

À propos des fiches toxicologiques

Document établi par l'équipe rédactionnelle des fiches toxicologiques

Les fiches toxicologiques de l'INRS constituent une synthèse des informations disponibles concernant les dangers liés à une substance ou à un groupe de substances. Elles comportent en outre un rappel des textes réglementaires relatifs à la sécurité au travail et des recommandations en matière de prévention technique et médicale.

Les fiches toxicologiques sont établies à partir des données publiées dans des ouvrages scientifiques, des périodiques ou des bases de données spécialisées, par une équipe de chimistes, toxicologues et médecins de l'INRS. Les substances traitées ont été choisies en tenant compte de la gravité des dangers qu'elles présentent, mais aussi de l'importance et de la fréquence des expositions professionnelles.

L'année de l'édition (première édition ou refonte complète d'une fiche existante) figure sur la première page de chaque fiche (et sur le titre courant, sous le numéro de chaque page). Si une partie seulement de la FT a été mise à jour par rapport à l'édition précédente, c'est la date de mise à jour qui est indiquée en page 1.

Chaque fiche suit un plan type en six parties :

- Identification
- Caractéristiques
- Incendie – Explosion
- Pathologie – Toxicologie
- Réglementation
- Recommandations
- Bibliographie

Le double étiquetage « directive n° 67/548/CEE et règlement n° 1272/2008 » est introduit dans les fiches toxicologiques publiées depuis 2009.

IDENTIFICATION

Synonymes

Une substance chimique possède en général plusieurs noms. Le nom principal retenu est en priorité le nom chimique établi d'après les règles de l'UICPA (Union internationale de chimie pure et appliquée) ou le nom commun en usage dans l'industrie. Les principaux synonymes sont indiqués. Les noms commerciaux ne sont pas mentionnés.

Numéro CAS

Ce numéro est attribué par les Chemical Abstracts Services à chaque entité chimique, qu'il s'agisse d'une molécule bien précise, d'un mélange d'isomères ou d'un produit résultant d'un processus industriel bien défini. Vu la complexité de la nomenclature chimique et la possibilité de désigner une substance par plusieurs noms, le numéro CAS permet d'identifier les espèces chimiques sans aucune ambiguïté.

Le numéro CAS est composé de trois séquences du type XX-XX-X à XXXXXX-XX-X.

Numéro CE (EINECS, ELINCS ou ex-Polymères)

Ces numéros d'identification à 7 chiffres, du type XXX-XXX-X, se rapportent à la réglementation européenne. Ils doivent figurer sur l'emballage des substances dangereuses (numéro CE).

L'**EINECS** (European inventory of existing commercial chemical substances) est l'inventaire des substances chimiques « existantes » commercialisées sur le marché européen entre le 1^{er} janvier 1971 et le 18 septembre 1981.

Format : XXX-XXX-X commençant par 200-001-8 ou 300-255-7.

La liste des **ex-polymères (no-longer polymers ou NLP)** répertorie les produits considérés « polymères » au moment de l'établissement de EINECS (et donc non introduits dans cet inventaire) et qui n'entrent plus dans la définition actuelle des polymères.

Format : XXX-XXX-X commençant par 500-001-0.

L'**ELINCS** (European list of notified chemical substances) est la liste des substances chimiques « nouvelles », introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Format : XXX-XXX-X commençant par 400-010-9.

Ces trois listes sont publiées par la Commission européenne.

Pour en savoir plus

<http://esis.jrc.ec.europa.eu>

Numéro Index

Ce numéro, du type XXX-XXX-XX-X, permet de retrouver les substances dans la réglementation européenne relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Il est attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'annexe VI du règlement CLP (annexe I de la directive 67/548/CEE soit, pour l'application en France, annexe 1 de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié).

Étiquette

L'étiquetage est la première information, essentielle et concise, fournie à l'utilisateur sur les dangers intrinsèques d'un produit chimique et sur les précautions à prendre lors de son utilisation.

L'étiquette figurant sur certaines fiches donne l'étiquetage obligatoire pour les substances dangereuses qui ont fait l'objet, **à la date de publication de la fiche**, d'une classification et d'un étiquetage harmonisés au niveau de l'Union européenne, publiés au Journal officiel des communautés européennes. *Même s'il possède la dernière édition de la fiche, il appartient au lecteur de vérifier la validité de cette information car l'étiquetage a pu être modifié ou la substance inscrite pour la première fois sur la liste depuis la date de publication de la fiche.*

L'absence d'étiquette en première page ne signifie pas que la substance est dépourvue de danger :

– la liste de l'annexe VI du règlement CLP (qui reprend notamment l'annexe I abrogée de la directive 67/548/CEE) n'est pas exhaustive ; les substances dangereuses qui n'y figurent pas encore doivent être étiquetées

par le responsable de la mise sur le marché sur la base des données disponibles sur les propriétés de ces substances ; – l'étiquetage réglementaire est basé sur les données disponibles au moment de son établissement et en l'absence de données, aucun classement n'est requis selon les critères définis par la réglementation.

Un nouveau système de classification et d'étiquetage des produits chimiques a été adopté fin 2008 : c'est le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (*JOUE* L 353 du 31 décembre 2008) dit « règlement CLP ». Les substances dangereuses provenant de l'annexe I de la directive 67/548/CEE figurent dans l'annexe VI de ce règlement avec leurs classifications et étiquetages harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive). Ces informations sont mentionnées dans les nouvelles éditions de fiches toxicologiques depuis le 1^{er} trimestre 2009, et ce, pendant la période de transition prévue jusqu'en 2015 pour les mélanges (préparations). L'annexe VI du règlement CLP est évolutive.

Le règlement CLP se base, pour partie, sur le GHS (globally harmonized system) ou système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques.

Les substances dangereuses sont classées et étiquetées conformément aux critères de classification et étiquetage énoncés dans l'annexe I du règlement CLP (et dans l'annexe VI de la directive 67/548/CEE ou annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié), couramment appelée « guide de classification et étiquetage » sur la base de leurs propriétés physico-chimiques, de leurs propriétés toxicologiques (données expérimentales ou observations chez l'homme) et de leurs effets sur l'environnement.

Pour en savoir plus

ED 982 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Textes réglementaires et commentaires. INRS, 2006.

ED 983 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. INRS, 2006.

TC 125. Le nouveau système de classification et d'étiquetage des produits chimiques. Dossier médico-technique. INRS, 2009.

<http://esis.jrc.ec.europa.eu>

<http://echa.europa.eu>

Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil.

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS

Cette rubrique renseigne sur les principales utilisations et sources d'exposition relevées dans des documents internationaux. Elle ne reflète donc pas nécessairement la situation en France au moment de la publication de la fiche toxicologique.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Après un court descriptif de l'état physique et de l'aspect du produit, ses principales caractéristiques physiques sont fournies.

Seuil olfactif

La plus basse concentration permettant en principe de percevoir l'odeur du produit, à considérer comme une valeur approximative. Elle correspond en général à la concentration dans l'air pour laquelle la moitié des individus composant un jury d'experts perçoit l'odeur.

Beaucoup de substances ont une odeur caractéristique. Toutefois, la description de l'odeur est subjective et il n'y a aucun lien entre odeur et toxicité. En outre, de nombreux facteurs (physiologiques et pathologiques) peuvent modifier la perception olfactive : il ne faut pas se servir de l'odeur comme indicateur de l'exposition.

Pour en savoir plus

ND 2221. Falcy M, Malard S – Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. HST, INRS, 2005.

Solubilité

Capacité du produit à se dissoudre dans l'eau ou une autre substance. Elle est donnée de préférence en g/100 mL d'eau ou par un pourcentage en poids à 20 °C. Si la solubilité n'est pas connue avec précision, elle est indiquée par un terme qualitatif (cf tableau ci-dessous).

Valeurs de solubilité dans l'eau	Qualificatif
< 1 g/L	très peu soluble
1 - 10 g/L	peu soluble
10 - 100 g/L	modérément soluble
100 - 1000 g/L	soluble
> 1000 g/L	très soluble
La substance mélangée en toute proportion à l'eau ne forme qu'une seule phase liquide	Miscible à l'eau

Masse molaire

Masse (en g) d'une mole d'un composé donné, c'est-à-dire de $6,02 \times 10^{23}$ molécules (nombre d'Avogadro). L'élément le plus léger (masse molaire = 1) est l'hydrogène.

Point de fusion/congélation ou solidification

Le point de fusion est la température à laquelle un solide devient liquide. Le point de congélation ou de solidification est la température à laquelle un liquide devient solide. Ces valeurs sont données à la pression atmosphérique (101,3 kPa), à moins qu'une pression différente ne soit mentionnée.

Point d'ébullition

Température à laquelle le produit passe de l'état de liquide à l'état de vapeur à la pression atmosphérique (101,3 kPa), à moins qu'une pression différente ne soit mentionnée. Dans le cas des mélanges, les constituants peuvent bouillir à différentes températures et on trouvera indiqué l'intervalle de distillation.

Au point d'ébullition, la pression de vapeur du liquide atteint la pression extérieure. Plus on se rapproche du point d'ébullition, plus l'évaporation devient rapide et la concentration de vapeur dans l'air peut devenir extrêmement élevée.

La volatilité des liquides n'est pas strictement proportionnelle à la température d'ébullition mais les liquides à bas point d'ébullition s'évaporent en général plus rapidement, alors que les liquides à point d'ébullition élevé s'évaporent en général lentement.

Densité

Rapport de la masse d'un volume de produit à la masse du même volume d'eau. D₂₀ indique que les températures du produit et de l'eau sont respectivement de 20 °C et 4 °C. Pour les gaz condensés, la densité du liquide est signalée.

Densité de vapeur/du gaz

Rapport de la masse d'un volume de vapeur ou de gaz à la masse du même volume d'air.

En théorie, les gaz légers (densité inférieure à 1) s'élèvent dans l'air, les gaz lourds (densité supérieure à 1) peuvent s'accumuler dans les parties basses.

En pratique, les concentrations de polluants sont, dans la majorité des cas, insuffisantes pour faire varier la densité de l'air, au point de le faire « sédimenter ». Les courants de convection toujours présents dans les ateliers favorisent d'ailleurs l'homogénéité des atmosphères.

Le risque d'accumulation des gaz ou vapeurs plus lourds que l'air n'est possible que dans les espaces confinés, non ventilés (caniveaux, fosses) et pour les hydrocarbures fluoro- ou hydrofluorocarbonés (dont les vapeurs sont 4 à 5 fois plus lourdes que l'air).

Pression (tension) de vapeur

Pression à laquelle s'échappe la vapeur d'un liquide à une température donnée. Physiquement, elle correspond à la pression qu'exercent à cette température les vapeurs du liquide sur les parois d'un récipient clos qui le contient. La tension de vapeur augmente rapidement avec la température.

La pression de vapeur est une donnée reliée à la volatilité. Plus elle est importante, plus le liquide s'évapore facilement et plus il peut diffuser dans l'atmosphère.

Les COV (composés organiques volatils) sont définis dans la directive 1999/13/CE de la façon suivante : tout composé organique ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa (10 Pa) ou plus à une température de 20 °C ou ayant une volatilité correspondante dans les conditions d'utilisation particulières.

Le classement suivant peut être proposé à titre indicatif :

P = Pression de vapeur en Pascal (Pa)			
P < 5	5 < P < 1000	1000 < P < 5000	P > 5000
Très peu volatil	Modérément volatil	Volatil	Très volatil
<i>Exemple</i> Phtalate de di(2-éthylhexyle) : env. 10 ⁻⁶ Pa à 25 °C	<i>Exemple</i> 2-Butoxy-éthanol) : env. 100 Pa à 20 °C	<i>Exemple</i> Eau : 2300 Pa à 20 °C	<i>Exemple</i> Oxyde de diéthyle) : 58900 Pa à 20 °C

Indice d'évaporation

Il s'agit d'une grandeur empirique qui exprime la rapidité avec laquelle un produit s'évapore et dont plusieurs normes donnent une définition et le mode opératoire pour la déterminer.

■ Le solvant de référence est l'**acétate de n-butyle** (norme NF T 30-301) :

l'indice d'évaporation est le rapport de la durée d'évaporation de l'acétate de n-butyle, solvant de référence, à celle de la substance étudiée :

$$V_e \text{ (NFT 30-301)} = \frac{\text{Durée d'évaporation de l'acétate de n-butyle}}{\text{Durée d'évaporation du solvant étudié}}$$

Plus l'indice d'évaporation est élevé, plus il y a de chances d'obtenir rapidement une concentration élevée du produit dans l'air.

La norme ASTM D 3539 prend également l'acétate de n-butyle comme solvant de référence avec un mode de détermination plus automatisé et l'utilisation d'un appareillage électronique.

■ Le solvant de référence est l'**éther diéthylique** (norme DIN 53170) :

l'indice d'évaporation est le rapport de la durée d'évaporation de la substance étudiée à celle de l'éther diéthylique, solvant de référence.

$$V_e \text{ (DIN 53170)} = \frac{\text{Durée d'évaporation du solvant étudié}}{\text{Durée d'évaporation de l'éther diéthylique}}$$

Dans ce cas, plus l'indice d'évaporation est élevé, moins le produit est volatil.

La comparaison des volatilités de deux solvants dont les indices d'évaporation ont été déterminés avec l'une ou l'autre des méthodes n'est donc pas chose facile.

Pour lever l'ambiguïté qui existe sur cette notion d'indice de volatilité, le solvant de référence devra toujours être précisé ainsi que, si possible, la méthode de détermination utilisée.

Exemple : Butylglycol : indice d'évaporation = 160 (éther diéthylique = 1, DIN 53170).

Point critique

La température critique d'un gaz est la température au-dessus de laquelle on ne peut le liquéfier, quelle que soit la pression exercée.

La pression critique est la pression à partir de laquelle un gaz amené au-dessous de sa température critique peut se liquéfier.

Viscosité

La viscosité est la caractéristique d'un fluide qui mesure la force de frottement générée par le déplacement l'une près de l'autre de deux couches de ce fluide.

Cette force de frottement (F) est proportionnelle à leur surface (S), leur vitesse relative (dv) et inversement proportionnelle à la distance qui les sépare (dz) :

$$F = \mu S \frac{dv}{dz}$$

Le **coefficient de proportionnalité (μ)** ou **viscosité dynamique** (parfois notée aussi η) se mesure en pascal-seconde (Pa.s) ou poiseuille (Pl). On trouve encore parfois l'ancienne unité, la poise (Po) ; 1 Pa.s = 1 Pl = 10 Po.

Plus la viscosité est grande, plus la capacité du fluide à s'écouler diminue.

La **viscosité cinématique v** s'obtient en divisant la viscosité dynamique par la masse volumique ρ . Elle s'exprime en m^2/s . Cette unité est très grande. Dans le système CGS, la viscosité cinématique était exprimée en stokes (St) ou en centistokes (cSt). La conversion est immédiate, puisque 1 St = 1 cm^2/s = 10⁻⁴ m^2/s et 1 cSt = 1 mm^2/s = 10⁻⁶ m^2/s .

pH

Grandeur qui mesure l'acidité ou la basicité (alcalinité) d'une substance dissoute dans l'eau, qui n'a aucune signification en milieu non aqueux. L'échelle des pH est graduée de 0 à 14. Les acides ont un pH inférieur à 7 et les bases, un pH supérieur à 7. Les pH extrêmes (≤ 2 ou $\geq 11,5$) se traduisent par des risques de brûlures graves.

Point d'éclair

Température minimale, corrigée pour une pression de 101,3 kPa, à laquelle un liquide dégage des vapeurs en quantités telles qu'il en résulte un mélange vapeur/air inflammable au contact d'une flamme ou d'une étincelle. Plus le point d'éclair est bas, plus le risque d'inflammation est important. La tension de vapeur, le point d'éclair et la limite inférieure d'explosivité sont interdépendants.

Le point d'éclair (PE) n'est pas toujours rigoureusement la température à partir de laquelle la flamme produite dans un mélange persiste et se propage ; cette dernière température est dite « point de flamme » ou « point de feu » et n'est supérieure en général que de quelques degrés au point d'éclair. En matière de sécurité, la nuance entre point de flamme et point d'éclair n'est pas faite et l'on considère pratiquement qu'une vapeur est susceptible de s'enflammer et de donner lieu à un incendie ou une explosion dès qu'elle est portée au point d'éclair.

En général, les fiches toxicologiques indiquent le point d'éclair mesuré en coupelle fermée. Les valeurs publiées par différents auteurs peuvent varier sensiblement selon la méthode de détermination utilisée et pour des raisons de sécurité, il est préférable de retenir la valeur la plus basse.

Le règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et préparations dangereuses classe les liquides inflammables en trois catégories :

- catégorie 1 (extrêmement inflammable) : point d'éclair PE < 23 °C et point initial d'ébullition $P_{eb} \leq 35$ °C ;
- catégorie 2 (très inflammable) : PE < 23 °C et point initial d'ébullition $P_{eb} > 35$ °C ;
- catégorie 3 (inflammable) : 23 °C \leq PE \leq 60 °C.

À titre d'exemple, le tableau 1 souligne les différences qui existent entre le règlement CLP et la directive 67/548/CEE.

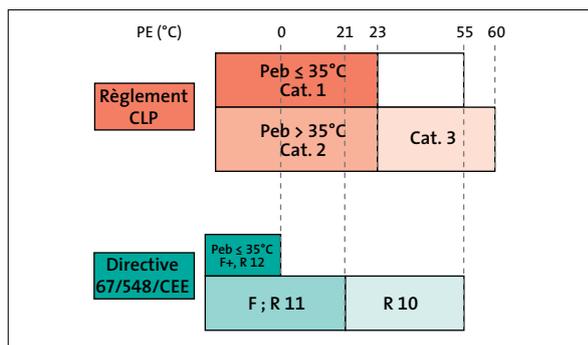


Tableau 1. Liquides inflammables, comparaison entre le règlement CLP et la directive 67/548/CEE

Température d'auto-inflammation

Température minimale à laquelle une substance s'enflamme spontanément au contact de l'air et à laquelle la combustion se poursuit, sans qu'il y ait une source d'inflammation (flamme ou étincelle). Elle dépend non seulement des propriétés de la substance, mais aussi des dimensions, de la forme, de la nature du contact matériel et de bien d'autres facteurs.

Pratiquement, cette température est communiquée par des parois chaudes de récipients, fours, étuves.

Les valeurs données sont approximatives et peuvent varier sensiblement selon les conditions de détermination.

Il importe de ne pas confondre point d'éclair et température d'auto-inflammation qui sont deux paramètres distincts (à titre d'exemple, le n-hexane a un point d'éclair de -22 °C et une température d'auto-inflammation de 225 °C).

Limites d'explosivité ou d'inflammabilité

La limite inférieure d'explosivité (LIE) et la limite supérieure d'explosivité (LSE) correspondent aux concentrations d'un gaz (ou de vapeur d'un liquide inflammable), exprimées en concentration volumique dans l'air, entre lesquelles le mélange est inflammable ou explosible en présence d'une source d'ignition (étincelle, flamme, ...). Dans la littérature, on peut également rencontrer les termes « limite inférieure et de limite supérieure d'inflammabilité » (respectivement LII, LSI). Ces valeurs s'expriment en pourcentage par volume, généralement à 20 ± 5 °C. Elles dépendent en effet de la température.

Pour les poussières de matières combustibles, on définit la concentration minimale explosive dans l'air (CME), au-dessous de laquelle l'explosion ne se produit pas. Elle est influencée par la granulométrie des poussières.

Coefficient de partage n-octanol/eau

C'est le rapport des concentrations à l'équilibre d'une substance dissoute dans le système biphasique n-octanol/eau :

$$P_{ow} = \frac{C_{n\text{-octanol}}}{C_{eau}}$$

Le coefficient de partage n-octanol/eau est généralement exprimé sous la forme de son logarithme, base 10 : $\log P_{ow}$ que l'on trouve aussi dans la littérature scientifique sous le terme $\log K_{ow}$.

AUTRES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES — CAS PARTICULIERS —

Cas particulier des fibres

Température de ramollissement

La température de ramollissement, exprimée en K ou °C, est la température à laquelle un matériau se déforme sous son propre poids.

Allongement à la rupture

L'allongement à la rupture est l'allongement maximum d'un matériau obtenu avant rupture lorsqu'il est sollicité par un essai en traction. Il est exprimé en pourcentage par rapport à sa longueur initiale au repos (A %). Un allongement à la rupture élevé caractérise un matériau ductile ; le polyester par exemple peut être étiré de 15 fois sa longueur initiale avant de rompre (250 < A % < 1500). Un allongement à la rupture faible caractérise un matériau fragile ; une fonte rompt alors qu'elle ne s'est presque pas allongée (0,3 < A % < 0,8).

Module d'Young

Le module d'Young est la constante qui, pour un matériau homogène isotrope, lie la contrainte de traction à la déformation qui en résulte (allongement relatif). Ce facteur de proportionnalité, généralement donné en pascal (Pa), caractérise l'élasticité des matériaux. Un matériau dont le module d'Young est très élevé est dit rigide. L'acier et le diamant sont des matériaux très rigides, l'aluminium et le plomb le sont moins, les matières plastiques et organiques sont généralement peu rigides. À contrainte égale, un matériau ayant un module d'Young élevé subira une déformation plus limitée qu'un matériau ayant un module d'Young faible (module spécifique : module d'Young / masse volumique).

Résistance mécanique

La résistance mécanique caractérise la contrainte maximale qu'un matériau peut supporter avant de se rompre. La résistance d'un matériau est fonction de l'intensité des liaisons atomiques ou moléculaires, de la microstructure (arrangement des atomes au sein du matériau), mais également de la forme et des dimensions des pièces, des défauts présents dans la structure, de son état de surface et du type de sollicitation. La résistance peut être mesurée selon différents essais mécaniques de traction, de compression, de cisaillement ou de flexion et est exprimée en pascal (Pa).

Ténacité

La ténacité ($\text{Pa}\cdot\text{m}^{1/2}$) caractérise la résistance à la rupture d'un matériau soumis à de petites déformations plastiques sous une contrainte en présence d'une entaille ou d'une fissure. Quand une fissure se propage au travers d'un matériau et provoque une rupture, la ténacité est une mesure de l'énergie absorbée par unité de surface de la fissure. La ténacité dépend non seulement des forces de liaison entre atomes mais également de la contribution d'éventuels phénomènes de dissipation d'énergie : plasticité, microfissuration, changement de phase...

Dureté

La dureté qualifie la capacité d'un matériau à résister à la déformation ou à l'abrasion. Cette grandeur varie avec les directions cristallographiques de la matière. La dureté

d'un minéral représente plus précisément son aptitude à résister à l'abrasion ou à la rayure (elle est caractérisée au moyen de l'échelle de Mohs) alors que la dureté d'un métal représente sa capacité à résister à la déformation (elle est effectuée au moyen d'essais normalisés Brinell, Meyer, Vickers, Rockwell en mesurant la profondeur, le diamètre ou un autre paramètre de l'empreinte faite par un pénétrateur).

Chaleur spécifique

La chaleur spécifique d'une matière correspond à la quantité d'énergie calorifique requise pour augmenter d'une unité la température d'une unité de masse de matière. La chaleur spécifique, donnée en $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$, d'un matériau est sa capacité à stocker de la chaleur par rapport à son poids.

Conductivité thermique

La conductivité thermique caractérise l'aptitude d'un matériau à conduire de la chaleur. Elle représente la quantité de chaleur transférée par unité de surface et par unité de temps sous l'action d'une différence de température entre les deux extrémités d'un échantillon d'un matériau (en présence d'un gradient de température). Plus la conductivité thermique est élevée, plus le matériau est conducteur, plus elle est faible, plus le matériau est isolant. Elle est exprimée en $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$.

Résistivité électrique

La résistivité électrique d'un matériau représente sa capacité à s'opposer à la circulation du courant électrique. Elle correspond à la résistance d'un tronçon de matériau de un mètre de longueur et de un mètre-carré de section. Cette grandeur est indépendante de la géométrie du matériau (contrairement à la résistance) et varie en fonction de la température. La résistivité électrique ($\Omega.\text{m}$) est l'inverse de la conductivité électrique.

Indice de réfraction

L'indice de réfraction d'un milieu déterminé pour une certaine radiation monochromatique caractérise la vitesse de propagation de cette radiation dans ce milieu, v étant la vitesse de propagation de la radiation considérée dans le milieu étudié. Plus précisément, l'indice de réfraction du milieu A par rapport au milieu B est le rapport des vitesses v_B/v_A , v_A et v_B étant les vitesses de la même radiation simple dans les milieux A et B. Si le milieu B est le vide, la vitesse v_B est égale à la constante $C = 299\,792\,458$ m/s (célérité de la lumière) et l'indice de réfraction est appelé indice absolu : $n = C/v$. La valeur de l'indice dépend généralement de la longueur d'onde du rayon lumineux utilisé.

Constante diélectrique

La constante diélectrique ou permittivité relative décrit la réponse d'un milieu donné à un champ électrique. Elle se définit comme le rapport entre la permittivité du matériau considéré et la permittivité du vide. Cette propriété physique est liée à la polarisabilité électrique des molécules ou atomes constituant le milieu. Elle est exprimée en picofarad par mètre (pF/m).

Coefficient de dilatation thermique

Le coefficient de dilatation thermique linéaire ($1/\text{K}$) est l'augmentation de l'unité de longueur d'un corps pour une augmentation de température d'un Kelvin. La dilatation thermique est provoquée par l'augmentation de l'espace moyen inter-atomique lorsque la température croît.

Cas particulier des nanomatériaux

Certaines fiches toxicologiques peuvent contenir des données spécifiques sur les nanomatériaux concernant des substances qui existent :

- soit sous la forme micrométrique et nanométrique, comme par exemple le dioxyde de titane,
- soit exclusivement sous la forme nanométrique, comme par exemple les nanotubes de carbone ou les fullerènes.

D'après la recommandation 2011/696/UE de la Commission européenne du 18 octobre 2011 (*JOUE* du 20 octobre 2011) relative à la définition des nanomatériaux, on entend par « nanomatériau » un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm. Dans des cas spécifiques, lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité, le seuil de 50 % fixé pour la répartition numérique par taille peut être remplacé par un seuil compris entre 1 et 50 %. Les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple présentant une ou plusieurs dimensions externes inférieures à 1 nm sont cependant à considérer comme des nanomatériaux.

Les effets toxicologiques des nanomatériaux peuvent être influencés par de nombreux paramètres liés à l'exposition (voies de pénétration, durée et fréquence d'exposition), à l'organisme exposé (susceptibilité individuelle, charge physique...) et aux caractéristiques physico-chimiques des particules. Parmi ces caractéristiques, on peut notamment citer la composition chimique, la présence éventuelle de substances adsorbées (métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques...), la taille, la distribution granulométrique, la surface spécifique, la réactivité de surface, le nombre, la forme, la porosité, la cristallinité, la solubilité, la charge électrique et les degrés d'agrégation et d'agglomération. Les méthodes de fabrication, les traitements de surface ainsi que le vieillissement sont également susceptibles d'influer sur la toxicité des nanomatériaux. Dans les études toxicologiques, il est rare de disposer d'une caractérisation précise des nanomatériaux portant sur l'ensemble de ces paramètres. Certains sont toutefois régulièrement documentés :

Surface spécifique

Surface d'une particule ou d'un matériau rapportée à sa masse (exprimée en m^2/g , par exemple). Elle représente l'aire disponible pour adsorber une monocouche de molécules. Une des méthodes employée pour déterminer la surface spécifique est la méthode BET qui consiste en l'adsorption à basse température d'azote ou de krypton à la surface de l'échantillon.

Agrégat

Un agrégat est une particule constituée de particules fortement liées ou fusionnées.

Agglomérat

Un agglomérat est un amas de particules ou d'agrégats faiblement liés dont la surface externe globale correspond à la somme des surfaces de ses constituants individuels.

Taille des particules primaires

Les particules primaires sont les composants élémentaires de l'agrégat et de l'agglomérat, généralement de forme sphérique et dont la taille est comprise entre quelques nanomètres et 100 nm. Il s'agit par exemple de particules formées par nucléation de la phase vapeur avant coagulation.

Pour en savoir plus

ED 6115 Les nanomatériaux. Prévention des risques dans les laboratoires. INRS, 2012

ED 6050 Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. INRS, 2009

Benoît Hervé-Bazin, Les nanoparticules : un enjeu majeur pour la santé au travail ?, EDP Sciences (www.edpsciences.org), coll. « Avis d'experts », 2007

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Seules les propriétés chimiques essentielles pour la sécurité lors du stockage et de la manipulation du produit sont reportées :

- les incompatibilités chimiques traitent des composés susceptibles de réagir violemment avec le produit considéré, ainsi que des produits dangereux qui peuvent se former ; elles indiquent également les associations susceptibles de créer un danger potentiel, comme par exemple :

- association oxydant ou comburant/matières combustibles,
- association oxydant/réducteur,
- association d'une substance susceptible de se polymériser avec un catalyseur,
- association acide/base ;

- l'action corrosive sur certains matériaux, quand elle est connue ;

- la stabilité du produit en présence d'agents tels que air, eau, chaleur, lumière est indiquée, ainsi que les produits de dégradation quand ils sont connus. Par exemple, les éthers, lors de leur stockage, peuvent former des peroxydes explosifs.

Récipients de stockage

Cette rubrique peut indiquer l'une ou l'autre des informations suivantes, quand elles sont disponibles et utiles à l'utilisateur :

- les matériaux utilisés dans l'industrie pour le stockage du produit,
- les matériaux à proscrire,
- les conditions particulières de ce stockage.

VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

La valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) d'un composé chimique représente la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongé n'est raisonnablement prévisible.

Toutefois, l'expérience montre que de nouvelles pathologies continuent d'être découvertes ; c'est pourquoi il convient que les pratiques retenues visent à abaisser les niveaux d'exposition à des valeurs aussi basses que raisonnablement possible : **les valeurs limites doivent être considérées comme des objectifs minimaux.**

Deux types de valeurs ont été retenus :

- des valeurs limites de moyenne d'exposition destinées à protéger les travailleurs des effets à terme, mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. (VLEP 8 heures) ou, anciennement, sur une durée de 8 h/j et 40 h/semaine. Cette valeur peut être dépassée sur de courtes périodes, sous réserve de ne pas dépasser la VLCT, lorsqu'elle existe.

- des valeurs limites d'exposition à court terme (VLCT), destinées à protéger des effets des pics d'exposition. Elles se rapportent à une durée de référence de 15 minutes, sauf indication contraire. Dans certains cas, la VLCT sera une valeur plafond qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée de travail.

Au niveau de l'**Union européenne**, la définition de la notion de valeur limite d'exposition professionnelle (directive 98/24/CE du 7 avril 1998) et l'élaboration par un comité d'experts européens de VLEP (SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits) ont conduit les États membres à adapter leur réglementation nationale.

En France, le ministère chargé du Travail fixe les valeurs limites d'exposition professionnelle.

Depuis 2004, on distingue :

- les valeurs limites réglementaires contraignantes fixées par décret,
- les valeurs limites réglementaires indicatives fixées par arrêté,
- les valeurs limites indicatives introduites par la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 et ses modifications, non publiées au *JO* (ces valeurs non réglementaires seront progressivement remplacées par des valeurs limites réglementaires contraignantes ou indicatives).

Il existe également des valeurs limites recommandées par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Généralement, la fiche indique, quand elle existe, la valeur limite fixée par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) aux États-Unis et/ou par la Commission MAK en Allemagne :

- l'**ACGIH** distingue trois catégories de valeurs limites :
 - TLV-TWA, threshold limit value(s)-time-weighted average, moyennes pondérées sur 8 h/jour, 40 h/semaine ;
 - TLV-STEL, threshold limit value(s)-short-term-exposure limit(s) sur 15 minutes, comparables aux VLCT ;
 - TLC-C, threshold limit value(s) ceiling, valeurs limites plafond ;

- les valeurs de la **Commission MAK** sont établies pour des moyennes d'exposition de 8 h/jour, 40 h/semaine, sauf cas particuliers.

Plus rarement, des VLEP établies par d'autres hygiénistes reconnus peuvent être mentionnées dans les fiches toxicologiques si elles sont les seules informations disponibles.

Les valeurs limites des gaz et vapeurs sont exprimées en mg/m³ ou en ppm (parties par million). Pour les aérosols solides (poussières) ou liquides, elles sont données en mg/m³.

ppm

Partie par million en volume, unité couramment utilisée pour exprimer les concentrations de gaz ou de vapeurs dans l'air (1 ppm = 1 µl/L ou 1 cm³/m³). La correspondance entre les valeurs exprimées en ppm et celles exprimées en mg/m³ est donnée par la formule suivante :

[ppm] = [mg/m³] × V/masse molaire,

V = 24,45 à 25 °C et sous pression normale (101,3 kPa).

V = 24,05 à 20 °C et sous pression normale (101,3 kPa).

Pour en savoir plus

ED 984 Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-mémoire technique. INRS.

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DÉTERMINATION DANS L'AIR

La démarche d'identification des polluants et la détermination de leur concentration dans l'atmosphère des lieux de travail constituent des étapes déterminantes dans l'évaluation du risque et la mise en place de mesures de prévention.

Dans cette rubrique sont indiquées les techniques de prélèvement et d'analyse d'atmosphère que nous jugeons les plus adaptées :

- méthodes Métropol, développées et validées par l'INRS et les laboratoires interrégionaux de chimie des CRAM et CARSAT, disponibles sur le site web de l'INRS,
- méthodes publiées à l'étranger par les instituts nationaux ou organisations dans le domaine de l'hygiène et la sécurité au travail : NIOSH et OSHA (États-Unis), HSE (Royaume Uni), IFA (Allemagne), IRSST (Canada)...
- normes homologuées ou adoptées par la Commission X43C de l'AFNOR « Evaluation de l'exposition aux agents chimiques et biologiques sur le lieu de travail ».

Sont ainsi privilégiées les méthodes constituées d'un prélèvement par adsorption (pour les gaz et vapeurs) ou rétention (pour les matières particulaires) sur un support solide suivi d'une analyse par l'une ou l'autre des techniques physico-chimiques disponibles dans la plupart des laboratoires (chromatographie en phase gazeuse, liquide ou ionique, spectrométrie infra-rouge (IR), ultra-violet (UV) ou spectrométrie de masse, absorption atomique, plasma,...).

En l'absence de méthodes validées publiées, des méthodes extraites de la littérature scientifique ou proposées pour la surveillance de la qualité de l'air et de la pollution environnementale, peuvent être proposées et utilisées en milieu de travail, sous réserve de vérification de leurs performances.

L'utilisation d'analyseurs directs ou de tubes colorimétriques est parfois indiquée. Elle permet une information rapide sur le lieu de travail, mais les résultats quantitatifs doivent alors être confirmés, s'il y a lieu, par l'une des méthodes spécifiques citées.

Pour en savoir plus

<http://www.inrs.fr/metropol>

INCENDIE – EXPLOSION

Cette rubrique résume les informations sur l'inflammabilité du produit qui est définie par certaines de ses caractéristiques physico-chimiques : point d'éclair, température d'auto-inflammation, limites inférieure et supérieure d'explosivité (LIE, LSE) ou d'inflammabilité (LII, LSI), ...

Les dangers des substances comburantes, y compris les peroxydes organiques, qui peuvent s'enflammer ou augmenter le risque d'inflammabilité lorsqu'elles sont en contact avec des matériaux combustibles, sont également mentionnés.

Les produits combustibles sont susceptibles de former avec l'air des mélanges explosifs lorsque leur concentration se situe dans le domaine d'explosivité (entre la LIE et la LSE).

Toutes les poussières combustibles sont capables de provoquer une explosion dès que le diamètre des particules est inférieur à 500 µm.

Le choix des agents extincteurs se fera en fonction du type de feu :

- classe A : feux de matériaux solides ;
- classe B : feux de liquides ou de solides liquéfiables ;
- classe C : feux de gaz ;
- classe D : feux de métaux ;
- classe F : feux d'auxiliaires de cuisson.

■ L'eau : c'est l'agent le plus utilisé, qui a une action directe en étouffant le foyer et indirecte en refroidissant les matériaux en combustion. On peut l'utiliser sous forme pulvérisée mais également en « jet plein » ou en « jet bâton » ; elle convient bien aux feux de classe A et B. On adjoint souvent à l'eau des additifs, afin d'accroître son pouvoir extingueur (par exemple les AFFF ou agents formant un film flottant, pour combattre les feux de classe F).

■ Les poudres : elles agissent par étouffement et/ou par inhibition, ce qui les rend plus efficaces dans les milieux clos. On distingue les poudres BC, efficaces sur les feux de classe B et C ; les poudres ABC, dites polyvalentes, efficaces sur les trois premières classes de feux. Certaines poudres spécifiques agissent sur les feux de classe D.

■ Les gaz inertes : le dioxyde de carbone, l'azote, l'argon... favorisent l'extinction en diminuant la teneur en oxygène de l'atmosphère. Ils agissent donc par étouffement mais également par refroidissement et sont efficaces sur les feux de classe B ou C.

■ Les hydrocarbures halogénés : ils agissent par inhibition contre un début d'incendie, beaucoup plus rapidement que le dioxyde de carbone ; on les utilise contre les feux de classe B et C.

■ Le sable : très utile contre les feux de flaque, il agit par étouffement ; s'il est sec, on peut également l'utiliser sur du métal en combustion.

Pour en savoir plus

ED 990 Incendie et lieu de travail. INRS.

ED 911 Les mélanges explosifs. Gaz et vapeurs. INRS.

ED 944 Les mélanges explosifs. Poussières combustibles. INRS.

ED 6054 Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. INRS.

PATHOLOGIE – TOXICOLOGIE

La toxicologie a pour objet l'étude des effets néfastes des substances pour la santé des organismes vivants, de la relation de ces effets avec l'exposition, du devenir, du mode d'action et de la détection des substances dans l'organisme. Selon la durée de l'exposition, on parle de toxicité aiguë, subaiguë, sub-chronique ou chronique.

Les effets toxiques sont généralement catalogués selon leur site d'action ; si l'effet se produit au site de contact, on parle d'effet local ; si l'effet toxique concerne un site distant du point de pénétration, on parle de toxicité systémique. La plupart des substances produisant une toxicité systémique n'induisent pas le même degré de toxicité dans tous les organes. Si la toxicité majeure est limitée à un ou deux organes, ils sont appelés organes cibles ; dans le cas contraire, on parle de toxicité générale.

Les substances dangereuses pour la santé sont classées et étiquetées conformément aux critères de classification et étiquetage énoncés dans la réglementation (annexe VI de la directive 67/548/CE modifiée = annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié par l'arrêté du 17 décembre 2009, couramment appelée « guide de classification et d'étiquetage ») sur la base des données expérimentales et des observations chez l'homme.

Depuis le 1^{er} décembre 2010, les substances doivent être également classées selon les critères décrits en annexe I du règlement CLP.

Pour en savoir plus

Règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) avec en annexe :

- partie A Méthodes de détermination des propriétés physico-chimiques
 - partie B Méthodes de détermination de la toxicité et des autres effets sur la santé
 - partie C Méthodes de détermination de l'écotoxicité
- Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil (règlement CLP), annexe I : Prescriptions relatives à la classification et à l'étiquetage des substances et mélanges dangereux
 ED 983 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. INRS, 2006.
 ED 976 Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. INRS, 2012.

TOXICOCINÉTIQUE – MÉTABOLISME

Cette rubrique résume l'ensemble des données de la toxicocinétique et du métabolisme (ou biotransformation) déterminées **chez l'animal**. Les données **chez l'homme**, plus rarement disponibles, sont également présentées.

La toxicocinétique et le métabolisme ont pour objet l'étude du devenir des substances dans l'organisme selon quatre phases : l'absorption, la distribution dans l'organisme, la transformation et l'excrétion (fig. 1).

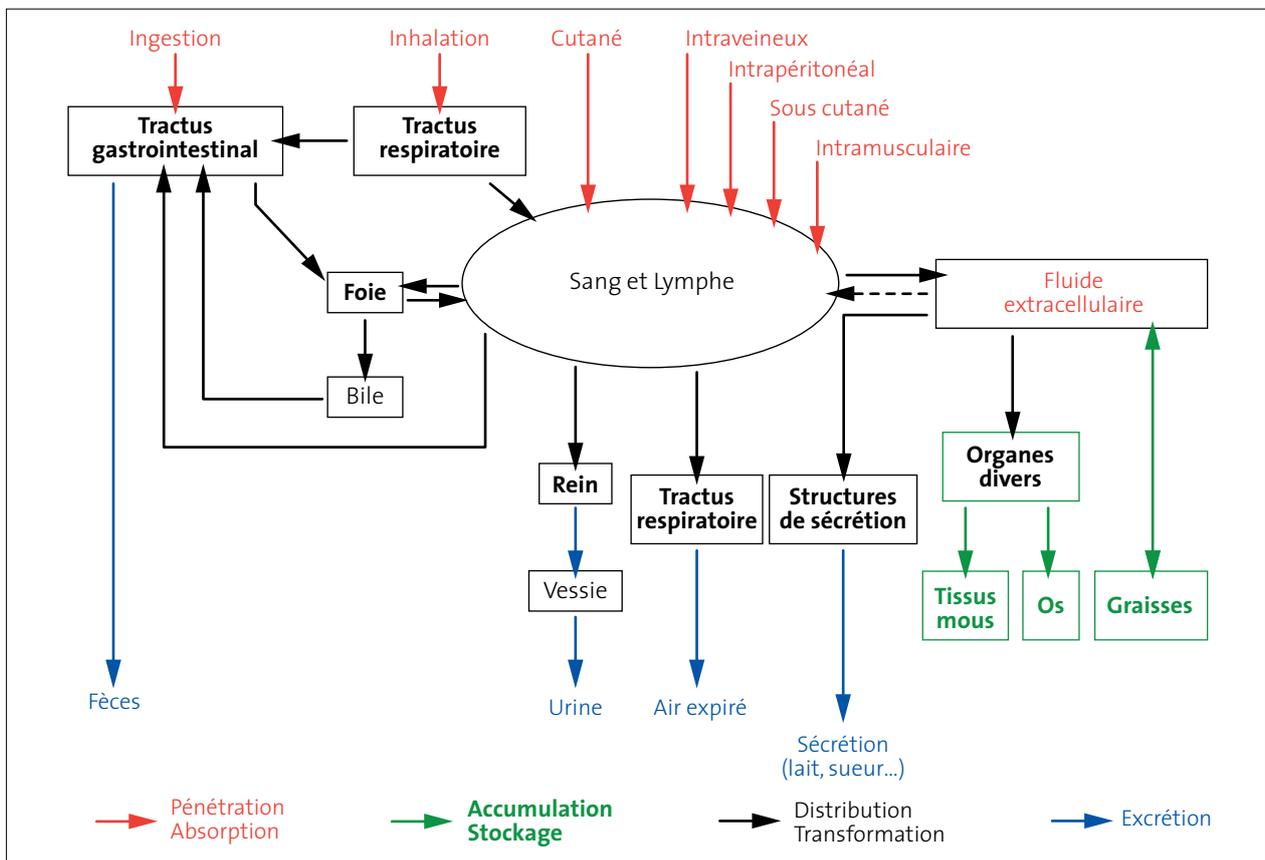


Fig. 1. Métabolisme des substances chimiques dans l'organisme.

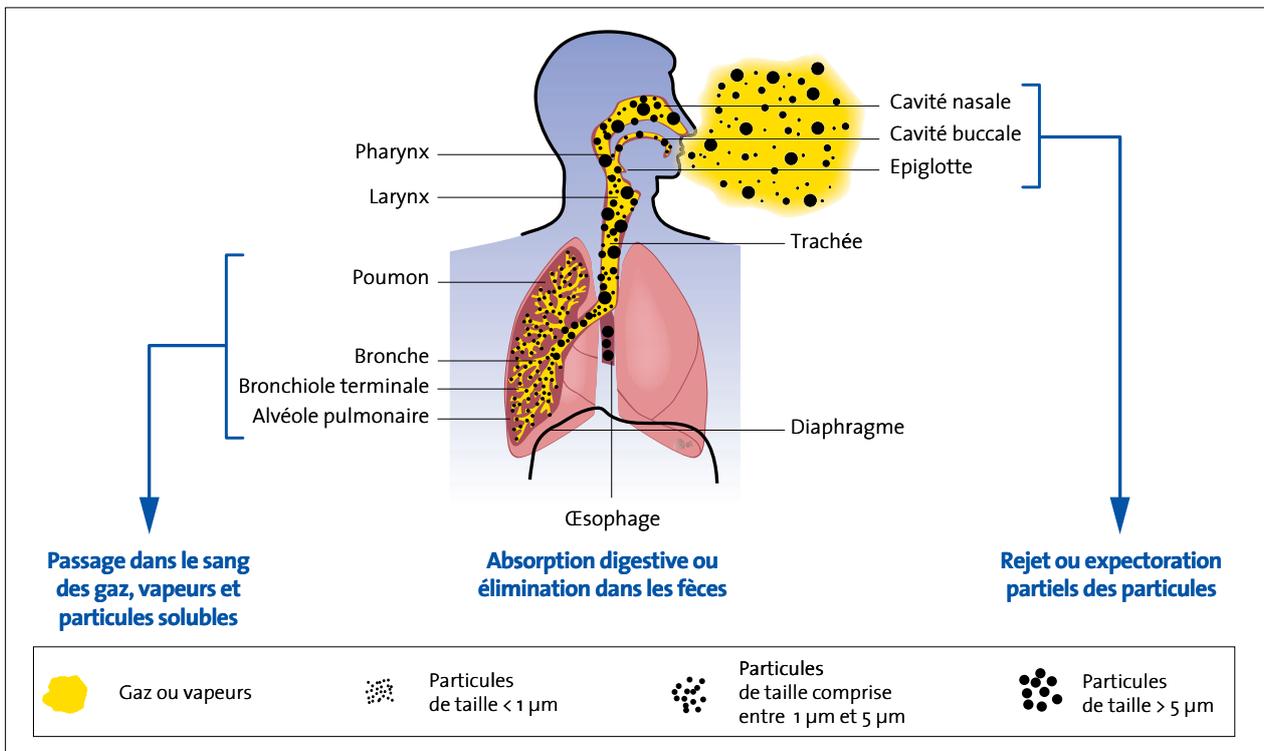


Fig. 2. Pénétration, absorption, dépôt et distribution des substances inhalées.

L'absorption, la distribution et la transformation d'une substance chimique permettent de prévoir ou de comprendre son mode d'action toxique.

Absorption

Il s'agit du processus par lequel une substance passe dans l'organisme à partir de la zone de pénétration vers les organes ou les tissus. Son importance varie selon le produit chimique et la voie d'exposition.

Les principaux sites d'absorption sont indiqués ci-après.

Le tractus gastro-intestinal

En milieu professionnel, l'absorption par le tractus gastro-intestinal ne doit pas être négligée: accident, ingestion suite au non-respect de règles d'hygiène (mains souillées) ou ingestion par déglutition de substances préalablement inhalées.

Les substances étrangères qui traversent la muqueuse gastro-intestinale pénètrent dans le flux sanguin. La quantité absorbée dépend du site d'entrée:

- bouche et oesophage: les substances sont peu absorbées, étant donné leur temps de séjour très court dans ces régions;
- estomac: absorption des acides organiques faibles, les bases sont peu absorbées. L'acidité stomacale peut modifier chimiquement certaines substances, la nourriture ingérée en même temps influence l'absorption et la toxicité;
- intestin: site d'absorption le plus important, plus particulièrement dans l'intestin grêle. La flore intestinale et les enzymes présents peuvent transformer les substances ingérées et modifier leur toxicité;
- colon et rectum: l'absorption est très faible.

Le tractus respiratoire

En milieu professionnel, l'inhalation est la principale voie d'exposition.

L'absorption d'une substance inhalée a lieu tout au long de ce tractus; elle est fonction de la ventilation (fréquence

respiratoire, que peuvent modifier des facteurs tels qu'un effort important, une bronchoconstriction d'origine allergique ou psychique...), la solubilité de la substance et la taille des particules dans le cas d'un aérosol (fig. 2).

Il existe des modèles théoriques permettant de connaître la probabilité de dépôt des particules inhalées* en fonction de leur taille. Dans le cas des nanomatériaux**, les particules de taille comprise entre 10 et 100 nm se déposent majoritairement dans les alvéoles pulmonaires, dans une proportion nettement supérieure à celle des particules micrométriques; les particules plus petites (< 10 nm), quant à elles se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures et, dans une moindre mesure, dans la région trachéo-bronchique (fig.3).

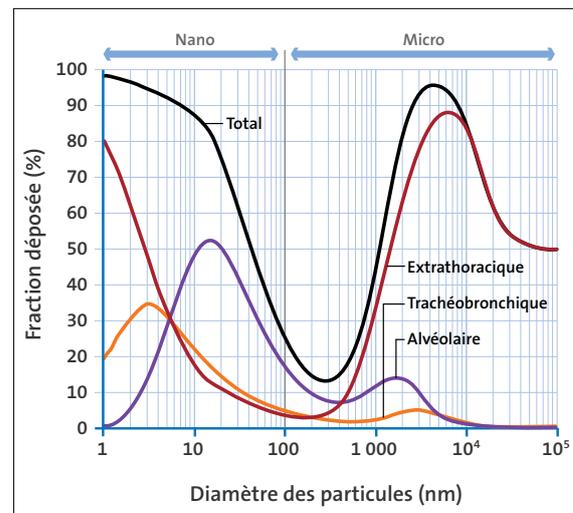


Fig. 3. Dépôt total et régional chez l'homme, en fonction du diamètre des particules inhalées

*Particules de taille comprise entre 1 nm et 100 µm

**D'après la définition au niveau de l'Union européenne (voir chapitre « Nanomatériaux » page 6)

La peau

En milieu professionnel, la voie cutanée peut être une voie d'exposition importante.

Les substances peuvent pénétrer à travers l'épiderme (couche externe de la peau) par simple diffusion ; les composés polaires (hydrosolubles ou solubles dans l'eau) passent à travers la couche kératinisée hydratée, les composés non polaires (liposolubles ou solubles dans les graisses) se dissolvent et diffusent à travers les matériaux lipidiques entre les filaments de kératine. L'hydratation de la peau, l'altération de l'épiderme, la température ou la présence de solvant augmentent la pénétration des composés.

Il existe des différences d'absorption cutanée selon la zone corporelle (la couche la plus externe de l'épiderme présente des différences significatives de structure et de perméabilité d'une région du corps à l'autre) et selon les espèces (le singe, le porc et le cobaye sont souvent similaires à l'homme, le rat et le lapin ont une peau plus perméable, alors que la peau du chat l'est généralement moins).

Un faible pourcentage peut aussi être absorbé par les glandes sudoripares ou sébacées et les follicules capillaires.

Les autres voies

D'autres voies de pénétration peuvent être utilisées pour l'étude du métabolisme, les injections parentérales : intraveineuses (iv) ou intra-artérielles (absorption rapide), intramusculaires, intrapéritonéales (ip) ou intrapleurales (absorption lente).

Distribution

Les substances absorbées sont distribuées dans l'organisme selon des modèles à 1, 2 ou plusieurs compartiments (sang, organe...). La cinétique de distribution est une relation mathématique représentant la vitesse de distribution de la substance dans l'organisme. La **demi-vie biologique** est le temps nécessaire à la réduction de 50 % de la substance par dégradation ou élimination.

Le modèle à un compartiment est appliqué à une substance qui est introduite, distribuée instantanément dans tout l'organisme et éliminée en quantités proportionnelles à la charge corporelle. C'est une cinétique du premier ordre : la concentration sanguine est proportionnelle au temps.

La plupart des substances chimiques qui sont absorbées dans l'organisme suivent une cinétique qui comporte au moins 2 compartiments : le produit pénètre et se distribue dans le premier (en général le sang) puis passe dans un autre, d'où il est éliminé pour repasser éventuellement dans un troisième. La concentration dans le premier compartiment diminue avec le temps ; dans les autres, elle augmente, atteint un maximum puis diminue. Les organes les plus vascularisés (foie, rein, cœur, cerveau) reçoivent le plus de substance ; les os et le tissu adipeux, peu vascularisés, servent de stockage. La liaison avec les protéines plasmatiques est une autre forme de stockage.

Métabolisme

Il s'agit du processus, généralement enzymatique, par lequel une substance chimique est transformée en une autre (métabolite) à l'intérieur de l'organisme.

Si la majorité des transformations métaboliques donne nais-

sance à des composés plus polaires, plus aisément excrétables par les voies urinaire et biliaire, donc moins toxiques (détoxication), il arrive qu'un des produits de la biotransformation soit plus réactif et mieux à même de se fixer sur des molécules-cibles, donc plus toxique (bioactivation).

Les réactions de biotransformation sont classées en réactions de phase I ou de phase II : les réactions de la phase I modifient le composé en lui ajoutant une structure fonctionnelle (oxydation, réduction, hydrolyse, acétylation...), les réactions de la phase II le conjuguent avec une autre substance (sulfates, acide glucuronique, glutathion, acides aminés). Il arrive qu'une substance passe directement à la phase II.

Les enzymes de biotransformation sont largement réparties dans le corps ; cependant le foie, par sa forte concentration en enzymes, est l'organe de transformation le plus important ; les reins et les poumons représentent 10 à 30 % de la capacité hépatique. Une faible capacité existe dans la peau, les intestins, les testicules et le placenta.

L'efficacité relative de la biotransformation dépend de l'espèce, de l'âge, du sexe, de la variation génétique, de la nutrition, des maladies et de l'exposition à d'autres produits chimiques, qui peuvent inhiber ou induire les enzymes. La dose peut aussi affecter la nature de la transformation ; à faible dose, une substance pourra être transformée par une voie saturable, différente de celle empruntée à forte dose. Ceci contribue à l'existence d'un seuil de toxicité.

Élimination

Le mode d'élimination d'un composé hors de l'organisme joue un rôle essentiel dans sa toxicité ; quand une substance toxique ou ses métabolites sont rapidement excrétés, ils ne se concentrent pas et n'endommagent pas certaines cellules essentielles. Pour quitter l'organisme, le produit chimique doit traverser une membrane cellulaire, et, de ce fait, les propriétés chimiques et physiques qui gouvernent l'absorption s'appliquent à l'excrétion. Plusieurs moyens d'excrétion existent dont les plus importants sont l'urine, les fèces et l'air expiré (fig. 4 page suivante).

L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (essentiellement le poids moléculaire), sa fixation éventuelle aux protéines plasmatiques et sa polarité.

Les substances ionisées excrétées par les reins restent dans l'urine ; les substances liposolubles peuvent être réabsorbées et retourner dans la circulation sanguine. La réabsorption rénale ou intestinale augmente la demi-vie biologique des substances et potentialise leur toxicité.

Bien que ce soit une voie mineure, quelques substances peuvent être excrétées directement dans le tractus intestinal et éliminées par les fèces ; c'est un processus lent.

Les poumons représentent une voie importante d'excrétion des substances, ou de leurs métabolites, s'ils sont présents dans le sang sous forme gazeuse. Les gaz sanguins sont excrétés par diffusion passive à partir du sang vers les alvéoles, les gaz les moins solubles étant mieux éliminés. Les liquides volatils, dissous dans le sang, sont excrétés par l'air expiré à un taux qui est fonction de leur tension de vapeur.

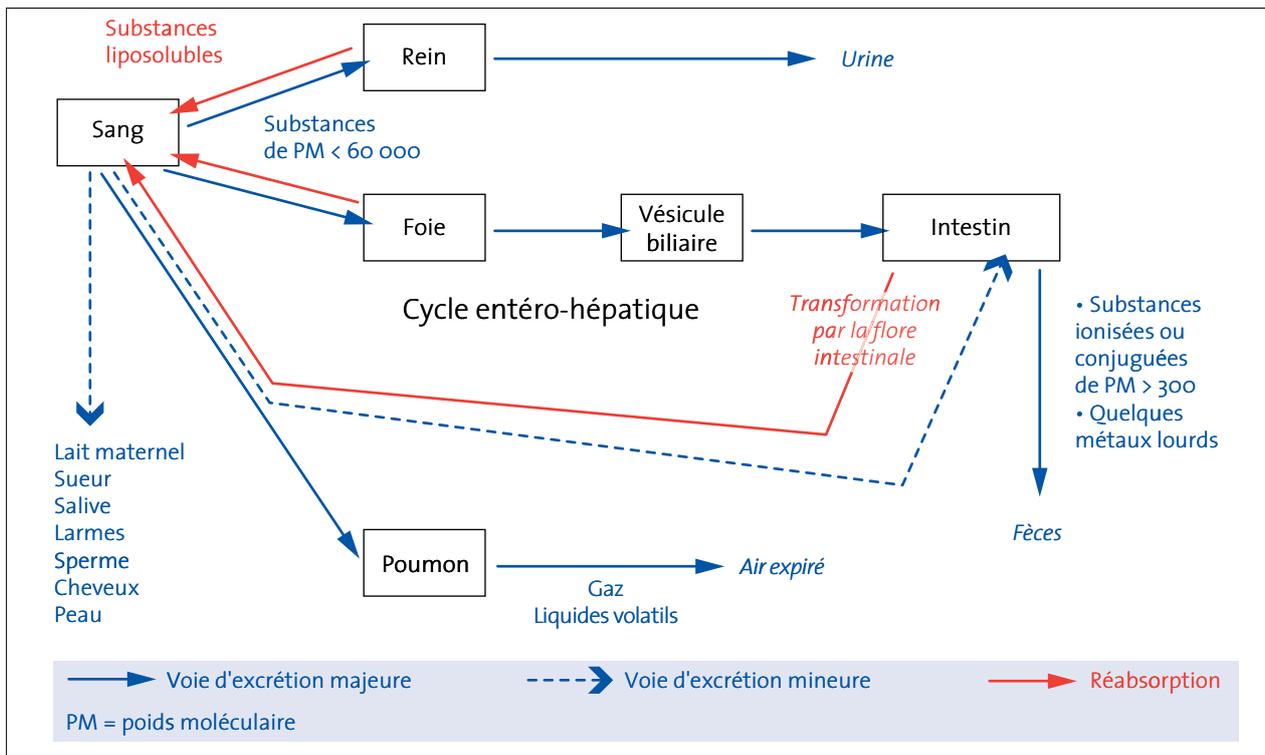


Fig. 4. Élimination des substances.

Surveillance biologique de l'exposition

Est indiquée ici la possibilité d'évaluer l'exposition d'un travailleur à une substance chimique par une méthode d'analyse biologique.

S'il existe des valeurs-guides (VGF) ou des valeurs limites biologiques (VLB) en France et/ou des indices biologiques d'exposition proposés, par exemple, par les hygiénistes américains (BEI de l'ACGIH), ces données sont introduites dans le chapitre *Recommandations, § II - Au point de vue médical*.

Pour en savoir plus

<http://www.inrs.fr/biotox>

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

La toxicologie expérimentale étudie les troubles provoqués chez l'animal par une substance. L'extrapolation directe à l'homme des résultats obtenus chez l'animal (*in*

vivo) et ceux obtenus *in vitro* ne peut se pratiquer que dans certaines limites; il faut en tenir compte lors de l'évaluation et de l'interprétation des essais de toxicité.

Toxicité aiguë

Toxicité systémique

Les tests de toxicité aiguë mesurent les effets néfastes qui apparaissent dans un temps court (1 à 14 jours) après administration d'une substance, à dose unique, ou fractionnée sur une période maximale de 24 h. Les espèces les plus fréquemment utilisées sont le rat (voie orale ou inhalation), le lapin (voie cutanée), la souris et quelquefois le chien. Les principaux effets recherchés sont la létalité (ou mortalité), la baisse de la consommation de nourriture et/ou de boisson, les variations de poids du corps ou des organes, les signes cliniques et les modifications pathologiques visibles à l'œil nu.

La relation dose-réponse met en corrélation la dose d'ex-

SGH Catégorie	1	2	3	4
DL50 orale (mg/kg) Directive 67/548/CEE	≤ 5 T +; R 28	5-25 T; R 25	25-50 T; R 25	50-200 200-300 300-2000 Xn; R 22
DL50 cutanée (mg/kg) Directive 67/548/CEE	≤ 50 T +; R 27	50-200 T; R 24	200-400 400-1000	1000-2000 Xn; R 21
CL50 gaz (ppm) Directive 67/548/CEE	≤ 100 T +; R 26	100-500 T; R 23	500-2500 Xn; R 20	2500-5000 5000-20000 -
CL50 vapeurs (mg/L) Directive 67/548/CEE	≤ 0,5 T +; R 26	0,5-2 T; R 23	2-10 Xn; R 20	10-20
CL50 aérosols, particules (mg/L) Directive 67/548/CEE	≤ 0,05 T +; R 26	0,05-0,25 T; R 23	0,25-0,5 T; R 23	0,5-1 1-5 Xn; R 20

Tableau 2. Toxicité aiguë, exemple de comparaison des critères de classification entre le règlement CLP et la directive 67/548/CEE.

position et les modifications cliniques ou biologiques induites; généralement, la sévérité de la réponse augmente avec la dose.

Cette relation établit le fait que le produit chimique a bien induit les effets observés, mesure la plus faible dose efficace (effet-seuil) et détermine la vitesse d'apparition de l'effet.

Le seuil de toxicité apparaît quand l'organisme ne peut plus réparer la lésion ou détoxifier la substance. La courbe dose-réponse est utilisée pour estimer certaines doses (ou concentrations) létales comme la DL50 (dose létale pour 50 % des animaux exposés par voie orale ou cutanée) et la CL50 (concentration létale pour 50 % des animaux exposés par inhalation).

On trouvera dans le tableau 2, à titre d'exemple, une comparaison des critères de classification des substances dangereuses sur la base de leur toxicité aiguë selon le règlement CLP et selon le précédent système de l'Union européenne (directive 67/548/CEE).

Irritation cutanée

Les tests d'irritation cutanée mesurent le résultat d'un contact direct, bref et non répétitif, de la substance avec la peau; les effets s'échelonnent d'une légère rougeur (érythème) à des modifications sévères: œdème (accumulation d'une quantité excessive de liquide extracellulaire dans les cellules, les tissus ou les cavités séreuses), escarre ou nécrose (dégénérescence qui aboutit à la mort d'une cellule ou d'un tissu), hyperplasie, effet corrosif (destruction tissulaire irréversible sur toute la profondeur de la peau).

Ils sont généralement effectués sur le lapin, plus sensible que l'homme pour l'irritation cutanée. Il existe des tests *in vitro* qui permettent de prédire les effets corrosifs.

Selon la gravité et la durée des effets observés, les substances peuvent être classées et étiquetées comme corrosives (H314 selon le règlement CLP; R 35 ou R 34 selon la directive 67/548/CEE) ou irritantes (H315 selon le règlement CLP; R 38 selon la directive 67/548/CEE).

Les tests par exposition cutanée répétée peuvent mettre en évidence des effets tels que dessèchement, desquamation ou gerçures de la peau liés aux propriétés dégraissantes des substances (EUH066 selon le règlement CLP; R 66 selon la directive 67/548/CEE).

Irritation oculaire

Les tests d'irritation oculaire mesurent le résultat d'un contact direct de la substance avec l'œil; la conjonctive et la cornée sont les premières touchées; l'érosion cornéenne pouvant aller jusqu'à l'opacification. Des effets inflammatoires de l'iris sont quelquefois observés.

Les tests sont effectués sur la surface antérieure de l'œil du lapin. Selon la gravité des effets observés, les substances pourront être classées et étiquetées comme irritantes (H318 selon le règlement CLP; R 36 selon la directive 67/548/CEE) ou sévèrement irritantes (H319 selon le règlement CLP; R 41 selon la directive 67/548/CEE).

Irritation respiratoire

L'irritation respiratoire résulte d'une action de la substance sur les voies respiratoires. Il n'existe pas de test spécifique pour mesurer cette action. Toutefois, elle peut être confirmée par des données histopathologiques, lors d'es-

sais appropriés de toxicité générale par inhalation après exposition unique ou répétée.

L'irritation respiratoire peut se traduire par une modification de la fréquence respiratoire mesurée grâce au test d'Alarie sur la souris (détermination de la RD50 correspondant à la dose qui induit une baisse de 50 % de la fréquence respiratoire).

L'observation chez l'animal d'une grave irritation des voies aériennes supérieures fournit des indications pour la classification et l'étiquetage des substances comme irritantes (H335 selon le règlement CLP; R 37 selon la directive 67/548/CEE) qui se fondent toutefois plus souvent sur l'expérience chez l'homme.

Sensibilisation cutanée

Certaines réactions cutanées à une substance sont dues, non pas à un effet local d'irritation, mais à une réaction générale immunologique seulement chez certains sujets et qui se traduit par une augmentation de la sensibilité de l'organisme lors d'un nouveau contact. Il existe deux types de réactions de sensibilisation, chacune évoluant en deux étapes: la première d'« induction » (premiers contacts avec la substance), la seconde de « déclenchement » (lorsque l'organisme est sensibilisé). La première étape peut avoir une durée très variable selon les sujets et les substances. Les manifestations observées sont:

- soit une allergie immédiate, qui fait intervenir une réaction par des immunoglobulines (IgE) dont les effets apparaissent assez précocement après le contact, quelques minutes (urticaire);
- soit une allergie retardée, qui fait intervenir une réaction immunologique cellulaire, dont les effets apparaissent le plus souvent au moins 24 heures après l'exposition (eczéma).

Les essais toxicologiques actuellement disponibles détectent principalement des substances induisant des allergies retardées.

Il n'existe pas de méthode d'essai unique qui permette d'identifier toutes les substances ayant un potentiel sensibilisant.

De nombreux tests, basés sur la réponse au déclenchement, dont les plus utilisés sont le test de maximalisation de Magnusson et Kligman et le test de Buehler, ont été mis au point et validés sur le cobaye.

Après une première exposition (période d'induction), les animaux sont soumis, environ deux semaines après la dernière exposition d'induction, à une exposition de déclenchement, en vue d'établir par un examen de la réaction cutanée si un état d'hypersensibilité a été induit.

Il existe également un test sur la souris, LLNA (Local Lymph Node Assay: essai du ganglion lymphatique local) basé sur les événements immunologiques provoqués par l'allergène pendant la phase d'induction, entre autres, la prolifération induite des lymphocytes locaux.

Selon la directive 67/548/CEE, les substances sont classées comme sensibilisantes (R 43) si elles provoquent soit une réponse positive chez au moins 30 % des animaux dans le test de maximalisation ou 15 % dans le test de Buehler soit si elles induisent au moins un triplement de la prolifération des lymphocytes dans le LLNA.

D'après le règlement CLP, les substances sont classées sensibilisantes pour la peau (H317) s'il existe des données

montrant qu'elles peuvent induire une sensibilisation par contact cutané chez un nombre élevé d'êtres humains ou si des essais appropriés sur les animaux ont donné des résultats positifs (même critères que ceux de la directive).

Sensibilisation respiratoire

Il n'existe pas de test expérimental utilisé de manière conventionnelle pour mesurer le potentiel sensibilisant par inhalation d'une substance chimique. Toutefois les données suivantes peuvent donner des indications :

- mesures des IgE (par exemple chez la souris) ;
- réactions pulmonaires spécifiques chez le cobaye.

La classification et l'étiquetage des substances sensibilisantes par inhalation (H334 selon le règlement CLP ; R 42 selon la directive 67/548/CEE) sont en principe fondés sur l'expérience chez l'homme.

Toxicité subaiguë, subchronique, chronique

La **toxicité subaiguë/subchronique** résulte d'une exposition répétée ou prolongée des animaux d'expérience pendant plusieurs semaines (en général 28 jours) jusqu'à 3 mois (90 jours), ce qui correspond à une période brève au regard de leur espérance de vie. Le rat est l'espèce utilisée de préférence.

Les effets observés peuvent inclure :

- des altérations légères :
 - modification du gain de poids corporel, de la consommation de nourriture ou d'eau, des paramètres de la biochimie clinique, de l'hématologie ou du poids des organes sans preuve de dysfonctionnement organique ;
 - des réactions adaptatives (augmentation du poids du foie par exemple) ;
- des lésions graves :
 - létalité liée à la substance ;
 - modifications fonctionnelles majeures du système nerveux ou d'un autre organe ;
 - modification importante des paramètres de la biochimie clinique ou de l'hématologie ;
 - modifications morphologiques graves, observées au microscope après autopsie, dans des organes vitaux ayant une capacité régénératrice (foie, rein...) ; ou mortalité cellulaire importante dans des organes vitaux incapables de se régénérer (cœur, nerf...) ou dans les populations de cellules souches (moelle osseuse...).

Lorsqu'on a démontré un mécanisme de toxicité spécifique de l'espèce animale (par exemple, par des voies métaboliques spécifiques), les effets correspondants ne sont pas pris en compte dans l'évaluation des propriétés dangereuses de la substance.

La **toxicité chronique** résulte d'une exposition répétée, pendant plusieurs mois ou années représentant une grande partie de la vie des animaux. Les études de toxicité chronique permettent de mettre en évidence des lésions cumulatives d'un organe spécifique (système cardio-vasculaire, foie, système immunitaire, reins, système nerveux, système respiratoire). Ces lésions apparaissent après un temps de latence, se développent lentement, sont de longue durée et souvent irréversibles.

Une étude de toxicité par dose répétée permet normalement de déterminer une dose sans effet toxique (NOAEL : No Observed Adverse Effect Level) et la plus faible dose avec effet toxique (LOAEL : Lowest Observed Adverse

Effect Level), tous les effets dangereux qui pourraient être observés à la fois chez l'homme et chez l'animal étant pris en compte, quelle que soit leur gravité. Il est en général admis que la NOAEL décroît lorsque la durée d'exposition augmente. Lorsque plusieurs NOAELs sont disponibles pour le même effet, c'est la valeur la plus basse qui est utilisée pour l'évaluation des risques.

Pour la classification et l'étiquetage, seules les lésions graves (en particulier les modifications irréversibles) qui se manifestent à des doses préoccupantes sont prises en considération. Selon le niveau des doses auquel apparaissent ces lésions, les substances sont classées toxiques ou nocives en précisant éventuellement l'organe cible (R 48 avec indication de la voie d'administration selon la directive 67/548/CEE ou toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition répétée (STOT RE cat 1 H372 ou cat 2 H 373) selon le règlement CLP).

Effets génotoxiques

Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui peut aboutir à une modification des caractéristiques phénotypiques de l'organisme. Le matériel génétique est le support de l'hérédité constitué par les gènes (portions de l'ADN). Le génotype d'un organisme correspond à l'ensemble des gènes contenus dans les cellules d'un individu et qui déterminent les caractères apparents de cet individu. Le phénotype d'un individu (aspect extérieur) est conditionné par son génotype.

Les altérations peuvent impliquer un gène unique (mutation génique), un ensemble de gènes ou un chromosome entier (élément du noyau cellulaire portant les gènes). Les effets concernant des gènes peuvent être des mutations ponctuelles ou de profondes modifications au sein du gène. Les effets sur des chromosomes entiers peuvent entraîner des modifications structurelles ou numériques.

Une substance génotoxique augmente l'apparition de mutations. Il existe deux sortes de lésions induites :

- les mutations germinales qui endommagent l'ADN du spermatozoïde ou de l'ovule. Ces mutations sont transmises aux générations futures et peuvent être létales pour l'embryon ou le fœtus ; elles sont mises en évidence sur les cellules germinales par des tests réalisés *in vivo* (létalité dominante, mutation d'un locus spécifique, translocation héréditaire, anomalies chromosomiques, échanges de chromatides soeurs, synthèse non programmée de l'ADN, ou liaison covalente à l'ADN) ;
- les mutations somatiques, qui lèsent l'ADN de toutes les autres cellules, ne sont pas héréditaires ; elles entraînent la mortalité cellulaire, la transmission de la mutation aux cellules du même tissu ou même la cancérogenèse. Les tests sont nombreux : *in vitro* sur bactéries (test d'Ames) ou cellules en culture (mutagenèse ou cytogénétique) et *in vivo* sur la moelle osseuse (micronoyau, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides soeurs), tests d'effet sur l'ADN (synthèse non programmée, liaison covalente, défauts), le sang périphérique (micronoyau, aberrations chromosomiques) ou essai de taches colorées sur le pelage de souris (spot-test).

Certains essais *in vitro* permettent de tester les effets des métabolites des substances. Pour cela, le produit à étudier est mélangé avant application avec un système d'activation métabolique à base d'enzymes responsables de la métabolisation des xénobiotiques.

Les tests *in vitro* sont effectués au début du processus d'évaluation et doivent normalement être complétés par des tests *in vivo*.

Les résultats positifs dans les essais de génotoxicité sont généralement considérés comme une alerte pour une éventuelle activité cancérigène ou des effets sur la reproduction.

Les résultats des tests *in vivo* sont pris en compte de façon prioritaire pour la classification des substances comme mutagènes; les différences entre le règlement CLP et la directive 67/548/CEE modifiée sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Effets cancérigènes

La cancérogenèse est un processus complexe multi-étapes de croissance et de différenciation anormales, qui peut conduire au développement d'un cancer. Il existe deux étapes essentielles : l'initiation, dans laquelle la cellule normale subit des modifications irréversibles et la promotion, pendant laquelle les cellules initiées sont stimulées dans leur progression vers le cancer. Une substance chimique peut être initiatrice (action directe sur l'ADN) ou promotrice (sans action directe sur l'ADN) ou les deux à la fois. Le résultat est une croissance tumorale (ou néoplasme), bénigne ou maligne.

Les néoplasmes malins peuvent former des métastases (foyer de cellules cancéreuses en rapport avec un cancer préexistant mais développé à distance de ce dernier et sans continuité avec lui); ils portent le nom du tissu atteint suivi de « sarcome » (fibrosarcome, ostéosarcome, liposarcome...) ou précédé de « carcinome » (carcinome épidermoïde, carcinome hépatocellulaire, adénocarcinome gastrique...). Les néoplasmes bénins n'ont jamais de métastases; ils sont appelés par le nom du tissu atteint suivi de « ome » (fibrome, lipome, adénome...).

L'étude du métabolisme de la substance peut montrer la formation d'un métabolite réactif; capable d'interagir avec l'ADN. Cet effet est mis en évidence par une mesure des adduits formés (substance ou partie de substance liée de façon covalente aux macromolécules biologiques).

Une substance est cancérigène lorsqu'elle provoque une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes ou une diminution du délai d'apparition des tumeurs. L'évaluation de ces effets repose essentiellement sur les résultats d'études à long terme chez l'animal et il est préférable de disposer de résultats sur deux espèces différentes. Les espèces préférées pour les tests de cancérogenèse sont le rat et la souris; l'étude doit en général couvrir la majeure partie de la durée de vie normale des animaux d'expérience, soit 24 mois environ. Les résultats sont évalués au moyen d'une méthode statistique appropriée.

Des informations secondaires peuvent intervenir dans l'évaluation du potentiel cancérigène, telles que des données sur la génotoxicité, des études métaboliques ou biochimiques, l'induction de tumeurs bénignes, les relations structurelles avec d'autres substances cancérigènes connues.

Certains arguments réduisent le caractère significatif des tumeurs induites expérimentalement, tels que :

- des effets cancérigènes uniquement à très fortes doses;
- l'apparition de tumeurs, surtout à fortes doses, uniquement dans des organes particuliers de certaines espèces connues pour leur propension à la formation d'un nombre important de tumeurs spontanées;
- l'apparition de tumeurs sur certains organes qui n'existent pas chez l'homme;
- l'apparition de tumeurs, uniquement au site d'application, dans des systèmes de test très sensibles (par exemple après injection ip ou sc [sous-cutanée]) si la cible n'est pas pertinente pour l'homme;

	Cat 1A ; H340	Cat 1B ; H340	Cat 2 ; H341
CLP	Résultats positifs mettant en évidence des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains (études épidémiologiques).	Résultats positifs : – essais <i>in vivo</i> de mutagénicité héréditaire sur les cellules germinales de mammifères, – essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères, – essais de génotoxicité sur des cellules germinales, ou essais montrant que la substance a des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines sans que la transmission de ces mutations à la descendance n'ait été établie.	Résultats positifs : – essai <i>in vivo</i> de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères; – autres essais <i>in vivo</i> de génotoxicité sur des cellules somatiques; – essais de mutagénicité <i>in vitro</i> ; – analogie de relation structure-activité avec des agents mutagènes connus des cellules germinales.
	Muta. Cat 1 ; R46	Muta. Cat 2 ; R46	Muta. Cat 3 ; R68
Directive 67/548/CEE	Mise en évidence de mutations chez l'homme (études épidémiologiques).	Résultats positifs : – essais de mutagénicité <i>in vivo</i> , – interactions cellulaires dans les cellules germinales de mammifères <i>in vivo</i> , – effets mutagènes dans les cellules somatiques de mammifères.	Résultats positifs : – essais <i>in vivo</i> de mutagénicité sur cellules somatiques, – interaction cellulaire dans les cellules somatiques de mammifères <i>in vivo</i> – essai de mutagénicité <i>in vitro</i> .

Tableau 3. Effets génotoxiques, comparaison des critères de classification entre le règlement CLP et la directive 67/548/CEE.

- l'existence d'un mécanisme secondaire d'action n'apparaissant qu'à partir d'un certain seuil (par exemple, les effets hormonaux sur des organes cibles ou sur des mécanismes de régulation physiologique, la stimulation chronique de la prolifération des cellules);
- l'existence d'un mécanisme spécifique de l'espèce pour la formation de tumeurs (par exemple, par des voies métaboliques spécifiques).

Selon la directive 67/548/CEE (annexe VI), la classification réglementaire des substances cancérigènes à partir des données animales reposait sur le niveau de preuve fourni par les études :

- les substances cancérigènes de catégorie 2 (R 45 ou R 49) sont celles pour lesquelles on dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme puisse provoquer un cancer ; elles doivent être assimilées à des substances que l'on sait être cancérigènes chez l'homme ;
- les substances cancérigènes de catégorie 3 (R 40) sont préoccupantes en raison d'effets cancérigènes possibles, mais les informations disponibles n'apportent pas de preuves suffisantes. Elles peuvent être divisées en deux sous-catégories :
 - les substances suffisamment étudiées, mais pour lesquelles il n'existe pas d'effets tumorigènes suffisants pour entraîner le classement dans la catégorie 2. Par ailleurs, des études complémentaires ne seraient pas susceptibles d'apporter d'autres informations pertinentes pour la classification ;
 - les substances insuffisamment étudiées.

Les nouvelles classes définies par le règlement CLP (cancérigènes 1A, 1B et 2) ainsi que leurs critères et leur correspondance avec la directive 67/548/CEE sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Il existe d'autres systèmes de classification non réglementaires, tels que celui du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer, Lyon). D'une manière générale, le classement d'un composé chimique est une affaire de jugement scientifique, qui s'appuie sur le caractère plus ou moins probant des éléments d'approbation tirés d'études sur l'animal, des données chez l'homme (cf. section suivante) et d'autres informations pertinentes.

Pour en savoir plus

ED 976 Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. INRS.
<http://www.iarc.fr> et <http://monographs.iarc.fr>

Effets sur la reproduction

La toxicité pour la reproduction comprend l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez le mâle ou la femelle et l'induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance. Elle peut être subdivisée en deux rubriques principales :

Effets sur la fertilité

Cette catégorie comprend les effets néfastes sur la libido, le comportement sexuel, les différents aspects de la sper-

	Cat 1A ; H350	Cat 1B ; H350	Cat 2 ; H351
CLP	Résultats d'études chez l'homme faisant apparaître un lien de causalité entre l'exposition humaine à une substance et l'apparition du cancer.	Résultats d'études chez l'animal suffisamment probants pour démontrer le pouvoir cancérigène sur les animaux.	– Résultats d'études humaines et/ou animales insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B. – Tient compte de la force probante des données et d'autres considérations.
	Carc. Cat 1 ; R45 ou R49	Carc. Cat 2 ; R45 ou R49	Carc. Cat 3 ; R40
Directive 67/548/CEE	Données épidémiologiques chez l'homme.	– Résultats positifs pour 2 espèces animales. – Résultats positifs indiscutables pour 1 espèce, étayés par des données sur la génotoxicité, des études métaboliques ou biochimiques, l'induction de tumeurs bénignes, les relations structurelles avec d'autres substances cancérigènes connues ou des données tirées d'études épidémiologiques suggérant une association.	Résultats positifs montrant : – des effets cancérigènes uniquement à très forte dose excédant la « dose maximale tolérée » ; – l'apparition de tumeurs, surtout à fortes doses, uniquement dans les organes particuliers de certaines espèces connues pour leur prédisposition à la formation d'un nombre important de tumeurs spontanées ; – l'apparition de tumeurs uniquement au site d'application ; – l'absence de génotoxicité lors d'essais à court terme <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> ; – l'existence d'un mécanisme secondaire d'action n'apparaissant qu'à partir d'un certain seuil ; – l'existence d'un mécanisme spécifique de l'espèce pour la formation de tumeurs non applicable à l'homme.

Tableau 4. Effets cancérigènes, comparaison des critères de classification entre système le règlement CLP et la directive 67/548/CEE.

matogenèse ou de l'ovogenèse ou sur l'activité hormonale ou la réponse physiologique qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation elle-même ou le développement de l'ovule fécondée jusqu'à et y compris l'implantation.

Toxicité pour le développement

Elle est considérée dans son sens le plus large, y compris tout effet perturbant le développement normal, aussi bien avant qu'après la naissance. Cela comprend les effets toxiques sur l'embryon (embryotoxicité) et le fœtus (foetotoxicité) tels que l'avortement, la mort, la réduction du poids corporel, le retard de croissance et de développement, la toxicité pour les organes, les anomalies structurales (effets tératogènes), les anomalies fonctionnelles, les anomalies péri- ou post-natales, ainsi que l'altération du développement mental ou physique après la naissance, jusqu'au et y compris le développement pubertaire normal.

L'embryon correspond à la première période de la vie intra-utérine de la fécondation à la fin de l'organogenèse (chez l'homme, jusqu'au 3^e mois de grossesse). Le fœtus correspond à la période de la vie intra-utérine comprenant la maturation fonctionnelle et la croissance jusqu'à la naissance (au-delà de 3 mois de grossesse chez l'homme).

Des études appropriées (étude de fertilité sur une ou deux générations, étude de tératogenèse) permettent de mettre en évidence les effets toxiques sur la reproduction et de calculer différents index utilisés lors de l'évaluation des propriétés de la substance :

- index de fertilité : pourcentage d'accouplements entraînant une gestation ;
- index de gestation : pourcentage de gestations aboutissant à la mise bas d'animaux en vie ;
- index de viabilité : pourcentage de nouveau-nés qui survivent au moins 4 jours ;
- index de lactation : pourcentage des animaux en vie à 4 jours qui sont encore en vie au moment du sevrage à 21 jours.

Certains effets spécifiques peuvent être évalués lors des études de toxicité sur le développement ; il s'agit en parti-

culier de l'action néfaste de substances neurotoxiques sur les fonctions et le développement du système nerveux chez le fœtus, le nouveau-né, ce qui aura un retentissement important sur l'adulte. Des tests spécifiques sont réalisés lors des études de développement pour évaluer le comportement neuro-psychique des animaux après leur naissance.

Des NOAELs et LOAELs sont déterminées pour la fertilité, l'embryo- et la foetotoxicité, la tératogenèse et les effets sur le nouveau-né. Les produits les plus préoccupants sont ceux qui provoquent des altérations de la reproduction, soit en l'absence d'effets toxiques, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques ; cependant, ce dommage ne doit pas être un effet non spécifique secondaire aux effets toxiques induits chez les parents.

Selon la directive 67/548/CEE (annexe VI), la classification réglementaire des substances toxiques pour la reproduction à partir des données animales reposait sur le niveau de preuves fournies par les études :

- les substances toxiques pour la reproduction de catégorie 2 (R 60 et/ou R 61) sont celles pour lesquelles on dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme puisse altérer la fertilité et/ou entraîner des effets sur le développement ; elles doivent être assimilées à des substances que l'on sait être toxiques pour la reproduction chez l'homme ;
- les substances toxiques pour la reproduction de catégorie 3 (R 62 et/ou R 63) sont préoccupantes en raison d'effets possibles sur la fertilité et/ou le développement, mais les informations disponibles n'apportent pas de preuves suffisantes.

Certaines substances peuvent entraîner des effets néfastes sur la descendance, suite à l'exposition via le lait maternel. Des indications peuvent être obtenues dans des études toxicocinétiques et des études sur une ou deux générations.

Les nouvelles classes définies par le règlement CLP ainsi que leurs critères et leur correspondance avec la directive 67/548/CEE sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

	Cat 1A ; H 360	Cat 1B ; H 360	Cat 2 ; H 361
CLP	Toxicité pour la reproduction des êtres humains avérée (études humaines)	Toxicité pour la reproduction des êtres humains supposée (études animales). Résultats d'études animales démontrant clairement un effet néfaste sur : – la fonction sexuelle et la fertilité, ou – le développement des descendants.	Substances suspectées toxiques pour la reproduction humaine. Résultats positifs d'études animales ou humaines, mais insuffisamment convaincants pour placer la substance dans la catégorie 1.
		Les effets doivent être observés en l'absence d'autres effets toxiques. Si d'autres effets sont observés, l'effet sur la reproduction ne doit pas être considéré comme une conséquence non spécifique à ces autres effets toxiques.	
	Repr. Cat 1 ; R60/61	Repr. Cat 2 ; R60/61	Repr. Cat 3 ; R62/63
Directive 67/548/CEE	Effets sur la fertilité et /ou la toxicité pour le développement rapportés par des données humaines épidémiologiques.	Données animales essentiellement.	Données animales essentiellement (preuves insuffisantes pour un classement en catégorie 2).

Tableau 5. Effets reprotoxiques, comparaison des critères de classification entre le règlement CLP et la directive 67/548/CEE.

Dans le règlement CLP, les effets sur la lactation (R 64) deviennent une catégorie de danger à part entière (H362) : effet sur ou via l'allaitement.

Perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer dans l'organisme avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles. La plupart des études actuelles s'intéressent particulièrement à leurs conséquences sur la reproduction et le comportement. Les effets peuvent également se manifester sur la descendance de sujets exposés.

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir soit en simulant l'effet des hormones naturelles soit en le bloquant, même à de faibles expositions.

Les substances suspectées d'avoir une action sur les hormones de l'organisme se répartissent en plusieurs classes :

- les hormones :
 - naturelles végétales (phyto-œstrogènes), possédant une activité œstrogénique et/ou antiœstrogénique;
 - synthétiques, comme les œstrogènes médicamenteux (diéthylstilbestrol), les stéroïdes médicamenteux (pilules contraceptives) ;
- les produits chimiques : des pesticides organochlorés, des plastifiants (phtalate), les produits de dégradation de certains antioxydants, les dioxines ainsi que d'autres substances dont des composés organométalliques ou des métaux lourds (plomb), voire des solvants.

Certains mécanismes d'action ont pu être mis en évidence pour les xénoœstrogènes (substance œstrogénique étrangère à l'organisme) : une liaison directe ainsi qu'une inhibition compétitive au niveau des récepteurs des œstrogènes, une interférence avec le métabolisme des œstrogènes ou une toxicité liée à une similitude de structure avec des hormones stéroïdes.

Certaines substances peuvent bloquer l'action des androgènes (hormones mâles) ou accélérer leur dégradation.

Les conséquences potentielles sur le système endocrinien peuvent être assez variées, les plus étudiées sont actuellement :

- altérations des fonctions de reproduction : baisse de la qualité du sperme ; les mécanismes d'action incriminés peuvent être une altération du contrôle neuroendocrinien au niveau testiculaire (avec des effets sur la synthèse et la sécrétion de la testostérone) ou au niveau du système nerveux central et de l'axe hypothalamo-hypophysaire (contrôle central de la production hormonale)
- malformations du système reproducteur mâle: malposition testiculaire (cryptorchidie), malformation de l'uretère (hypospadias), hypoplasie testiculaire, kyste de l'épididyme ;
- troubles de la fonction reproductrice féminine : anomalies de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation, de la gestation et de la différenciation sexuelle;
- inversion du « sex-ratio » : naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons ;
- altération du système immunitaire ;
- augmentation de fréquence de certaines tumeurs : cancers des testicules ou du sein, endométriose ;
- perturbation de la fonction thyroïdienne.

Le règlement REACH identifie les perturbateurs endocri-

niens comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC, substances of very high concern), susceptibles de faire l'objet de mesures de gestion spécifiques.

TOXICITÉ SUR L'HOMME

Cette section mentionne, de façon aussi exhaustive que possible, les effets néfastes rapportés chez l'homme dans la littérature ; les observations réalisées en situation d'exposition professionnelle sont privilégiées. Ces effets sont classés, comme pour la toxicité expérimentale, en cinq rubriques.

Toxicité aiguë

La « toxicité aiguë » concerne l'ensemble des signes pathologiques qui suivent une exposition généralement unique, à forte dose ou concentration élevée. Il s'agit là le plus souvent d'accidents survenant après une inhalation ou une projection cutanée (cas le plus fréquent en milieu professionnel) ou plus rarement après ingestion accidentelle.

Les effets sont généralement décrits dans des articles où sont rapportés un seul ou quelques cas d'intoxications. Comme c'est le plus souvent le cas en toxicologie, la nature et l'intensité de l'intoxication observée dépendra de la quantité de produit absorbée, de l'état antérieur du sujet et des soins effectués. La description faite dans la fiche sera toujours maximaliste puisqu'elle comprendra l'ensemble des signes observés dans les différents cas.

Les intoxications aiguës donnent généralement lieu à des effets brefs et réversibles qui se manifestent après un délai plus ou moins long, de quelques minutes à plusieurs heures ; toutefois, une intoxication dont les effets ne seraient pas apparus après plusieurs heures ne doit pas être considérée comme bénigne. Dans les cas les plus graves, les intoxications aiguës peuvent se compliquer de séquelles irréversibles sur certains organes qui seront également spécifiés.

En raison de leur faible viscosité, certaines substances (en particulier des hydrocarbures) peuvent provoquer une atteinte des poumons, en cas d'aspiration après ingestion accidentelle (H304 selon le règlement CLP, R 65 selon la directive 67/548/CE).

L'irritation est un élément important en milieu professionnel. Elle correspond ici à l'effet qui peut survenir après une projection unique ou une exposition forte mais de courte durée. L'intensité possible de l'action irritante sur la peau est décrite ; elle peut aller de la simple sensation de picotement à une brûlure grave (substances corrosives) avec cicatrice séquellaire. Pour l'oeil, les conséquences sont variables selon le produit (l'action des bases est plus grave que celle des acides) et les parties de l'organe atteintes : la conjonctivite (inflammation de la conjonctive) est souvent superficielle et réversible, les lésions de l'iris et de la cornée (kératite) peuvent se traduire par des perturbations définitives de la vue.

L'action irritante sur les bronches est également mentionnée, les faibles irritations se traduisent par une simple gêne respiratoire, accompagnée ou non de toux, mais il faut se méfier d'actions plus graves conduisant par exemple à un oedème du poumon et/ou à des séquelles bronchiques graves comme l'emphysème ou le syndrome d'hypersensibilité bronchique non spécifique.

Pour de nombreuses substances, il existe des preuves de

sensibilisation cutanée (eczéma, urticaire) chez l'homme. Il peut s'agir de tests épicutanés (patch tests...), de cas isolés ou d'études épidémiologiques montrant l'apparition de dermatites de contact allergiques. Plus rarement, il existe des preuves de sensibilisation (ou hypersensibilité) respiratoire : les manifestations observées sont de type rhinite, asthme ou alvéolite.

Toxicité chronique

La « toxicité chronique » regroupe l'ensemble des effets liés à des expositions répétées à des doses ou concentrations plus faibles que celles entraînant des effets aigus et qui peuvent être retrouvées lors d'utilisations professionnelles.

Les effets décrits proviennent soit de publications rapportant quelques cas, soit de résultats d'études épidémiologiques. Il s'agit alors le plus souvent d'études de cohortes (étude sur une population exposée, comparée à une autre non exposée), parfois d'études dites cas-témoins (où l'on compare les expositions chez des sujets présentant une certaine pathologie à celles de sujets ne présentant pas cette pathologie).

Cette méthodologie est lourde ; elle implique une recherche a posteriori des expositions et est souvent peu précise sur les niveaux d'exposition, surtout lorsque les affections étudiées peuvent apparaître après un long délai. Il est par ailleurs rare que des sujets soient exposés à une seule substance dans leur carrière professionnelle. Les résultats doivent donc tenir compte des effets possibles d'expositions concomitantes. Pour certaines manifestations pathologiques, il faut également prendre en compte des expositions non professionnelles : tabac et bronchites ou affections pulmonaires, alcool ou médicaments et troubles hépatiques ou neurologiques.

Les faits présentés dans la fiche tiennent compte de ces biais et essaient toujours de les mentionner et d'en évaluer l'importance. Les résultats ne sont parfois pas extrapolables à d'autres secteurs professionnels que ceux étudiés dans l'étude rapportée.

Généralement, les troubles indiqués sont d'abord cliniques, mais également radiologiques ou biologiques. La terminologie employée n'est volontairement pas simplifiée car la précision est importante ; elle peut alors dérouter le lecteur qui aura intérêt à demander des précisions à un médecin ; le médecin du travail est alors l'interlocuteur le mieux placé.

Selon la quantité de données disponibles, celles-ci seront présentées de façon globale (données disponibles peu nombreuses) ou détaillées par organe (foie, reins...) comme pour le plomb.

Effets génotoxiques

Pour un nombre croissant de substances, on dispose d'études visant à mettre en évidence une action mutagène chez l'être humain. Les méthodes sont dérivées de celles décrites dans le chapitre *Toxicité expérimentale*. La présence d'un mutagène est le plus souvent recherché dans les urines (test d'Ames), les effets génotoxiques sur certaines cellules (sanguines ou de certains organes) des salariés (micronoyaux, aberrations chromosomiques, comètes...). On peut également chercher des liaisons entre la substance testée et diverses molécules intra-cellulaires : aduits à l'ADN ou à l'hémoglobine.

Lorsqu'ils sont positifs, les résultats de ces examens fournissent des indications sur l'existence probable d'une exposition à une substance génotoxique. Ceci incite à renforcer les mesures de prévention déjà mises en œuvre. Par contre, il n'est pas possible d'en déduire des indications en termes de risque individuel, par exemple d'augmentation d'un risque de cancer.

Ces méthodes, qui restent encore du domaine de la recherche, sont souvent employées pour évaluer l'efficacité de mesures de prévention et la nécessité de les améliorer. Elles ne devraient être actuellement interprétées et utilisées que de façon collective (étude d'un groupe exposé) et non pour un suivi individuel.

Effets cancérigènes

On considère qu'une substance est cancérigène lorsqu'elle augmente la fréquence des tumeurs cancéreuses dans la population exposée, mais également si elle peut en réduire la période d'incubation ou modifier le type de tumeurs observées dans cette population.

Les données proviennent le plus souvent d'études épidémiologiques. La nature de celles-ci et les biais possibles pour leur interprétation sont les mêmes que ceux indiqués dans le paragraphe sur la « toxicité chronique ». Dans le cas de la cancérogenèse, les études sont réalisées souvent plusieurs dizaines d'années après le début des expositions. Il n'est donc pas étonnant que les niveaux d'exposition, les coexpositions et les facteurs intercurrents puissent être difficiles à évaluer et à prendre en compte. Ce décalage entre l'exposition et les effets rend également délicate l'évaluation des risques potentiels à un moment où les expositions ont pu être déjà réduites et donc également la fréquence d'apparition.

Une enquête « négative » ne signifie pas nécessairement qu'un produit n'est pas cancérigène. Cela implique seulement que dans les conditions considérées, il n'y a pas de différence dans la survenue de cancers entre les exposés et les témoins.

Les substances pour lesquelles on dispose de suffisamment d'éléments chez l'homme pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme et l'apparition de cancers sont classées cancérigènes de catégorie 1A selon le règlement CLP (catégorie 1, R 45 ou R 49 selon la directive 67/548/CEE).

Effets sur la reproduction

Les « effets sur la reproduction » traitent des altérations de la fertilité (chez l'homme et chez la femme), des possibilités d'avortement (fausse couche) et de toute action perturbant le développement de la descendance (malformations pour l'essentiel).

L'exposition *in utero* à un neurotoxique peut entraîner, dans la descendance, des effets retardés qui consistent notamment en des troubles de la mémoire, du comportement ainsi que des retards intellectuels. Des tests neurocomportementaux permettent d'évaluer les différents aspects du fonctionnement du système nerveux central, comme l'attention, la performance motrice, la perception, l'apprentissage ou la mémoire.

On indique de plus s'il existe un risque en cas d'allaitement.

Il est particulièrement important de connaître les niveaux ou les conditions d'exposition pour lesquels sont survenus

les effets considérés. Ainsi, une malformation rapportée après une intoxication aiguë à une période particulière de la grossesse ne doit pas nécessairement inquiéter en cas d'exposition à faible dose, même répétée. Malheureusement, dans de nombreux cas, les informations concernant ces points ne figurent pas dans la littérature.

Les substances pour lesquelles on dispose de données épidémiologiques positives appropriées sont classées et étiquetées toxiques pour la reproduction de catégorie 1A selon le règlement CLP (catégorie 1, R 60 et/ou R 61 selon la directive 67/548/CEE).

RÉGLEMENTATION

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 » et « Protection de l'environnement » ne sont que très partiellement renseignées. Les textes spécifiques liés à l'utilisation en agriculture ne sont pas indiqués dans ce chapitre (sauf cas particuliers de certaines substances actives pesticides).

SÉCURITÉ ET SANTÉ AU TRAVAIL

Le Code du travail a été recodifié en 2008. La partie IV concerne la santé et la sécurité au travail.

Les textes cités apparaissent sous leur nouvelle codification dans les fiches toxicologiques éditées à partir du 3^e trimestre 2008.

Une correspondance anciens/nouveaux articles et nouveaux/anciens articles est accessible sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

La prévention du risque chimique consiste à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux avec des dispositions spécifiques pour les produits cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (CMR) ou pour les procédés cancérigènes.

Elle s'articule autour de quatre grands principes :

- procéder à une évaluation des risques ;
- si le risque ne peut pas être supprimé, le réduire au minimum par des mesures de prévention et de protection adaptées ;
- former et informer les utilisateurs ;
- assurer la surveillance médicale des salariés exposés.

Seize rubriques peuvent composer cette partie, mais elles n'apparaissent pas forcément pour tous les produits. Leur présence (ou leur absence) constitue, en soi, une première information. Pour les approfondir, il convient de se reporter aux textes eux-mêmes.

1. Mesures de prévention des risques chimiques des agents chimiques dangereux (ou ACD)

2. Mesures de prévention des risques chimiques des agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP (1 ou 2 selon la directive 67/548/CEE)

3. Aération et assainissement des locaux

Ce paragraphe figure systématiquement dans toutes les fiches toxicologiques. Le lecteur complètera utilement les informations fournies par le document :

TJ 5 Aération et assainissement des lieux de travail. Aide mémoire juridique, INRS.

4. Prévention des incendies et des explosions

Les textes sont cités, au cas par cas, pour des produits qui ont, dans les conditions normales de température et de pression, des propriétés d'inflammabilité et d'explosivité.

5. Douches

Il ne s'agit ici que des douches pour travaux insalubres ou salissants

6. Cuves et réservoirs

Cette rubrique a été supprimée depuis le 3^e trimestre 2008 car incluse dans les mesures de prévention du risque chimique du Code du travail recodifié.

7. Valeurs limites d'exposition professionnelle / VLEP

Sont cités, dans ce paragraphe, les textes français et les directives européennes qui fixent des VLEP pour certaines substances.

8. Maladies à caractère professionnel

9. Maladies professionnelles

Une substance peut être visée par plusieurs tableaux de maladies professionnelles. C'est notamment le cas de quelques solvants spécifiques ; par exemple pour le toluène inscrit au tableau 4bis mais également, pour des affections non visées par ce tableau 4bis, par le tableau n° 84 de nombreux solvants organiques, on indiquera tableaux n°S 4bis et 84 (solvant).

10. Surveillance médicale renforcée

À compter du 1^{er} juillet 2012, les modalités sont celles de l'article R. 4624-18 du Code du travail modifié par le décret n° 2012-135 du 30 janvier 2012.

11. Surveillance médicale post-professionnelle (Code de la Sécurité sociale)

Les textes cités s'appliquant aux personnes pouvant être (avoir été) exposées aux agents cancérigènes de catégorie 1 ou 2 (1A ou 1B selon le règlement CLP) et aux procédés cancérigènes ; ils fixent un modèle d'attestation d'exposition et, pour certains agents cancérigènes nommément désignés, précisent des modalités d'examen.

12. Classification et étiquetage

Dans cette rubrique, on distingue les substances et les mélanges de substances (anciennement appelés préparations).

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008), publié le 31.12.2008, introduit dans l'Union européenne (avec quelques différences) le nouveau système harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. L'étiquette doit être conforme au règlement CLP à compter du 1^{er} décembre 2010 pour les substances et du 1^{er} juin 2015 pour les mélanges.

La classification et l'étiquetage de nombreuses substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et

directive 67/548/CEE) figurent respectivement dans les annexes VIa et VIb du règlement CLP et ses modifications (ATP).

Pour les fiches toxicologiques publiées depuis le 1^{er} trimestre 2009, lorsque la substance figure dans l'annexe VI du règlement CLP, on indique sa classification harmonisée selon le règlement (annexe VIa) et selon la directive 67/548/CEE (annexe VIb). Les deux étiquettes figurent en 1^{re} page de la fiche.

13. Travaux interdits

Cette rubrique concerne, pour des substances nommément désignées, des publics précis :

- les femmes enceintes ou allaitant
- les jeunes travailleurs de moins de 18 ans
- les salariés sous contrat à durée déterminée et salariés temporaires.

14. Réglementations spécifiques concernant la protection des travailleurs

Il s'agit, par exemple de travaux de fumigations (décret 88-448 du 26 avril 1988 modifié)

Ce paragraphe ne concerne pas les limitations d'emploi.

15. Entreprises extérieures

Nous citons ici l'arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) qui fixe, en application de l'article R. 237-8 du Code du travail [article R.4512-7 selon la nouvelle codification, ndr], la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Figurent notamment, sur cette liste, les travaux exposant à des substances explosives, comburantes, extrêmement inflammables, facilement inflammables, très toxiques, toxiques, nocives, cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction.

16. Limitation d'emploi

Ce paragraphe concernait les substances dont les utilisations professionnelles étaient réglementairement interdites ou limitées.

Jusqu'en 2010, les textes réglementaires français cités étaient souvent issus de directives européennes (directive 76/769/CEE et ses modifications et adaptations). La directive 76/769/CEE modifiée a été remplacée par l'annexe XVII du règlement européen REACH.

Cette rubrique est, depuis le 1^{er} trimestre 2010, incluse dans le chapitre Interdiction / limitation de mise sur le marché et d'emploi.

INTERDICTION/LIMITATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET D'EMPLOI

Ce chapitre a été introduit en 2010 dans les fiches toxicologiques avec l'entrée en vigueur de l'annexe XVII du règlement REACH : le règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH).

Dans certains cas, il a été nécessaire de maintenir le texte français issu de la directive européenne 76/769/CEE modifiée (abrogée et remplacée par le règlement précité).

Enfin, des textes spécifiquement français peuvent être mentionnés.

On distinguera, au cas par cas

- **les produits phytopharmaceutiques** (matières actives seule-

ment) soumis à autorisation de mise sur le marché selon l'article L. 253-1 du Code rural,

- **les produits biocides** soumis à la réglementation biocides (articles L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement). À terme, la totalité des produits biocides seront soumis à des autorisations de mise sur le marché.

- **les produits CMR** de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP (1 ou 2 selon la directive 67/548/CEE) soumis à des limitations de mise sur le marché et d'emploi à destination du grand public selon l'annexe XVII du règlement REACH (points 28 à 30).

- **autres cas** cités dans l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses, autres que les CMR précités.

A noter : ce chapitre ne traite pas des produits cosmétiques destinés à l'utilisateur final, des médicaments, des denrées alimentaires ou produits en contact des denrées alimentaires et d'autres produits soumis à des réglementations spécifiques (munitions, ...).

Pour en savoir plus

TJ 23 Prévention du risque chimique sur les lieux de travail. Aide-mémoire juridique. INRS.

TJ 5 Aération et assainissement des lieux de travail. Aide-mémoire juridique. INRS.

TJ 20 Prévention des incendies sur les lieux de travail. Aide-mémoire juridique. INRS.

ED 984 Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide mémoire technique. INRS.

ED 835 Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale. INRS.

ED 982 Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Textes réglementaires et commentaires. INRS, 2006.

ED 983. Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses. Guide de classification et d'étiquetage. Méthodes d'essais. INRS, 2006.

ED 976 Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. INRS, 2012.

PROTECTION DE LA POPULATION

Cette rubrique renvoie à des textes issus du Code de la santé publique avec, essentiellement :

- un rappel des obligations d'**étiquetage** et, dans certains cas, des conditions de cession et de détention sous clé ;
- et, s'il y a lieu, les **limitations d'emploi** (celles-ci sont regroupées dans le chapitre Interdiction/Limitation de mise sur le marché et d'emploi depuis 2010).

PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

La législation concernant la protection de l'environnement s'est amplifiée depuis quelques années et impose des mesures à mettre en place dans différents domaines : la prévention des risques majeurs, la lutte contre les pollutions du milieu naturel, la valorisation et le recyclage des déchets, la diminution des nuisances...

Les fiches toxicologiques se limitent :

- à un rappel de la réglementation des **installations**

classées : les seules rubriques mentionnées se rapportent au produit chimique lui-même et non à son appartenance à une famille, encore moins à son utilisation (les rubriques spécifiques à l'activité dans l'entreprise ne peuvent pas figurer dans ce paragraphe) ;

– et, s'il y a lieu, aux **limitations d'emploi** éventuelles liées à la protection de l'environnement, par exemple, règlement « ozone » (celles-ci sont regroupées dans le chapitre Interdiction/Limitation de mise sur le marché et d'emploi depuis 2010).

L'objet de la législation des installations classées est de soumettre à la surveillance de l'administration les installations qui présentent des dangers ou des inconvénients pour l'environnement, ce terme étant pris dans son acception la plus large.

Pour en savoir plus

Nomenclature des installations classées – liste des activités soumises à la TGAP. Direction générale de la prévention des risques. Ministère chargé de l'environnement (document régulièrement mis à jour)

Ministère chargé de l'environnement :

<http://www.developpement-durable.gouv.fr> (installations classées)

Ineris : <http://www.ineris.fr/aida>

TRANSPORT

Le transport de produits chimiques s'inscrit dans le cadre plus vaste du transport de matières dangereuses qui fait l'objet de réglementations, tant nationales qu'internationales, variables selon le moyen de transport utilisé. Bien que l'objectif premier de ces législations soit de minimiser le risque durant le transport, elles visent également à permettre une intervention rapide et adaptée lors d'un éventuel accident afin de réduire autant que possible les conséquences sur les personnes, l'environnement et les biens.

Les produits dangereux y sont répartis en différentes classes. De cette classification, découlent les obligations concernant les quantités maximales à transporter, le conditionnement, l'emballage, la signalisation et l'étiquetage sur les véhicules et les colis renfermant des matières dangereuses.

Cette rubrique précise les règlements à consulter éventuellement pour le transport des produits :

- transport terrestre national ou international (route, chemin de fer, voie de navigation intérieure) : RID, ADR, ADNR ;
- transport par air : IATA ;
- transport par mer : IMDG.

Pour en savoir plus

Ministère chargé de l'environnement : <http://www.developpement-durable.gouv.fr> (transport des matières dangereuses)

RECOMMANDATIONS

I. AU POINT DE VUE TECHNIQUE

Dans cette partie, l'INRS recommande les principales mesures de prévention collective ou individuelle à mettre

en place lors du stockage et de la manipulation de la substance considérée. Ces recommandations restent générales, car elles dépendent beaucoup des circonstances d'emploi de la substance, forme et état physique inclus : dans l'entreprise, le lecteur devra adapter ces mesures aux conditions particulières d'exposition, en tenant compte des obligations réglementaires qui ne sont pas toutes reprises dans cette partie.

Stockage

Les recommandations portent notamment sur la conception des lieux de stockage et les incompatibilités entre substances à prendre en compte pour la répartition des produits dans différentes zones. Elles précisent les principaux moyens de prévention à mettre en oeuvre (cuve de rétention, ventilation) ainsi que les mesures à prendre pour des interventions d'urgence.

Manipulation

Cette rubrique traite de l'information du personnel, du choix et de la conception des protections collectives en fonction, par exemple, des voies de pénétration correspondant à l'exposition (aspiration à la source des gaz, vapeurs ou poussières pour les risques par inhalation).

Les recommandations concernent également les contrôles auxquels il faut procéder (contrôle de l'atmosphère), les équipements de protection individuelle à mettre à disposition du personnel en fonction des conditions de manipulation (gants résistants aux produits, appareils de protection respiratoire...), les règles d'hygiène à instaurer (douches, nettoyage des vêtements de travail et des locaux...).

On trouve dans cette rubrique quelques indications sur la maîtrise des rejets, la récupération, le stockage et l'élimination des emballages et des déchets.

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

Surveillance médicale du personnel exposé

Les conduites à tenir proposées ici ne sont pas des obligations réglementaires, sauf dans quelques cas où la réglementation fixe des recommandations en matière de surveillance médicale. Ces conseils sont ceux qui paraissent les plus adaptés à des expositions continues ou régulières (8 heures par jour ; 40 heures par semaine) au produit pur ; ils ont pour objectif de guider le médecin du travail soucieux de mettre en place la surveillance médicale la plus appropriée. En aucun cas, ils ne peuvent être suivis à la lettre sans une évaluation du risque au poste de travail tenant compte de l'intensité et de la durée de l'exposition à la substance ainsi que des co-expositions mais également des spécificités de chaque salarié.

La **visite médicale d'embauche** lors de la prise d'un nouveau poste de travail est une obligation ; elle doit pour certains produits précéder la prise de poste et en tout cas être réalisée avant la fin de la période d'essai ; elle a pour but de vérifier qu'il n'existe pas de contre-indication médicale au poste de travail. Elle comporte une phase d'interrogatoire, d'examen clinique et éventuellement, des examens complémentaires.

Des **visites ultérieures** sont prévues : leur périodicité dépend de la nature de la nuisance, elle est dans certains cas fixée par des textes réglementaires. Leur contenu est à l'appréciation du médecin du travail, sauf lorsque des modalités particulières sont réglementairement imposées. La sur-

veillance médicale dépendra des résultats de l'évaluation des risques réalisée sous la responsabilité du chef d'entreprise (document unique) et des données de la fiche d'entreprise établie par le médecin du travail. Les données recueillies lors de l'interrogatoire du salarié permettront de vérifier l'absence de modifications notables des conditions de travail. Pour l'évaluation des risques, il sera procédé à une visite du poste et tenu compte des dangers de chacune des substances manipulées ou engendrées lors de la mise en oeuvre des procédés et des niveaux d'exposition. Dans quelques cas, comme le benzène ou le plomb, des recommandations et instructions techniques sont fixées par les textes réglementaires, auxquels il conviendra de se reporter pour une information plus complète. Il sera également important de tenir compte des modalités spécifiques de suivi pour les salariés susceptibles d'être exposés à des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) classées en catégories 1A ou 1B selon le règlement CLP (CMR de catégorie 1 ou 2 selon la directive 67/548/CEE).

Lors des visites d'embauche ou périodiques, les organes indiqués comme à surveiller en priorité sont ceux pour lesquels des effets ont été observés chez l'homme ou chez l'animal. L'objectif est de prévenir toute aggravation d'une pathologie existante ou de dépister tout effet néfaste à un stade précoce.

Dans certains cas, en fonction de la toxicité de la substance et des organes cibles, **des examens complémentaires** peuvent être préconisés (tant lors de la visite d'embauche que lors des visites périodiques) soit pour la détermination de l'aptitude des sujets soit pour la surveillance de ces derniers. Ces examens n'ont dans la plupart des cas, encore une fois, aucun caractère réglementaire et restent totalement à l'appréciation du médecin du travail. Lorsque des examens sont réglementairement conseillés voire obligatoires, cette information est spécifiquement mentionnée. Si l'organe cible est le système nerveux, un électromyogramme qui permet l'étude de la conduction nerveuse dans les nerfs périphériques peut être prescrit, s'il s'agit du cœur, un électrocardiogramme (ECG); pour l'appareil respiratoire : radiographie thoracique, examen tomodynamométrique, épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), ces dernières permettent d'apprécier toute modification des volumes et/ou des débits respiratoires; on peut également effectuer une étude du débit de pointe (ou peak flow meter) réalisée en atmosphère de travail qui explore les anomalies des gros troncs bronchiques. Si la substance a une toxicité sanguine, des analyses hématologiques de type numération formule sanguine – plaquettes (NFS – plaquettes) peuvent être demandées; si la toxicité est hépatique, des dosages d'enzymes hépatiques comme les transaminases et/ou GGT (gamma glutamyl transférase), peuvent être prescrits. Ces examens ne sont pas nécessairement très sensibles et tous ne détectent pas les anomalies à un stade où elles sont totalement réversibles.

Surveillance biologique de l'exposition

Elle consiste à doser, le plus souvent dans le sang et/ou les urines, la substance elle-même, son (ses) métabolite(s) ou à mesurer une modification biochimique réversible caractéristique de l'action de la substance; elle est pour le médecin du travail un moyen d'apprécier l'imprégnation du sujet, témoin de l'exposition globale (et non uniquement par voie respiratoire). Elle est mentionnée dans ce

paragraphe lorsqu'elle est réalisable par des méthodes fiables et que des indicateurs biologiques d'exposition utilisables en France ou fixés dans d'autres pays (notamment BEI proposé par l'ACGIH aux États-Unis) ont été établis. En dehors de la VLB contraignante pour la plombémie et des tableaux de maladies professionnelles (n° 1 plomb et composés; n° 34 organophosphorés et anticholinestériques; n° 64 oxyde de carbone), cette surveillance biologique n'a pas de caractère réglementaire. Actuellement des propositions d'indices biologiques d'exposition sont en cours d'élaboration en France et donneront lieu à publication dans des textes réglementaires.

Les résultats de la surveillance biologique comparés aux valeurs de référence citées permettent de guider le médecin du travail pour l'évaluation des risques (un complément d'information sur la toxicocinétique et le métabolisme de la substance peut être retrouvé au chapitre *Toxicocinétique – Métabolisme*).

Pour en savoir plus

<http://www.inrs.fr/biotox>

Il est interdit réglementairement aux femmes enceintes et à celles qui allaitent d'effectuer certains travaux qui exposent aux esters thiophosphoriques et au mercure et ses composés.

La réglementation impose de ne pas exposer les femmes enceintes ou allaitant aux agents classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP (catégorie 1 ou 2 selon la directive 67/548/CEE) ainsi qu'au benzène et à certains dérivés d'hydrocarbures aromatiques. Toutefois, pour ces derniers, l'interdiction ne s'applique pas lorsque les opérations sont réalisées en appareil clos en marche normale. Les femmes enceintes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes exposant à des produits antiparaïstaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations.

Pour les substances étiquetées avec d'autres phrases de risques spécifiques pour la fonction de reproduction (H361f, H361d, H361fd, H362 selon le règlement CLP) (R 62, R 63, R 62 et 63, R 64 selon la directive 67/548/CEE) ou des phrases de risques attirant l'attention sur des risques sérieux pouvant par ailleurs influencer le bon déroulement de la grossesse et la croissance de l'enfant (H370, H351, H341, H350, H350i, H340, H373 selon le règlement CLP; R 39, R 40 et/ou R 68, R 45, R 49, R 46, R 33 selon la directive 67/548/CEE), il est conseillé, en fonction des résultats de l'évaluation des risques, de prendre des mesures de prévention particulières pour les femmes enceintes ou allaitant.

Il est conseillé à toutes les femmes en âge de procréer d'informer le médecin du travail de leur projet de grossesse, en particulier pour les expositions à des substances, soit classées toxiques pour la reproduction, soit présentant des effets sur la reproduction chez l'animal, sans toutefois entraîner une classification et un étiquetage. Le médecin pourra proposer une éventuelle modification du poste de travail en dehors d'une situation d'urgence.

Pour en savoir plus

Base de données Demeter - Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction, INRS. <http://www.inrs.fr>

Mesures à prendre en cas d'accident

Ce paragraphe s'adresse principalement aux secouristes du travail. En fonction des voies d'exposition à la substance, les premiers gestes à mettre en place en cas d'urgence sont proposés ; sauf exception, ils doivent être accessibles à tous.

S'il s'agit de projections cutanées et/ou oculaires, le principe est le même : il faut éliminer rapidement en lavant de façon prolongée et abondante le plus souvent à l'eau.

En cas d'inhalation, les gestes de premier secours doivent être immédiatement réalisés, la victime est extraite de l'atmosphère polluée et les sauveteurs prennent toutes les précautions nécessaires pour leur propre sécurité.

En cas d'ingestion, on évitera en général de faire vomir le patient, le risque étant le passage pulmonaire du produit lui-même ou de la mousse pour les produits moussants, ce qui entraînerait des lésions pulmonaires surajoutées (cas des produits pétroliers ou des caustiques). Pour certaines substances, le danger d'aspiration n'est pas essentiel et il peut toutefois être clairement préconisé de faire vomir.

Dans de rares cas, des conduites spécifiques seront proposées en raison d'un risque d'intoxication majeure ; cependant, elles ne seront pas détaillées ici, ce paragraphe s'adressant principalement aux secouristes du travail.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie recense les références des différents documents qui ont été consultés pour élaborer la fiche toxicologique. Il s'agit le plus souvent d'articles ou d'ouvrages scientifiques et techniques, de rapports d'études, d'extraits de bases de données spécialisées.

ANNEXE 1

ABRÉVIATIONS

ADNR	Règlement pour le transport des matières dangereuses sur le Rhin dit « Règlement ADNR »
ADR	Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route.
BAT	Biologische Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen (valeurs allemandes d'indicateurs biologiques d'exposition).
BEI	Biological Exposure Indices (valeurs américaines d'indicateurs biologiques d'exposition) (voir IBE).
CLP	Règlement européen « Classification, Labelling and Packaging »
CMR	Cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction.
CLO	Plus forte concentration sans effet léthal pour les animaux exposés par inhalation.
CL50	Concentration létale pour 50 % des animaux exposés par inhalation.
DLO	Plus forte dose sans effet léthal pour les animaux exposés par voie orale ou cutanée.
DL50	Dose létale pour 50 % des animaux exposés par voie orale ou cutanée.
EPI	Équipement de protection individuelle.
FDS	Fiche de données de sécurité.
IATA	International Air Transport Association (association internationale de transport aérien).
IMDG	International Maritime Dangerous Goods code (code maritime international du transport des marchandises dangereuses).
IBE	Indicateur biologique d'exposition.
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne.
LOAEL	Lowest observed adverse effect level ou dose (concentration) la plus faible pour laquelle un effet indésirable est identifié.
NOAEL	No observed adverse effect level ou dose (concentration) sans effet indésirable observé.
NOEL	No observed effect level ou dose (concentration) sans effet observé.
RD50	Dose qui induit une baisse de 50 % de la fréquence respiratoire.
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals.
RID	Regulations concerning the International carriage of Dangerous goods by rail (transport international ferroviaire des marchandises dangereuses).
TLV	Threshold limit value, valeur limite d'exposition professionnelle de l'ACGIH.
TLV-C	Threshold limit value-ceiling (ACGIH) (valeur plafond).
TLV-STEL	Threshold limit value – short-term exposure (ACGIH) (généralement sur une période de 15 minutes).
TLV-TWA	Threshold limit value – time-weighted average (ACGIH) (généralement sur une période de 8h/j et 40h/semaine).
Valeur MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration, valeur limite d'exposition professionnelle de la Commission allemande DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft).
VGF	Valeurs-guides utilisables en France comme indicateurs biologiques d'exposition.
VLB	Valeur limite biologique : l'abréviation VLB est réservée aux valeurs réglementaires contraignantes ; à ce jour (date d'édition de cette fiche), il n'existe qu'une seule VLB pour les salariés exposés au plomb (voir FT 59).
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle dans l'air des locaux de travail.
VLCT	Valeur limite court terme (VLEP se rapportant à une période de 15 minutes sauf indication contraire).
VLEP (8h)	VLEP mesurée ou calculée pour une période de 8 heures ou anciennement sur 8 h/j, 40 h/sem.

SIGLES D'ORGANISATIONS CITÉES

ACGIH	American conference of governmental industrial hygienists. http://www.acgih.org
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CARSAT	Caisse d'allocation retraite et santé au travail.
CIRC (IARC)	Centre international de recherche sur le cancer (International agency of research on cancer). http://www.iarc.fr ou http://monographs.iarc.fr
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.
CRAM	Caisse régionale d'assurance maladie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft. http://www.dfg.de



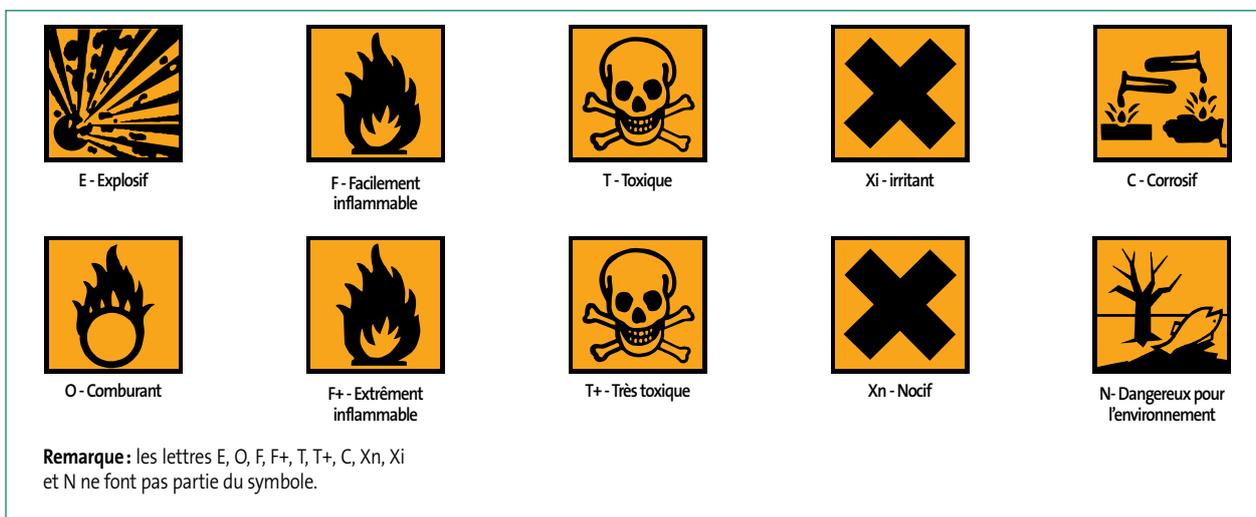
ECB	Bureau européen des produits chimiques (European Chemicals Bureau) voir ECHA et ESIS
ECHA	Agence européenne des produits chimiques (European Chemicals Agency) http://echa.europa.eu
ESIS	European chemical Substances Information System http://esis.jrc.ec.europa
IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung http://www.dguv.de/ifa/en/index.jsp
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail http://www.irsst.qc.ca/
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health http://cdc.gov/niosh/
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques.
OSHA	Occupational safety hygiene agency. http://www.osha.org
UE	Union européenne.

ANNEXE 2

ANNEXE 2 A – SYMBOLES SELON LE RÈGLEMENT (CE) N° 1272/2008 DIT RÈGLEMENT CLP



ANNEXE 2 B – SYMBOLES ET INDICATIONS DE DANGER SELON LA DIRECTIVE 67/548/CEE



PRINCIPALES MENTIONS DE DANGER SELON LE RÈGLEMENT CLP

Dangers physiques

H200	Explosif instable
H201	Explosif ; danger d'explosion en masse
H202	Explosif ; danger sérieux de projection
H203	Explosif ; danger d'incendie, d'effet de souffle ou de projection
H204	Danger d'incendie ou de projection
H205	Danger d'explosion en masse en cas d'incendie
H220	Gaz extrêmement inflammable
H221	Gaz inflammable
H222	Aérosol extrêmement inflammable
H223	Aérosol inflammable
H224	Liquide et vapeurs extrêmement inflammables
H225	Liquide et vapeurs très inflammables
H226	Liquide et vapeurs inflammables
H228	Matière solide inflammable
H240	Peut exploser sous l'effet de la chaleur
H241	Peut s'enflammer ou exploser sous l'effet de la chaleur
H242	Peut s'enflammer sous l'effet de la chaleur
H250	S'enflamme spontanément au contact de l'air
H251	Matière auto-échauffante ; peut s'enflammer
H252	Matière auto-échauffante en grandes quantités ; peut s'enflammer
H260	Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables qui peuvent s'enflammer spontanément
H261	Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables
H270	Peut provoquer ou aggraver un incendie ; comburant
H271	Peut provoquer un incendie ou une explosion ; comburant puissant
H272	Peut aggraver un incendie ; comburant
H280	Contient un gaz sous pression ; peut exploser sous l'effet de la chaleur
H281	Contient un gaz réfrigéré ; peut causer des brûlures ou blessures cryogéniques
H290	Peut être corrosif pour les métaux

Dangers pour la santé

H300	Mortel en cas d'ingestion
H301	Toxique en cas d'ingestion
H302	Nocif en cas d'ingestion
H304	Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
H310	Mortel par contact cutané
H311	Toxique par contact cutané
H312	Nocif par contact cutané
H314	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves
H315	Provoque une irritation cutanée
H317	Peut provoquer une allergie cutanée
H318	Provoque des lésions oculaires graves
H319	Provoque une sévère irritation des yeux
H330	Mortel par inhalation
H331	Toxique par inhalation
H332	Nocif par inhalation
H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
H335	Peut irriter les voies respiratoires
H336	Peut provoquer somnolence ou vertiges
H340	Peut induire des anomalies génétiques (*)
H341	Susceptible d'induire des anomalies génétiques (*)

H350	Peut provoquer le cancer (*)
H351	Susceptible de provoquer le cancer (*)
H360	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus (*)
H361	Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus <indiquer l'effet s'il est connu> (*)
H362	Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
H370	Risque avéré d'effets graves pour les organes <ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus> (*)
H371	Risque présumé d'effets graves pour les organes <ou indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus> (*)
H372	Risque avéré d'effets graves pour les organes <indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus> à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (*)
H373	Risque présumé d'effets graves pour les organes <indiquer tous les organes affectés, s'ils sont connus> à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (*)

Dangers pour l'environnement

H400	Très toxique pour les organismes aquatiques
H410	Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme
H411	Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme
H412	Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme
H413	Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour les organismes aquatiques
H420	Nuit à la santé publique et à l'environnement en détruisant l'ozone dans la haute atmosphère

Informations additionnelles sur les dangers

EUH 001	Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air
EUH 006	Explosif à l'état sec
EUH 014	Réagit violemment au contact de l'eau
EUH 018	Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif
EUH 019	Peut former des peroxydes explosifs
EUH 029	Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique
EUH 031	Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques
EUH 032	Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique
EUH 044	Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée
EUH 066	L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau
EUH 070	Toxique par contact oculaire
EUH 071	Corrosif pour les voies respiratoires
EUH 059	Dangereux pour la couche d'ozone

Éléments d'étiquetage/informations supplémentaires sur certaines substances et certains mélanges

EUH 201	Contient du plomb. Ne pas utiliser sur les objets susceptibles d'être mâchés ou sucés par des enfants.
EUH 201A	Attention! Contient du plomb.
EUH 202	Cyanoacrylate. Danger. Colle à la peau et aux yeux en quelques secondes. À conserver hors de portée des enfants.

(*) la voie d'exposition est indiquée s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie d'exposition ne conduit au même danger.

- EUH 203** Contient du chrome (VI). Peut déclencher une réaction allergique.
- EUH 204** Contient des isocyanates. Peut produire une réaction allergique.
- EUH 205** Contient des composés époxydiques. Peut produire une réaction allergique.
- EUH 206** Attention! Ne pas utiliser en combinaison avec d'autres produits. Peut libérer des gaz dangereux (chlore).
- EUH 207** Attention! Contient du cadmium. Des fumées dangereuses se développent pendant l'utilisation. Voir les informations fournies par le fabricant. Respectez les consignes de sécurité
- EUH 208** Contient < nom de la substance sensibilisante >. Peut produire une réaction allergique.
- EUH 209** Peut devenir facilement inflammable en cours d'utilisation.
- EUH 209A** Peut devenir inflammable en cours d'utilisation.
- EUH 210** Fiche de données de sécurité disponible sur demande.
- EUH 401** Respectez les instructions d'utilisation pour éviter les risques pour la santé humaine et l'environnement.

ANNEXE 3B

PHRASES DE RISQUE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE DES SUBSTANCES DANGEREUSES (SELON L'ARRÊTÉ DU 20 AVRIL 1994 MODIFIÉ ET LA DIRECTIVE 67/548/CEE MODIFIÉE)

- R 1** Explosif à l'état sec.
- R 2** Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.
- R 3** Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.
- R 4** Forme des composés métalliques très sensibles.
- R 5** Danger d'explosion sous l'action de la chaleur.
- R 6** Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air.
- R 7** Peut provoquer un incendie.
- R 8** Favorise l'inflammation des matières combustibles.
- R 9** Peut exploser en mélange avec des matières combustibles.
- R 10** Inflammable
- R 11** Facilement inflammable.
- R 12** Extrêmement inflammable.
- R 14** Réagit violemment au contact de l'eau.
- R 15** Au contact de l'eau, dégage des gaz extrêmement inflammables.
- R 16** Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.
- R 17** Spontanément inflammable à l'air.
- R 18** Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif.
- R 19** Peut former des peroxydes explosifs.
- R 20** Nocif par inhalation.
- R 21** Nocif par contact avec la peau.
- R 22** Nocif en cas d'ingestion.
- R 23** Toxique par inhalation.
- R 24** Toxique par contact avec la peau.
- R 25** Toxique en cas d'ingestion.
- R 26** Très toxique par inhalation.
- R 27** Très toxique par contact avec la peau.
- R 28** Très toxique par ingestion.
- R 29** Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.
- R 30** Peut devenir facilement inflammable pendant l'utilisation.
- R 31** Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique.
- R 32** Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.
- R 33** Danger d'effets cumulatifs.
- R 34** Provoque des brûlures.
- R 35** Provoque de graves brûlures.
- R 36** Irritant pour les yeux.
- R 37** Irritant pour les voies respiratoires.
- R 38** Irritant pour la peau.
- R 39** Danger d'effets irréversibles très graves (combinée, par exemple : R 39/23 – Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.)
- R 40** Effet cancérigène suspecté – preuves insuffisantes.
- R 41** Risque de lésions oculaires graves.
- R 42** Peut entraîner une sensibilisation par inhalation.
- R 43** Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
- R 44** Risque d'explosion si chauffé en chambre confinée.
- R 45** Peut provoquer le cancer.
- R 46** Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires.
- R 48** Risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée (Toujours combinée, par exemple : R 48/23 – Toxique : risques d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.)
- R 49** Peut provoquer le cancer par inhalation.
- R 50** Très toxique pour les organismes aquatiques.
- R 51** Toxique pour les organismes aquatiques.
- R 52** Nocif pour les organismes aquatiques.
- R 53** Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 54** Toxique pour la flore.
- R 55** Toxique pour la faune.
- R 56** Toxique pour les organismes du sol.
- R 57** Toxique pour les abeilles.
- R 58** Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement.
- R 59** Dangereux pour la couche d'ozone.
- R 60** Peut altérer la fertilité.
- R 61** Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R 62** Risque possible d'altération de la fertilité.
- R 63** Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R 64** Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.
- R 65** Nocif : peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion.
- R 66** L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau.
- R 67** L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.
- R 68** Possibilité d'effets irréversibles.



Combinaison des phrases R

- R 14/15** Réagit violemment au contact de l'eau en dégageant des gaz extrêmement inflammables.
- R 15/29** Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques et extrêmement inflammables.
- R 20/21** Nocif par inhalation et par contact avec la peau.
- R 20/22** Nocif par inhalation et par ingestion.
- R 20/21/22** Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 21/22** Nocif par contact avec la peau et par ingestion.
- R 23/24** Toxique par inhalation et par contact avec la peau.
- R 23/25** Toxique par inhalation et par ingestion.
- R 23/24/25** Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 24/25** Toxique par contact avec la peau et par ingestion.
- R 26/27** Très toxique par inhalation et par contact avec la peau.
- R 26/28** Très toxique par inhalation et par ingestion.
- R 26/27/28** Très toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 27/28** Très toxique par contact avec la peau et par ingestion.
- R 36/37** Irritant pour les yeux et les voies respiratoires.
- R 36/38** Irritant pour les yeux et la peau.
- R 36/37/38** Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.
- R 37/38** Irritant pour les voies respiratoires et la peau.
- R 39/23** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.
- R 39/24** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.
- R 39/25** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.
- R 39/23/24** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.
- R 39/23/25** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.
- R 39/24/25** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.
- R 39/23/24/25** Toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 39/26** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.
- R 39/27** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.
- R 39/28** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.
- R 39/26/27** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.
- R 39/26/28** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.
- R 39/27/28** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.
- R 39/26/27/28** Très toxique : danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 42/43** Peut entraîner une sensibilisation par inhalation et par contact avec la peau.
- R 48/20** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
- R 48/21** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau.
- R 48/22** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.
- R 48/20/21** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par contact avec la peau.
- R 48/20/22** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.
- R 48/21/22** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau et par ingestion.
- R 48/20/21/22** Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 48/23** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
- R 48/24** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau.
- R 48/25** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.
- R 48/23/24** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par contact avec la peau.
- R 48/23/25** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.
- R 48/24/25** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau et par ingestion.
- R 48/23/24/25** Toxique : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- R 50/53** Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 51/53** Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 52/53** Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- R 68/20** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation.
- R 68/21** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau.
- R 68/22** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par ingestion.
- R 68/20/21** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par contact avec la peau.
- R 68/20/22** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par ingestion.
- R 68/21/22** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau et par ingestion.
- R 68/20/21/22** Nocif : possibilité d'effets irréversibles par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.