration du produit, durée du contact, etc.) [35]. Il se convertit naturellement en peroxyde d'azote.

Le peroxyde d'azote et le tétraoxyde de diazote sont des irritants oculaires (concentrations > 10 ppm) ; une exposition prolongée à une forte concentration de 70 ppm pendant 8 heures, entraîne l'apparition d'un voile persistant sur la cornée de lapins [17]. Les effets irritants sur le tractus respiratoire apparaissent dès 1-13 ppm et dépendent de la concentration. Le contact direct avec du tétraoxyde de diazote liquide est, de plus, corrosif pour la peau.

■ Sensibilisation

Le peroxyde d'azote augmente le risque de sensibilisation aux allergènes en suspension dans l'air. Un certain nombre d'études ont analysé l'effet du NO₂ sur les réactions allergiques de type asthme en utilisant des modèles animaux sensibilisés à différents antigènes. À de faibles concentrations de NO₂ (< 1 ppm), les indicateurs de l'asthme allergique avec les modèles animaux sensibilisés à l'antigène étaient négatifs [36]. Cependant, des augmentations du taux d'immunoglobulines E (IgE) sériques, d'IgA, IgG et IgE au niveau local ainsi qu'une augmentation de cellules inflammatoires au niveau pulmonaire ont été observées chez des modèles de rats Brown Norway, sensibilisés aux acariens, dès la concentration de 5 ppm de NO₂ [37].

Alors que l'exposition à 5 ppm de NO₂ 6 h/j pendant 3 jours n'a provoqué aucun changement pathologique chez des souris sensibilisées à l'ovalbumine, l'exposition à 25 ppm de NO₂ a induit une réponse inflammatoire, avec une augmentation des éosinophiles et des lésions au niveau des bronchioles terminales [38].

Ainsi, des expositions de courte durée au peroxyde d'azote peuvent exacerber les symptômes liés à l'asthme. Les mécanismes doivent être élucidés mais il est fort probable que le stress oxydatif et une dérégulation du système immunitaire soient en cause [39, 40].

Toxicité subchronique, chronique

[41 à 43]

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 [44].

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 [18].

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 mucociliaire, viabilité et activité phagocytaire des macrophages, suppression de fonctions immunologiques humorales et cellulaires) [44].

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 [44].

Les effets chroniques du tétraoxyde de diazote sont similaires à ceux du peroxyde d'azote [17].

Effets génotoxiques

[45, 46]

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 (cellules 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 spermatoocytes de souris, micronoyau dans la moelle osseuse de souris).

L'exposition de rats mâles Wistar à 5, 10 et 20 mg/m³ de peroxyde d'azote (2,66 - 5,32 et 10,64 ppm, 6 h/j, pendant 7 jours) induit des cassures de brin d'ADN dans les cellules de divers organes (cerveau, poumon, foie, rate, rein et cœur) et une augmentation de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse. Les effets observés sont dose-dépendants [47].

Effets cancérogènes

[45]

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 : ICR (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) ni chez 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 pendant 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 pendant 12 semaines, puis injection de cellules de mélanome).

Effets sur la reproduction

Des études déjà anciennes portant sur la fertilité après exposition au peroxyde d'azote ne montrent pas d'anomalies au niveau de l'appareil reproducteur mâle ; en revanche, chez les femelles, des dysfonctionnements au niveau du cycle œstral sont rapportés. L'exposition pendant la gestation provoque des anomalies neurocomportementales chez les nouveau-nés.

Fertilité

Aucune étude récente de toxicologie expérimentale ne s'est intéressée aux effets des oxydes d'azote sur la fertilité et notamment sur l'altération de la qualité du sperme. Seule une étude déjà ancienne montre que le peroxyde d'azote n'exerce aucun effet sur la spermatogénèse, les cellules germinales ou les cellules interstitielles des testicules de rats (1 ppm soit 1,91 mg/m³, 7 h/j, 5 j/sem pendant 3 semaines) [48].

Une étude sur la reproduction a montré que l'exposition de rats à 0,067 ou 1,3 ppm de NO₂ (12 h/j pendant 3 mois) n'a produit aucune variation du nombre de femelles gestantes après accouplement avec des mâles non exposés. À la dose plus élevée, des anomalies dans le cycle œstral des femelles ont été constatées (allongement du cycle, augmentation de la durée du dioestrus, diminution du nombre de follicules) [49].

Développement

Des rats et des souris ont été exposés à des concentrations croissantes de NO₂, pendant tout ou partie de la gestation, sans effet sur la viabilité des nouveau-nés (pour le rat, de 0,03 à 5,4 ppm, 6 h/j, durant toute la gestation ; pour la souris, 22 à 45 ppm, du 7^{ème} au 18^{ème} jour de gestation) [46, 50]. En revanche, des déviations neurocomportementales liées à la dose ont été observées (perturbation du développement neuromoteur précoce, déficits de coordination, retard de développement de la locomotion et de l'activité), la réduction de l'activité motrice persistant après le sevrage.

Neurotoxicité

Les études de neurotoxicité menées avec le peroxyde d'azote montrent une augmentation de marqueurs du stress oxydatif ainsi que certaines perturbations neurochimiques.

Peu d'études expérimentales ont évalué la neurotoxicité potentielle du peroxyde d'azote. Une perturbation du métabolisme mitochondrial avec une baisse de la production d'ATP et une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène ont été observées au niveau du cortex de rats (5-10 ou 20 mg/m³, 5 h/j, 7 j) [51]. À ces mêmes concentrations, une augmentation de l'apoptose de neurones, une altération de l'activité anti-oxydante et une dérégulation de l'expression de gènes liés à l'apoptose ont été constatées au niveau du cortex de rats exposés, 6 heures/jour pendant 7 jours à du NO₂ aux concentrations de 5, 10 et 20 mg/m³ [52].

Lors d'expositions chroniques 2 h/j pendant 35 j de cobayes à 9,4 ou 18,8 mg/m³ (5 ou 10 ppm) de peroxyde d'azote, une diminution des taux de lipides totaux, de cholestérol et de phospholipides dans différentes régions du cerveau a été mesurée [53]. Des modifications légères des concentrations de catécholamines ont été observées après exposition chronique de cobayes mâles à des concentrations de peroxyde d'azote de 0,1 ppm en continu pendant 1, 2, 5 et 6 mois [54]. Ces variations ne sont pas spécifiques des zones cérébrales prélevées (thalamus, hypothalamus, hippocampe et cortex frontal). L'exposition de rats mâles au NO₂ à 3,5 ppm pendant 1 ou 2 mois n'a engendré ni modification hormonale ni variation de poids des différents tissus explorés (poumon, surrénales, rate, foie et hypothalamus) mais une baisse de la concentration de noradrénaline a été mesurée dans l'hypothalamus après 2 mois de traitement [55].

Toxicité sur l'Homme

Les oxydes d'azote sont des irritants puissants pour les muqueuses oculaires et respiratoires, et peuvent entraîner à fortes doses un œdème pulmonaire potentiellement fatal ou laissant des séquelles. Lors d'expositions répétées à de faibles concentrations, on peut observer une altération de la fonction respiratoire, un emphysème et une sensibilité accrue aux infections respiratoires. Les personnes asthmatiques et/ou atteintes d'une autre maladie respiratoire chronique peuvent être particulièrement sensibles aux effets des oxydes d'azote. On ne dispose pas de données sur d'éventuels effets cancérigènes ou sur la fonction de reproduction.

Toxicité aiguë

Les effets respiratoires des oxydes d'azote dépendent de la concentration des gaz et de la durée de l'exposition. Compte tenu de l'exposition simultanée à du NO et du NO₂, ce dernier étant en équilibre constant avec le N₂O₄, il est souvent difficile de distinguer les effets de chaque espèce moléculaire pure, même si les données semblent en faveur d'une moindre toxicité du NO par rapport au NO₂. L'intoxication aiguë est généralement mortelle en quelques instants par arrêt cardio-respiratoire [56].

L'intoxication aiguë aux oxydes d'azote évolue le plus souvent en trois phases [41] :

- 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 larmoiement. Cette irritation disparaît rapidement dès la fin de l'exposition et passe même parfois inaperçue.
- Une phase de récupération, plus ou moins asymptomatique qui dure de quelques heures (6 à 24 h) à quelques jours.
- 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).

Cette évolution chronologique est classiquement observée suite à l'exposition massive et accidentelle au NO₂ mélangé à d'autres oxydes d'azote issus de la fermentation des céréales en silo (maladie des ensileurs) [57, 58].

De très nombreuses études expérimentales humaines en atmosphère à concentrations contrôlées de NO₂ ont été réalisées (0,1 à 3,5 ppm pendant 30 min à 6 h), afin d'étudier les effets sur la fonction respiratoire, la réponse immunitaire et l'inflammation pulmonaire [59]. Certains auteurs ont constaté une augmentation de la résistance des voies aériennes chez des sujets normaux, bien que les résultats de ces expérimentations soient assez controversés. Les altérations fonctionnelles respiratoires étaient généralement légères et transitoires ; elles n'étaient pas toujours accompagnées de symptômes. À des concentrations de NO₂ supérieures à 1 ppm, il existe des données relativement cohérentes en faveur d'une réponse inflammatoire et d'une altération de la fonction des macrophages au niveau pulmonaire chez des sujets sains. Certains sujets souffrant d'affections respiratoires chroniques ou les sujets asthmatiques pourraient être plus sensibles à l'effet du NO₂ (hyperréactivité bronchique et effets pro-inflammatoires).

Des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves peuvent s'observer en cas de contact cutané ou oculaire avec des concentrations importantes d'un mélange d'oxydes d'azote ou de NO₂ liquide [60].

L'analyse des événements indésirables chez les patients traités par NO a mis en évidence un risque accru d'insuffisance rénale chez les adultes [61]. La survenue d'une méthémoglobinémie est rare dans le cadre de l'usage thérapeutique du NO inhalé [62].

Toxicité chronique

[41]

L'intoxication chronique, avec des troubles irritatifs oculaires et respiratoires, est discutée. Il semble que l'exposition prolongée à une concentration insuffisante pour induire un œdème pulmonaire puisse favoriser le développement d'emphysème. Une diminution du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) et de la CVF (capacité vitale forcée) a été observée chez des travailleurs d'une centrale électrique exposés au NO₂ (concentrations atmosphériques de 0,6 à 4,1 ppm), par rapport aux travailleurs administratifs non exposés [63]. L'altération de la fonction pulmonaire (notamment par augmentation de la résistance des voies aériennes) rapportée par certains auteurs n'est pas observée dans toutes les études [64].

La diminution de la résistance aux infections pulmonaires, suggérée par certains travaux chez des travailleurs exposés de façon prolongée à des concentrations de NO₂ de 0,5 à 3,5 ppm pourrait s'expliquer par des altérations des paramètres immunologiques (notamment les immunoglobulines sériques) observées dans quelques études.

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets cancérigènes

Les seules données disponibles sont issues des études épidémiologiques en population générale évaluant le risque de cancer du poumon en lien avec le NO₂ de la pollution atmosphérique, et ont montré des résultats négatifs, non significatifs, ou des associations faibles [65, 66]. La pollution en milieu urbain ne se limitant pas exclusivement aux oxydes d'azote, il est difficile d'extrapoler le risque évalué à partir des concentrations environnementales de NO₂ aux travailleurs exposés en milieu de travail. Les oxydes d'azote n'ont pas été classés du point de vue de la cancérigénicité.

Effets sur la reproduction

Il n'y a pas à ce jour de donnée publiée sur la toxicité du NO ou du N₂O₄ pour la fertilité ou au cours de la grossesse dans le cadre d'expositions en milieu professionnel. Les études sur les effets de la pollution atmosphérique contenant notamment du NO₂ sur la reproduction et le développement montrent des résultats contradictoires. Elles sont par ailleurs limitées par le manque de spécificité des polluants atmosphériques, qui sont nombreux et variés, ainsi que par l'absence de l'évaluation individuelle de l'exposition [67 à 69].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Juillet 2020

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)

- Article R.4412-149 du Code du travail (décret n° 2019-1487 du 27 décembre 2019 fixant des VLEP contraignantes - JO du 29/12/2019).

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.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

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 figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Gaz sous pression ; H280 (Gaz sous pression (comprimé ou liquéfié ou dissous ou liquéfié réfrigéré) ; H 280 ou H 281 (lorsque les gaz sont mis sur le marché, ils doivent être classés comme « gaz sous pression » dans l'un des groupes suivants : « gaz comprimé », « gaz liquéfié », « gaz liquéfié réfrigéré » ou « gaz dissous ». L'affectation dans un groupe dépend de l'état physique dans lequel le gaz est conditionné et, par conséquent, doit s'effectuer au cas par cas, cf. note U ; le metteur sur le marché choisira alors l'une ou l'autre de ces mentions).
- 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.

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 (irritation des voies respiratoires).

Protection de la population

- Article L. 1342-2 en application du règlement CE/1272/2008 (CLP) :
 - 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

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 au 1er janvier 2017 (www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentsf.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- Instruire le personnel des risques présentés par les oxydes d'azote, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- Former les opérateurs à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- Former les opérateurs au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [70].
- Ne pas fumer, vapoter, boire ou manger sur les lieux de travail.

Manipulation

- Faire contrôler très régulièrement l'exposition atmosphérique des salariés aux oxydes d'azote (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air) ; ce contrôle peut être complété par un système d'alarme automatique.
- Protéger les bouteilles du soleil et des sources de chaleur et les manipuler avec soin pour prévenir les chocs [71].
- Utiliser les bouteilles debout et les arrimer pour éviter leur chute [71].
- Fermer le robinet de la bouteille après chaque utilisation [71].
- Éviter l'inhalation des gaz et des vapeurs. Effectuer en système clos toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une aspiration à la source d'émission, ainsi qu'une ventilation des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [72].
- Au besoin, les espaces dans lesquels les oxydes d'azote sont stockés et/ou manipulés doivent faire l'objet d'une signalisation [73].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des oxydes d'azote sans prendre les précautions d'usage [74].

Stockage [71]

- Stocker les bouteilles d'oxydes d'azote debout et attachées, à l'air libre ou dans des locaux spéciaux frais (température de stockage inférieure à 50 °C), bien ventilés, construits en matériau incombustible, à l'abri de l'humidité et de toute source d'ignition ou de chaleur. Dans tous les cas, il conviendra de se conformer aux préconisations du fabricant.
- Ne pas entreposer avec des gaz combustibles et d'autres matières combustibles. Les bouteilles doivent être mises à la terre. Le stockage des oxydes d'azote s'effectue habituellement sous forme de gaz comprimé dans des bouteilles en acier inoxydable ou en alliage d'aluminium [2]. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la bonne compatibilité entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- Les bouteilles vides doivent être stockées séparément et doivent être enlevées régulièrement par le fournisseur.
- Fermer soigneusement les bouteilles et ne pas laisser les flexibles sous pression.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.

En cas d'urgence

- En cas de fuite non enflammée, fermer l'arrivée du gaz ; si la fuite ne peut être stoppée, interdire l'approche pour éviter tout risque d'inflammation (voitures, matériel électrique, feu nu...). Dans tous les cas, aérer la zone et évacuer le personnel en éloignant si possible les matières combustibles à proximité..
- En cas d'échauffement apparent d'une bouteille, ne pas s'en approcher et arroser abondamment la bouteille avec de l'eau pulvérisée en se protégeant.
- Prévoir des moyens de secours appropriés contre l'incendie, à proximité immédiate du dépôt.
- Des appareils de protection respiratoires isolants autonomes sont à prévoir à proximité et à l'extérieur des locaux pour les interventions d'urgence.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- **Éviter d'exposer** à des postes comportant un risque d'exposition importante et répétée les sujets atteints d'affections respiratoires d'évolution chronique.
- **Lors des visites initiale et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Lors des examens périodiques, rechercher particulièrement des signes d'intolérance oculaire et des voies aériennes.
 - **Examens complémentaires :** L'examen clinique initial 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 (radiographie pulmonaire, épreuves fonctionnelles respiratoires...) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **Contact cutané** : Appeler immédiatement le SAMU. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Dans tous les cas consulter un médecin.
- **Projection oculaire** : Appeler immédiatement le SAMU. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.
- **Inhalation** : Appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). 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.

Bibliographie

- 1 | The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th edition. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006 : 10197 p.
- 2 | Oxydes d'azote. In : L'Air Liquide, Encyclopédie des gaz, (<https://encyclopedia.airliquide.com/fr>).
- 3 | Nitrogen monoxide. Registration dossier. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 4 | 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.
- 5 | Sax NI, Lewis RJ - Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 14th edition. New York : Van Nostrand Reinhold Company ; 2001 : 1223 p.
- 6 | LELEU J. - Réactions chimiques dangereuses. INRS, ED 697, (<http://www.inrs.fr>).
- 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, 1er 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 | OSHA Sampling and Analytical Methods, Méthode n°ID-190, NITRIC OXIDE. OSHA Salt Lake City, 1991 (<https://www.osha.gov/>).
- 10 | OSHA Sampling and Analytical Methods, Méthode n° ID-182, OSHA Salt Lake City, 1991 (<https://www.osha.gov/>).
- 11 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd., Cincinnati, Ohio, 1994, Méthode 6014- nitric oxide and nitrogen dioxide (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 12 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^e éd., Cincinnati, Ohio, 1998, Méthode 6700- nitrogen dioxide (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 13 | Research Report. Real time monitoring and environmental fate of oxides of nitrogen in the construction industry. Health and Safety Laboratory for the Health and Safety Executive, 2007
- 14 | Ewetz L - Absorption and metabolic fate of nitrogen oxides. *Scand J Work Environ Health*. 1993 ; 19 : 21-27.
- 15 | Menzel DB - The toxicity of air pollution in experimental animals and humans : the role of oxydative stress. *Toxicol Letters*. 1994 ; 72 : 269-277.
- 16 | Goldstein E, Peek NF, Parks NJ, Hines HH et al. - Fate and distribution of inhaled nitrogen dioxide in rhesus monkeys. *Am Rev Respir Dis*. 1977 ; 115 : 403-412.
- 17 | Dinitrogen tetroxide. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA, 1995 (<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 18 | Oda H, Nogami H et Nakajima T - Reaction of hemoglobin with nitric oxide and nitrogen dioxide in mice. *J Toxicol Env Health*. 1980 ; 6 : 673-678.
- 19 | Oda H, Tsubone H, Suzuki A, Ichinose T et al. - Alterations of nitrite and nitrate concentrations in the blood of mice exposed to nitrogen dioxide. *Environ Res*. 1981 ; 25 : 294-301.
- 20 | Nitrogen oxides. Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) Values. Environmental Protection Agency (US EPA), 2012.
- 21 | Kelm M - Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim Biophys Acta*. 1999 ; 1411 : 273-289.
- 22 | Yoshida K et Kasama K - Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Persp*. 1987 ; 73 : 201-205.
- 23 | Mayorga MA - Overview of nitrogen dioxide effects on the lung with emphasis on military relevance. *Toxicology*. 1994 ; 89(3) : 175-192.
- 24 | Lewis RJ - 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).
- 25 | Gustafsson LE - Health risk evaluation of nitrogen oxides. 6. Experimental studies on nitric oxide. *Scand J Work Environ Health*. 1993 ; 19(suppl. 2) : 44-49.
- 26 | Lehnert BE, Archuleta DC, Ellis T, Session WS et al. - Lung injury following exposure of rats to relatively high mass concentrations of nitrogen dioxide. *Toxicology*. 1994 ; 89(3) : 239-277.
- 27 | Elsayed NM - Toxicity of nitrogen dioxide : an introduction. *Toxicology*. 1994 ; 89(3) : 161-174.
- 28 | Morrow PE - Toxicological data on NOx : an overview. *J Toxicol Environ Health*. 1984 ; 13 : 205-227.
- 29 | Gelzleichter TR, Witschi H et Last JA - Synergistic interaction of nitrogen dioxide and ozone on rat lungs : acute responses. *Toxicol Applied Pharmacol*. 1992 ; 116(1) : 1-9.
- 30 | Kobayashi T et Shinozaki Y - Effect of subacute exposure to nitrogen dioxide on the airway responsiveness of guinea pig. *AAS. Supplement*. 1990 ; 31 : 71-74.
- 31 | Jakab GK - Modulation of pulmonary defense mechanisms by acute exposures to nitrogen dioxide. *Environ Research*. 1987 ; 42(1) : 215-228.

- 32 | Azoulay E, Bouley G et Blayo MC - Effect of nitric oxide on resistance to bacterial infection in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1981, 7, pp. 873-882.
- 33 | Schnitzlein CT, Bice DE, Rebar AH, Wolf RK *et al.* - Effect of lung damage by acute exposure to nitrogen dioxide on lung immunity in the rat. *Environ Research*. 1980; 23 : 362-370.
- 34 | Hidekazu S et Fujio S - *Arch Environ Health*. 1981 ; 36(3) : 114-119.
- 35 | Monoxyde d'azote. In : Répertoire toxicologique. CNESST, 2016.
- 36 | California Air Resources Board (CARB). Review of the California Ambient Air Quality Standard for nitrogen dioxide, Janvier 2007
- 37 | Gilmour MI - Interaction of Air Pollutants and Pulmonary Allergic Responses in Experimental Animals. *Toxicology*. 1995 ; 105(2-3) : 335-342.
- 38 | Poynter ME, Persinger RL, Irvin CG, Butnor KJ *et al.* - Nitrogen dioxide enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in the mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006 ; 290(1) : 144-152.
- 39 | Poynter ME - Airway epithelial regulation of allergic sensitization in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 ; 25(6) : 438-446.
- 40 | Guarnieri M et Balmes JR - Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014 ; 383(9928) : 1581-1592.
- 41 | Lauwerys R - Gaz et vapeurs irritants et asphyxiants. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2007 : pp. 796-800.
- 42 | Beard RR - 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.
- 43 | Amdur MO - Air pollutants. In : Casarett & Doull's Toxicology. 3^e éd. New York, Macmillan Publishing Company, 1986, pp. 801-824
- 44 | Moldeus T - Toxicity induced by nitrogen dioxide in experimental animals and isolated cell systems. *Scand J Work Environ Health*. 1993 ; 19(suppl. 2) : 28-37.
- 45 | Victorin K - Review on the genotoxicity of nitrogen oxides. *Mutat Res*. 1994 ; 317(1) : 43-57.
- 46 | Tabacova S, Nikiforov B et Balabaeva L - Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1985 ; 7(6) : 785-789.
- 47 | Han M, Guo Z, Li G et Sang N - Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats. *Chemosphere*. 2013 ; 90(11) : 2737-2742.
- 48 | Kripke BJ et Sherwin RP - Nitrogen dioxide exposure-influence on rats testes. *Anesth Analg* (NY). 1984 ; 63 : 526-528
- 49 | Shalamberidze OP et Tsereteli N - Effect of small concentrations of sulfur dioxide and nitrogen peroxide on the estrus cycle and reproductive function in experiments on animals. *Gig Sanit*. 1971 ; 36(8) : 13-17.
- 50 | Singh J - Nitrogen dioxide exposure alters neonatal development. *Neurotoxicology*. 1988 ; 9(3) : 545-549.
- 51 | Yan W, Ji X, Shi J, Li G *et al.* - Acute nitrogen dioxide inhalation induces mitochondrial dysfunction in rat brain. *Environ Res*. 2015 ; 138 : 416-424.
- 52 | Li H, Chen L, Guo Z, Sang N *et al.* - In vivo screening to determine neurological hazards of nitrogen dioxide (NO₂) using Wistar rats. *J Hazard Mater*. 2012 ; 30(225-226) : 46-53.
- 53 | Farahani H et Hasan M - Nitrogen dioxide induced changes in level of free fatty acids, triglyceride, esterified fatty acid, ganglioside and lipase activity in the Guinea pig brain. *J Environ Sci Health*. 1992 ; 27(1) : 53-71.
- 54 | Felinska W, Szkilnik R, Stanosek B, Kaminski M *et al.* - Effect of chronic exposure to nitrogen dioxide on biogenic amine levels in the brain of Guinea pigs. *Med Pr*. 1985 ; 36(4) : 236-243.
- 55 | Vyskocil A, Tusl M et Zaydlar K - The effect of chronic exposure to 3,5 ppm NO₂ on hormone levels and organ weights in rats. *J Appl Toxicol*. 1985 ; 5(6) : 357-359.
- 56 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. Paris : Editions ESKA ; 2018 : 697 p.
- 57 | Amaza IP, Kreidy MP - Silo-Filler's Disease : One Health System's Experience and an Update of the Literature. *J Agromedicine*. 2020 Jan ; 25(1) : 8-13.
- 58 | Brooks SM - Upper and lower airways obstruction following an inhalation injury. *J Occup Environ Med*. 2013 May ; 55(5) : 594-6.
- 59 | Hesterberg TW, Bunn WB, McClellan RO, Hamade AK, Long CM, Valberg PA - Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures : evidence for NO₂ no-effect levels. *Crit Rev Toxicol*. 2009 ; 39(9) : 743-81.
- 60 | Nitrogen dioxide. C&L Inventory. Harmonised classification. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/96282>).
- 61 | Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, Afshari A - The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults : a Cochrane Systematic Review with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017 Jan ; 72(1) : 106-117.
- 62 | HAS (Haute Autorité de la Santé) - INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation. Commission de la transparence, Avis, 29 mai 2013 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12623_INOMAX_EI_Avis%20CT12623.pdf)
- 63 | Carbone U, Montuori P, Novi C, Triassi M - Respiratory function in power plant workers exposed to nitrogen dioxide. *Occup Med* (Lond). 2014 Dec ; 64(8) : 644-6.
- 64 | Pershagen G, Norberg S - Health risk evaluation of nitrogen oxides. Epidemiologic studies. *Scand J Work Environ Health* 1993 ; 19 suppl 2 : 57-69.
- 65 | Nitrogen dioxide. 2012. In : TLVs and BEIs with 7th edition documentation. Cincinnati : ACGIH ; 2019 : CD-ROM.
- 66 | Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. - Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2015 Nov ; 123(11) : 1107-12.
- 67 | Nitric oxide. In : Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2019 (<https://reprotox.org/>).
- 68 | Nitrogen Dioxide. In : Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2020 (<https://reprotox.org/>).
- 69 | Nitrogen Peroxide. In : Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2019 (<https://reprotox.org/>).
- 70 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<http://www.inrs.fr>).

71 | Les bouteilles de gaz : identification, prévention lors du stockage et de l'utilisation. Brochure ED 6369. INRS (<http://www.inrs.fr>).

72 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<http://www.inrs.fr>).

73 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<http://www.inrs.fr>).

Auteurs

M. Chalansonnet, D. Jargot, B. La Rocca, F. Marc, G. Martins-Caetano, S. Robert.

Historique des révisions

1 ère Edition	1996
2 ème Edition (mise à jour complète)	2006
3ème Edition (mise à jour complète)	Juillet 2020