

# Tétrahydrofurane

Fiche toxicologique n°42

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ 2011

Formule :



## Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	Nom	<b>Tétrahydrofurane</b>
	Numéro CAS	<b>109-99-9</b>
	Numéro CE	<b>203-726-8</b>
	Numéro index	<b>603-025-00-0</b>
	Synonymes	<b>THF, Oxolane, 1,4-Epoxybutane</b>

## Etiquette



### TÉTRAHYDROFURANE

#### Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- EUH 019 - Peut former des peroxydes explosifs

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

203-726-8

*Selon l'annexe VI du règlement CLP.*

## Caractéristiques

## Utilisations

[1, 4]

Le tétrahydrofurane est principalement utilisé dans les applications suivantes :

- solvant pour résines et matières plastiques (en particulier pour résines vinyliques) dans les industries des encres, peintures, vernis, colles... ;
- intermédiaire de synthèse organique (butyrolactone, acide succinique...);
- solvant pour d'autres applications (laboratoire, industrie pharmaceutique).

## Propriétés physiques

Le tétrahydrofurane est un liquide incolore, très volatil, d'odeur éthérée. Son seuil de détection olfactif se situe entre 20 et 50 ppm.

Il est miscible à l'eau, très soluble dans l'éther éthylique, l'acétone, l'éthanol, le benzène, ainsi que dans la plupart des solvants organiques.

Nom Substance	Détails	
Tétrahydrofurane	Formule	<b>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O</b>
	N° CAS	<b>109-99-9</b>
	Etat Physique	<b>Liquide</b>
	Masse molaire	<b>72,1</b>
	Point de fusion	<b>-108°C</b>
	Point d'ébullition	<b>66°C</b>
	Densité	<b>0,89</b>
	Densité gaz / vapeur	<b>2,5</b>
	Pression de vapeur	<b>15,2 kPa à 15 °C 19,3 kPa à 20 °C 26,3 kPa à 30 °C</b>
	Indice d'évaporation	<b>8 (acétate de n-butyle = 1)</b>
	Point d'éclair	<b>-14,5 °C (coupelle fermée)</b>
	Température d'auto-inflammation	<b>321 °C</b>
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	<b>limite inférieure : 2 % limite supérieure : 11,8 %</b>
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	<b>0,46</b>

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 2,95 mg/m<sup>3</sup>

## Propriétés chimiques

[1, 4]

Le tétrahydrofurane est un composé relativement stable. Cependant, au contact de l'oxygène de l'air, il donne naissance à des peroxydes, composés instables qui peuvent exploser sous l'effet d'une élévation de température, voire même spontanément, lors d'une distillation par exemple. La lumière ainsi que la chaleur favorisent et accélèrent la formation de peroxydes.

Pour diminuer et retarder la formation de peroxydes, le tétrahydrofurane commercialisé peut être stabilisé par addition d'hydroquinone ou de 2,6-di-tert-butyl-p-crésol. Le tétrahydrofurane peut réagir violemment avec les oxydants puissants.

## Réipients de stockage

[1, 4]

Le stockage du tétrahydrofurane s'effectue généralement dans des récipients en acier. En l'absence de stabilisant, le stockage doit s'effectuer sous atmosphère inerte. Les matières plastiques sont à éviter.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le tétrahydrofurane (art. R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m <sup>3</sup> )	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m <sup>3</sup> )
Tétrahydrofurane	France	50	150	100	300

Tétrahydrofurane	France (VLEP réglementaire contraignante - ZUUV)	50	150	100	300
Tétrahydrofurane	Union européenne (directive - 2000)	50	150	100	300
Tétrahydrofurane	États-Unis (ACGIH - 2005)	50	150	100	300
Tétrahydrofurane	Allemagne (Valeurs MAK)	50	150	100	300

## Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de 2 plages de charbon actif. Désorption à l'aide de sulfure de carbone. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [24 à 26].
- L'utilisation, possible en toute première approche, d'appareils à réponse instantanée équipés d'un tube réactif colorimétrique (par exemple GASTEC Tetrahydrofuran n° 159, DRAEGER Alcohol 100/a, MSA Ethanol-100) n'assure ni la sélectivité ni la précision nécessaires à la comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.

## Incendie - Explosion

[1, 2, 4]

Le tétrahydrofurane est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée : -14,5 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 2 à 11,8 % en volume. Les vapeurs, plus lourdes que l'air, peuvent se propager et s'enflammer à distance.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, l'eau pulvérisée, les poudres chimiques et les mousses spéciales résistant aux alcools. On pourra utiliser l'eau pulvérisée ou sous forme de brouillard pour refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants qualifiés et entraînés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

[5, 6]

**Le tétrahydrofurane pénètre par voies respiratoire, orale et cutanée. Il se distribue largement, est transformé essentiellement en CO<sub>2</sub> et éliminé dans l'air expiré (inchangé et CO<sub>2</sub>) et dans l'urine (inchangé).**

### Chez l'animal

#### Absorption

Le tétrahydrofurane est absorbé par voies respiratoire (60 à 70 % de la quantité inhalée), cutanée et digestive. Quelle que soit la voie d'entrée, le passage sanguin est rapide (dès 15 minutes après l'exposition) et important. Chez le rat, le pic plasmatique est atteint après 4 à 8 heures selon la dose, mais sa valeur n'est pas proportionnelle à la dose administrée. L'absorption est plus rapide chez la souris ; le pic plasmatique est atteint 15 minutes après une exposition orale à 50 mg/kg. Il y a peu d'information sur le passage cutané du tétrahydrofurane. Il a été constaté *in vitro* avec de la peau humaine dermatomée [7]. *In vivo*, seule la toxicité observée en est la preuve : les rats exposés sur une surface de peau supérieure à 10 % de la surface totale absorbent des concentrations létales (concentration sanguine égale à 3 000 - 4 000 mg/L).

#### Distribution

Après exposition orale, les plus fortes concentrations sont dans le foie, le tissu adipeux et les surrénales chez le rat, les surrénales, le foie et les reins chez la souris avec une accumulation dans le tissu adipeux. Immédiatement après exposition par voie respiratoire, les concentrations de tétrahydrofurane dans les organes du rat sont, par ordre de concentration décroissante, sang > cerveau, reins, cœur > foie, rate, thymus, poumons ; les différences entre tissus disparaissent 3 heures après l'exposition. Immédiatement après une exposition prolongée (12 semaines), la distribution est : thymus > rate > cerveau, cœur > poumons > sang > foie, reins. Une accumulation dans la rate est notée après 6 semaines d'exposition et dans le thymus après 12 semaines ; les concentrations reviennent à la normale après arrêt de l'exposition. La demi-vie sanguine du tétrahydrofurane est d'environ 5 heures chez le rat et le lapin ; chez le rat et la souris exposés à du tétrahydrofurane radiomarqué, la demi-vie sanguine des molécules radiomarquées est de 50 heures environ.

#### Métabolisme

La détoxication serait due à une série d'oxydations et de réductions (voir fig. 1). Les intermédiaires étant instables, on ne peut que préfigurer le métabolisme. L'oxydation d'un carbone adjacent à l'oxygène produirait le  $\gamma$ -butyrolactone, puis par ouverture du cycle, l'acide  $\gamma$ -hydroxybutyrique, dont les effets neurologiques centraux cliniques et électriques sont semblables à ceux du tétrahydrofurane [8].

#### Élimination

Le CO<sub>2</sub> est le métabolite final majeur : 58,2 à 74,6 % chez la souris mâle-femelle et 47 à 48 % chez le rat, ce pourcentage diminue avec l'augmentation de la dose suggérant une saturation du métabolisme à forte dose ; les substances organiques volatiles expirées (probablement du tétrahydrofurane non métabolisé) représentent 17,8 à 24,5 % de la dose administrée.

Chez le rat et la souris, le tétrahydrofurane, éliminé inchangé, représente 3 à 5 % de la dose administrée dans les urines et 1 % dans les fèces.

### Chez l'homme

Le tétrahydrofurane est bien absorbé par voie respiratoire (60 % en conditions normales et 70 % en cas de travaux lourds) et légèrement absorbé par la peau ; les vapeurs absorbées par la peau, après exposition de volontaires avec et sans masque respiratoire à 150 ppm pendant 4 heures, correspondent à 1 à 2 % de la charge corporelle. Il n'y a pas de donnée sur l'absorption gastro-intestinale.

La distribution et le métabolisme n'ont pas été étudiés chez l'homme, mais un passage sanguin ainsi qu'une élimination urinaire du tétrahydrofurane ont été montrés. Lors d'expositions de 8 heures à des concentrations jusqu'à 200 ppm, le taux de tétrahydrofurane dans l'air expiré, le sang ou l'urine décline rapidement après l'exposition et atteint la ligne de base en environ 12 heures.

## Surveillance biologique de l'exposition

Le dosage du tétrahydrofurane sanguin et/ou urinaire en fin de poste de travail reflète l'exposition de la journée. Ces marqueurs sont spécifiques et sensibles, absents des urines et du sang de sujets non exposés. Ces dosages sont intéressants en raison de la pénétration cutanée non négligeable du produit sous forme liquide. Le tétrahydrofurane urinaire est le paramètre le mieux corrélé à l'intensité de l'exposition.

Une valeur guide existe pour le dosage du tétrahydrofurane urinaire (voir Recommandations § Au point de vue médical).

## Schéma métabolique

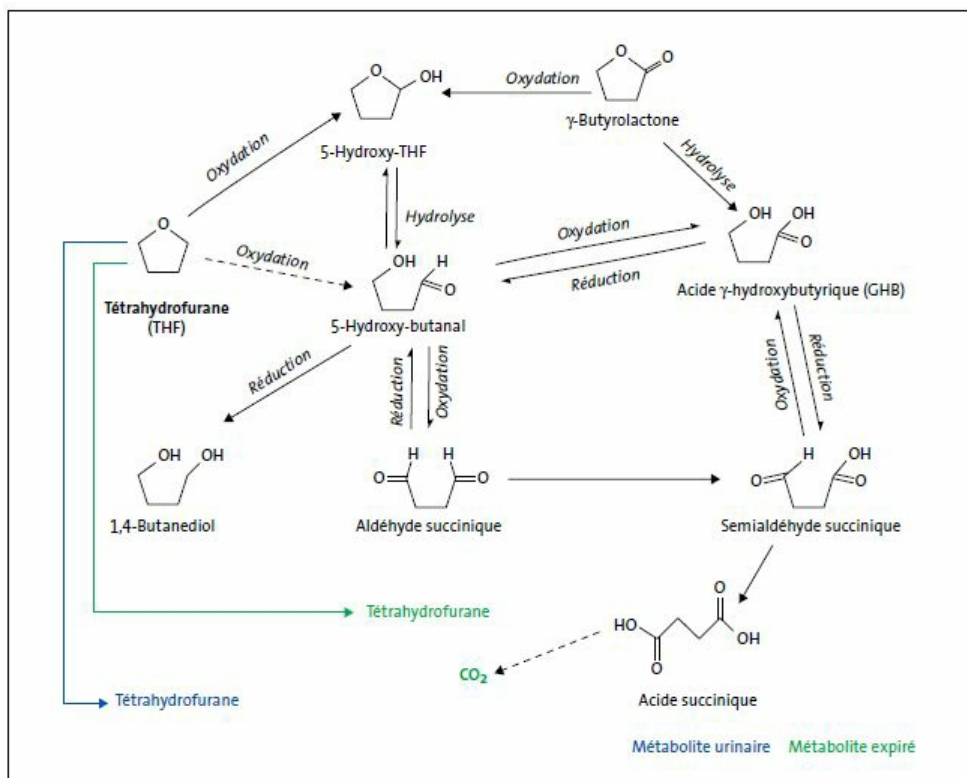


Fig. 1 Métabolisme probable du tétrahydrofurane [6]

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

[3, 6]

**Quelle que soit la voie d'exposition, le tétrahydrofurane a un effet irritant local et un effet déprimeur sur le système nerveux central.**

Voie	Espèce	DL50/CL50	Durée
Inhalatoire	Rat	180 - 243 mg/L	1 h
		78 mg/L	2 h
		63 mg/L	3 h
		54 - 66 mg/L	4 h
		53 mg/L	8 h

Orale	Souris	72 mg/L	2 h
	Chien	74 mg/L	8 h
	Rat	1 650 - 4 430 mg/kg	
	Souris	2 000 - 2 500 mg/kg	
	Lapin	3 120 mg/kg	
	Cobaye	2 300 - 2 600 mg/kg	
	Chat	3 120 mg/kg	

Tableau I : Toxicité du tétrahydrofurane pour l'animal [3].

### Symptômes

Les effets systémiques de l'intoxication aiguë par le tétrahydrofurane sont une irritation locale, une dépression du système nerveux central objectivée par une somnolence passagère, des myoclonies et des convulsions [11].

Chez le rat, l'administration par inhalation à des concentrations supérieures à 15 mg/L pendant 3 heures provoque une irritation locale avec œdème ou opacité cornéenne, sécrétion de mucus ou hémorragie de la muqueuse nasale. Par la suite surviennent catalepsie, coma et spasmes musculaires cloniques. La récupération de l'effet sédatif est relativement rapide après la fin de l'exposition (24 heures après une exposition à 2500 ppm, soit 7,5 mg/L pendant 2 heures). Les premiers signes de narcose apparaissent, en exposition cutanée chez le rat et le lapin, à partir de 600 mg/L et, en exposition orale chez le lapin, à partir de 1000 mg/kg.

Chez le lapin, l'administration orale d'une solution à 20 % est responsable d'une gastrite hémorragique et d'ulcérations de l'estomac.

### Irritation - sensibilisation

Chez le lapin, on observe une irritation qui est dépendante de la concentration. À 10 %, le tétrahydrofurane n'entraîne aucun effet sur la peau, mais il induit dans l'œil une conjonctivite réversible en 20 minutes. À 20 %, l'action sur la peau est modérée alors qu'au niveau de l'œil on note conjonctivite aiguë, kératite et œdème cornéen. À 50 %, l'action sur l'œil devient encore plus sévère (hémorragies de la conjonctive) et elle reste simplement irritante sur la peau de cet animal [3].

En phase vapeur, des signes d'irritation de la peau, des muqueuses oculaires et respiratoires sont notés dès 200 ppm chez le rat. À 5000 ppm, l'irritation des voies aériennes et des muqueuses oculaires du lapin est sévère [11].

Le tétrahydrofurane n'est pas sensibilisant pour la peau du cobaye [10].

## Toxicité subchronique, chronique

[6, 12]

**En exposition répétée ou prolongée, le tétrahydrofurane est également irritant local et déprimeur pour le système nerveux central. Ce dernier effet diminue avec la prolongation de l'exposition.**

L'exposition orale (dans l'eau de boisson) répétée au tétrahydrofurane entraîne à la forte dose, chez le rat (0 - 1 - 10 - 100 - 1000 mg/L pendant 4 semaines), une irritation gastrique avec anisocaryose (inégalité de taille des noyaux) des hépatocytes et inclusions cytoplasmiques dans les tubes rénaux et chez la souris (0 - 40 - 100 mg/L pendant 45 jours), baisse de poids, paralysie des membres antérieurs, leucocytose et baisse du taux d'hémoglobine. La NOAEL est de 100 mg/L pour le rat et de 40 mg/L pour la souris.

Par inhalation, les rats et les souris exposés pendant 90 jours (0 - 66 - 200 - 600 - 1800 - 5000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem) présentent, en plus de l'irritation des voies respiratoires, une dépression du système nerveux central (narcose) pendant l'exposition aux fortes concentrations (narcose, ataxie) dont l'intensité diminue lorsque l'exposition est prolongée et dont la durée est liée à la concentration. Chez le rat, à 5 000 ppm, il y a également baisse de poids relatif et absolu du thymus et de la rate, modification des paramètres sanguins hématologiques et biochimiques et augmentation de poids du foie chez les femelles. Les souris montrent une augmentation de poids du foie et une baisse de poids du thymus chez les mâles à partir de 600 ppm. À l'autopsie, on observe, chez les souris exposées à la forte concentration, une cytomégalie centrolobulaire du foie, minimale à modérée dans les deux sexes, une dégénérescence du cortex interne des surrénales et une atrophie de l'utérus chez les femelles. La NOAEL est de 1800 ppm pour le rat et de 600 ppm pour la souris.

## Effets génotoxiques

[12]

**Le tétrahydrofurane est considéré comme non mutagène dans les tests pratiqués in vitro et in vivo .**

Le potentiel génotoxique du tétrahydrofurane a été évalué dans de nombreux tests *in vitro* et *in vivo*, avec ou sans activateurs métaboliques (cf. tableau II). Presque tous les résultats sont négatifs, quelques essais ont des résultats équivoques.

Test	Cellules/Animal	Résultat (avec ou sans activation métabolique)
<i>In vitro</i>		
Mutation génique Bactéries	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	-/-
Clastogénèse		Non testé/-

Micronoyaux	Cellules embryonnaires de hamster syrien	
Clastogénèse Aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes de hamster chinois	-/±
Lésions de l'ADN Échanges entre chromatides sœurs	Cellules ovariennes de hamster chinois	-/-
Transformation cellulaire	Cellules BALB/c-3T3	-/Non testé
	Cellules embryonnaires de hamster syrien	-/Non testé
	Cellules NIH/3T3	-/Non testé
<i>In vivo</i>		
Mutation génique Létalité récessive liée au sexe	<i>D. melanogaster</i>	-
Clastogénèse Micronoyaux	Erythrocytes de souris (inhalation)	±
Clastogénèse Aberrations chromosomiques	Moelle osseuse de souris	-
Lésions de l'ADN Échanges entre chromatides sœurs	Moelle osseuse de souris	-
Lésions de l'ADN Synthèse non programmée de l'ADN	Hépatocytes de souris	-

Tableau II. Effets génotoxiques du tétrahydrofurane

## Effets cancérogènes

[12]

**Le tétrahydrofurane est cancérogène pour le rat mâle (adénomes/carcinomes rénaux) par un mécanisme vraisemblablement spécifique et pour la souris femelle (néoplasmes hépatiques) ; il n'est pas cancérogène pour le rat femelle ou la souris mâle.**

Une exposition pendant 2 ans au tétrahydrofurane (0 - 200 - 600 - 1 800 ppm 6 h/j, 5 j/sem) ne diminue ni la survie ni le poids corporel du rat. Le taux d'adénomes ou de carcinomes (ou combinés) de l'épithélium du tube rénal chez le mâle augmente, au-delà de la valeur des témoins historiques. Cet effet, qui n'est pas statistiquement significatif, pourrait être dû à une néphropathie chronique progressive sévère liée, chez le rat, à un processus régénératif avec présence d' $\alpha_2$ -globuline ; ce mécanisme n'existe pas chez l'homme [13].

Une exposition de 2 ans, dans les mêmes conditions, affecte la survie de la souris mâle à la forte concentration sans modifier le poids corporel. Les souris mâles exposées à 1800 ppm sont dans un état narcotique pendant l'exposition et jusqu'à 1 heure après arrêt de l'exposition. Le taux et le nombre de néoplasmes hépatocellulaires par animal sont significativement augmentés chez les femelles exposées à 1800 ppm. Chez le mâle, à la même concentration, on note une augmentation des néphropathies et des lésions non néoplasiques du tractus urogénital.

## Effets sur la reproduction

[14]

**Le tétrahydrofurane n'est pas toxique pour la fertilité et la reproduction du rat et de la souris à des concentrations non toxiques pour les mères. Il n'est pas tératogène.**

Dans une étude sur deux générations, des rats, exposés pendant au moins 70 jours au tétrahydrofurane dans l'eau de boisson (0 - 1 000 - 3 000 - 9 000 ppm soit env. 100 - 300 - 700 mg/kg/j mâles et femelles avant accouplement, 100 - 300 - 800 mg/kg/j femelles pendant la gestation, 200 - 500 - 1 300 mg/kg/j femelles pendant la lactation), ont une perte de poids ainsi qu'une diminution de la consommation de nourriture à la forte dose. À cette dose, la prise de poids des petits pendant la lactation est réduite dans les deux générations et l'ouverture des paupières est retardée à la 1<sup>re</sup> génération ; il n'y a pas de malformation. La NOAEL est de 9000 ppm pour la fertilité et de 3 000 ppm pour la toxicité parentale et le développement [15].

Des rates gestantes, exposées au tétrahydrofurane (0 - 600 - 1 800 - 5000 ppm, 6 h/j, 7 j/semaine, du 6<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation) présentent des signes de toxicité maternelle (perte de poids, baisse de la prise de poids et du poids de l'utérus) à la forte concentration. Il n'y a aucun effet sur l'embryon ou le fœtus jusqu'à 1 800 ppm ; à la forte concentration, le poids fœtal est réduit. Il n'y a pas de malformation.

Des souris gestantes, exposées aux mêmes concentrations du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation, montrent des effets toxiques dès 1800 ppm (narcose, létalité à 5000 ppm, baisse de poids, corporel et utérin, et de la prise de poids). À cette concentration et au-dessus, le nombre de petits vivants par portée est réduit avec une augmentation correspondante du taux de résorption (95 % à 5000 ppm) ; les fœtus survivants ont un retard d'ossification des sternèbres. Il n'y a ni baisse de poids fœtal ni malformation.

## Toxicité sur l'Homme

**L'exposition aiguë est responsable de troubles neurologiques (céphalées, somnolence) et d'une irritation respiratoire et oculaire. Le contact cutané provoque des éruptions cutanées. Lors d'exposition répétée, des dermatoses chroniques ainsi que des atteintes hépatiques et neurologiques (polynévrites, psycho syndrome organique) ont pu être rapportées. Certaines études insuffisantes ne montrent pas d'augmentation de cancers chez des salariés exposés au tétrahydrofurane.**

## Toxicité aiguë

[16 à 20]

Les intoxications aiguës ou subaiguës humaines par le tétrahydrofurane n'ont fait l'objet que d'un petit nombre de publications. Les symptômes le plus souvent rapportés, après une exposition prolongée à des concentrations atmosphériques élevées, sont des céphalées, une irritation des muqueuses oculaires et respiratoires, un syndrome ébrié et une élévation transitoire des transaminases. Des éruptions cutanées érythémateuses des parties découvertes semblent assez fréquentes chez les travailleurs exposés : elles sont dues au tétrahydrofurane lui-même et/ou aux peroxydes qui se forment lorsque le solvant s'oxyde au contact de l'oxygène de l'air. Dans un cas, des convulsions sont survenues au réveil d'une anesthésie à l'enflurane, chez un homme exposé préalablement au tétrahydrofurane.

En cas d'ingestion, on peut observer des douleurs digestives, des nausées et des vomissements, puis des troubles de conscience avec un coma parfois mortel. Une atteinte hépatique et rénale est alors retrouvée [23].

## Toxicité chronique

Une élévation de l'activité de la  $\gamma$ -glutamyltransférase et de celle de l'alanine-aminotransférase a été observée chez un cordonnier exposé au tétrahydrofurane, mais aussi au trichlorométhane et au trichloroéthylène. La ponction biopsie hépatique a montré une stéatose modérée et une sidérose. L'exposition simultanée à plusieurs solvants et le caractère succinct de l'observation empêchent d'évaluer la responsabilité du tétrahydrofurane [21].

Une neuropathie périphérique distale, sensitivomotrice est apparue chez un homme de 55 ans, exposé depuis 2 ans au tétrahydrofurane et à la 2-butanone, avec des protections insuffisantes. Le malade n'était pas alcoolique et ne prenait pas de médicament. La 2-butanone n'a pas de neurotoxicité périphérique. La neuropathie a guéri en 3 mois à l'arrêt de l'exposition [22]. Tous ces éléments rendent probable la responsabilité du tétrahydrofurane.

On ne dispose d'aucune étude épidémiologique publiée de populations humaines exposées au tétrahydrofurane. Une étude de cohorte non publiée, rapportée par l'ACGIH, ne montre pas d'augmentation significative de l'incidence des cancers œsophagiens, cette étude est cependant trop limitée pour permettre de conclure [9].

Le tétrahydrofurane peut être responsable, comme de nombreux solvants organiques, d'atteintes cutanées à type de dermoépidermite irritative récidivante, avec sécheresse de la peau, et d'atteintes neurologiques (psycho syndrome organique) se manifestant notamment par une ébriété, des sensations de vertige, des troubles de la mémoire et de l'humeur.

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 4<sup>e</sup> trimestre 2011

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

## Sécurité et santé au travail

### Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

### Aération et assainissement des locaux

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

### Prévention des incendies et des explosions

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

## Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007.

## Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000 (JOCE du 16 juin 2000).

## Maladies à caractère professionnel

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

## Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 84.

## Entreprises extérieures

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

## Classification et étiquetage

### a) **substance** tétrahydrofurane :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié 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 du tétrahydrofurane, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié (règlement (CE) n° 618/2012 du 10 juillet 2012)
  - Cancérogénicité, catégorie 2 ; H 351
  - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H 225
  - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
  - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H 335
  - EUH 019
- selon la directive 67/548/CEE
  - Facilement inflammable ; R 11-19
  - Cancérogène, catégorie 3 ; R 40
  - Irritant ; R 36/37

### b) des **mélanges** (préparations) contenant du tétrahydrofurane :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour le tétrahydrofurane quant à l'irritation oculaire et la toxicité spécifique pour certains organes cibles.

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

## Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73, articles R. 1342-1 à R. 1342-12 du Code de la santé publique :
  - étiquetage (cf. Classification et étiquetage).

## Protection de l'environnement

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

## Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur au 1er janvier 2017 ([www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentsf.html](http://www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr2017/17contentsf.html)). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

Le tétrahydrofurane est un solvant irritant, très volatil. En raison de son inflammabilité et de sa tendance à former des peroxydes explosifs, des mesures strictes de prévention et de protection s'imposent lors de son stockage et de son utilisation.



## Au point de vue technique

### Stockage

- Stocker le tétrahydrofurane dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de la chaleur et de toute source d'ignition (rayons solaires, flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants. Le sol des locaux sera imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Prendre garde aux surpressions pouvant résulter de la décomposition du produit.
- Mettre le matériel électrique et l'éclairage en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prévenir toute accumulation d'électricité statique.
- Interdire de fumer.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

### Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le tétrahydrofurane. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- Vérifier préalablement à toute manipulation et, particulièrement avant les distillations, la présence éventuelle de peroxydes. S'il y a lieu, éliminer ces peroxydes par traitement avec un agent réducteur (sulfate ferreux par exemple). Ne jamais distiller à sec.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en tétrahydrofurane.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail (combinaison, bottes), gants imperméables (de type Barrier<sup>®</sup>, Silver Shield/4H<sup>®</sup>, Trelchem<sup>®</sup> (HPS et VPS), Tychem<sup>®</sup> (CPF 3, BR/LV, Responder<sup>®</sup> et TK) ; les caoutchoucs naturel, néoprène ou nitrile ainsi que le polyéthylène, le polychlorure de vinyle ne sont pas recommandés [27]) et lunettes de sécurité à protection latérale. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de fontaines oculaires.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du tétrahydrofurane sans prendre les précautions d'usage [28].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le tétrahydrofurane.
- En cas de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert d'un matériau absorbant inerte. Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, aérer la zone, évacuer le personnel et ne laisser intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

## Au point de vue médical

- Éviter d'exposer au tétrahydrofurane les personnes ayant une maladie respiratoire, une dermatose, un alcoolisme, une maladie hépatique ou rénale chroniques. L'examen clinique d'embauchage sera utilement complété par la mesure de la créatininémie et de l'activité des transaminases dont les résultats pourront être comparés à ceux des examens ultérieurs.
- Au cours des visites périodiques, rechercher particulièrement une éruption cutanée, une irritation oculaire, respiratoire ou cutanée, des céphalées ou un syndrome ébrieux. Les données cliniques seront éventuellement complétées par la mesure de la créatininémie et de l'activité des transaminases et/ou par tout autre examen que le médecin du travail estimerait nécessaire.
- Surveillance biologique : l'ACGIH a établi une valeur de référence population professionnellement exposée (BEI) à 2 mg/L pour le tétrahydrofurane urinaire en fin de poste de travail.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou de services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané, laver immédiatement à l'eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes. Dans tous les cas, consulter ensuite un ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation massive ou prolongée de vapeurs ou d'aérosols, consulter un médecin. S'il existe des troubles de conscience, mettre la victime en position latérale de sécurité en attendant l'ambulance médicalisée qui assurera le transport en milieu hospitalier.
- En cas d'ingestion accidentelle, quelle que soit la symptomatologie initiale, faire hospitaliser la victime dans les plus brefs délais.

## Bibliographie

- 1 | Tetrahydrofuran. - In : HSDB. NLM, 2010 ( [toxnet.nlm.nih.gov](http://toxnet.nlm.nih.gov)).
- 2 | Tétrahydrofurane. Fiche IPCS. ICSC 0578, 1997 ( [www.cdc.gov/niosh/](http://www.cdc.gov/niosh/)).
- 3 | Tetrahydrofuran. IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (ecb.jrc.it/esis/).
- 4 | Pohanish RP, Greene SA - Wiley guide to chemical incompatibilities, 3<sup>rd</sup> ed., 2009 : 995.
- 5 | Tétrahydrofurane. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010 ( [www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)).
- 6 | US EPA. IRIS Toxicological Review of Tetrahydrofuran (THF) (External Review Draft). US Environmental Protection Agency, Washington, DC, NCEA-S-1620, 2007 ( <https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm>).

- 7 | Percutaneous Penetration of Methyl Ethyl Ketone, Tetrahydrofuran and Acetone. In : In vitro dermal absorption of liquids. Prepared by the Skin Research Group Department of Environmental and Occupational Medicine University of Newcastle for the Health and Safety Executive. RESEARCH REPORT 350/2001 ([www.hse.gov.uk/research/crr\\_pdf/2001/crr01350.pdf](http://www.hse.gov.uk/research/crr_pdf/2001/crr01350.pdf)).
- 8 | Marcus RJ, Winters WD, Hultin E - Neuropharmacological effects induced by butanol, 4-hydroxybutyrate, 4-mercaptobutyric acid thiolactone, tetrahydrofuran, pyrrolidine, 2-deoxy-d-glucose and related substances in the rat. *Neuropharmacology*. 1976 ; 15 : 29-38.
- 9 | Tetrahydrofuran. Update 2008. In : Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2010.
- 10 | Tetrahydrofuran. In : Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - List of MAK and BAT values 2009. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Report 45. Weinheim : Wiley-VCH Verlag ; 2009, 250 p.
- 11 | Katahira T, Teramoto K, Horiguchi S - Experimental studies on the acute toxicity of tetrahydrofuran in animals. *Japanese Journal of Industrial Health*. 1982 ; 24 : 373-378.
- 12 | NTP. (1998) Toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice. Public Health Service, US Department of Health and Human Services ; NTP TR- 475 ([ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/tr475.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr475.pdf)).
- 13 | Bruner RH et coll. - Histopathologic changes in the kidneys of male F344 rats from a 2-year inhalation carcinogenicity study of tetrahydrofuran : a pathology working group review and re-evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 ; 58 (1) :100-5.
- 14 | NTP (1988) Inhalation Developmental Toxicology Studies : Teratology Study of Tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in Mice and Rats. Public Health Service, US Department of Health and Human Services ; NTP TER88047 (résumé) (<https://ntp.niehs.nih.gov>).
- 15 | Hellwig J, Gembar dt C, Jasti S - Tetrahydrofuran : two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. *Food Chem Toxicol*. 2002, Oct ; 40 (10) : 1515-23.
- 16 | Stoughton RW, Robbins BH - The anaesthetic properties of tetrahydrofuran. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1936 ; 58 : 171-173.
- 17 | Browning E - Toxicology and metabolism of industrial solvents. Amsterdam : Elsevier ; 1965 : 700-701.
- 18 | Tolot E et al. - Accidents causés par le tétrahydrofurane (œdème de Quincke et malaises lipothymiques). *Revue Médicale de la Suisse romande*. 1968 ; 88 : 182-187.
- 19 | Juntunen J, Kaste M, Hårkönen H - Cerebral convulsion after enfluran anaesthesia and occupational exposure to tetrahydrofuran. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1984 ; 47 : 1258.
- 20 | Garnier R et al. - Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989 ; 46 : 677-678.
- 21 | Edling C - Interaction between drugs and solvents as a cause of fatty change in the liver. *British Journal of Industrial Medicine*. 1982 ; 39 : 1981-199.
- 22 | Viader E, Lechevalier B, Morin P - Polynévrite toxique chez un travailleur du plastique. *Nouvelle Presse Médicale*. 1975 ; 4 : 1813-1814.
- 23 | Tetrahydrofuran. Proposal for harmonised classification and labelling - Annex VI report, 2009, ECHA ([echa.europa.eu](http://echa.europa.eu)).
- 24 | Tétrahydrofurane par chromatographie en phase gazeuse. Fiche 064. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2004 ([www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/)).
- 25 | Tetrahydrofuran. Method 1609. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4<sup>th</sup> edition. NIOSH, 1994 ([www.cdc.gov/niosh/nmam](http://www.cdc.gov/niosh/nmam))
- 26 | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2011 : 49 p.
- 27 | Forsberg K, Mandorsf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing. 5<sup>th</sup> ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 2007 : 203 p.
- 28 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

## Auteurs

N. Bonnard, M. Falcy, D. Jargot, S. Miraval, O. Schneider