

FICHE TOXICOLOGIQUE

FT 0

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.

Deux fiches par substance sont disponibles au format PDF : une fiche complète et une fiche synthétique regroupant les principales informations utiles au poste de travail.

L'année de l'édition (première édition, refonte complète ou mise à jour d'une fiche existante) figure dès l'ouverture de la fiche sur l'écran de l'ordinateur et sur la première page du PDF de ces deux fiches (ainsi que sur chaque bas de page). Par ailleurs, un historique des révisions permet la traçabilité des révisions apportées sur une fiche toxicologique.

Chaque fiche suit un plan type en huit parties :

Généralités ; Caractéristiques ; VLEP et mesurages ; Incendie - Explosion ; Pathologie - Toxicologie ; Réglementation ; Recommandations ; Bibliographie ; Historique des révisions.

GÉNÉRALITÉS

Synonymes

Une substance chimique possède en général plusieurs noms. Le nom retenu en priorité est 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 le Chemical Abstracts Service 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. Compte tenu de la complexité de la nomenclature chimique et de 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 XXXXXXXX-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.

■ **EINECS** (European inventory of existing commercial chemical substances) est l'inventaire des substances chimiques 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.

■ **ELINCS** (European list of notified chemical substances) est la liste des substances chimiques 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.

■ 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.

Pour en savoir plus

<https://echa.europa.eu/fr/>

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.

Étiquette

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

L'étiquette figurant sur certaines fiches toxicologiques 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 de l'Union européenne dans l'annexe VI du règlement CLP (règlement (CE) n°1272/2008 modifié).

La liste officielle des classifications et des étiquetages est évolutive. Elle est périodiquement modifiée par l'intégration dans l'annexe VI du règlement CLP de nouvelles entrées et par la modification ou la suppression d'entrées existantes, par le biais de textes officiels – appelés adaptation au progrès technique et scientifique (ATP).

Les substances dangereuses sont classées et étiquetées conformément aux critères de classification et d'étiquetage énoncés dans l'annexe I du règlement CLP, sur la base de leurs propriétés physico-chimiques, toxicologiques (données expérimentales ou observations chez l'Homme) et de leurs effets sur l'environnement.

Toutefois, dans le cadre du CLP, certaines mentions de danger sont associées à un ou plusieurs astérisque(s).

Une alerte est alors indiquée sous l'étiquette en première page, avec l'explication correspondante donnée dans la partie « Réglementation » :

(*) Cette classification est considérée comme une classi-

fication minimale : la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion, présenté en Annexe VII du règlement CLP, quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(**) Selon les règles de la classification préexistante, celle-ci s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effets), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité (« F » ou « f ») ou sur le développement (« D » ou « d »).

Sauf preuve du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

(****) La classification CLP concernant les dangers physiques n'a pas toujours pu être établie en raison de données insuffisantes pour l'application des critères de classification. La substance peut en fait être classée dans une catégorie ou même une classe de danger différentes de celles indiquées. La classification correcte doit être confirmée par des essais.

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

■ la liste de l'annexe VI du règlement CLP n'est pas exhaustive : les substances dangereuses qui n'y figurent pas encore (c'est à dire les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage n'ont pas fait l'objet d'une note au niveau européen) 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 donnée, aucun classement n'est requis selon les critères définis par la réglementation.

Il appartient donc toujours au lecteur, même s'il possède la dernière édition de la fiche, de vérifier la validité de cette information.

Pour en savoir plus

• Dans mon entreprise, j'étiquette les produits. ED 6197. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

• Mémento du règlement CLP. Classification, étiquetage et emballage des produits chimiques. ED 6207. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

• Dossier « Risques chimiques – Classification et étiquetage des produits chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>).

• Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil (<https://echa.europa.eu/>).

CARACTÉRISTIQUES

UTILISATIONS

Cette rubrique renseigne sur les principales utilisations de la substance et des sources d'exposition indiquées par des documents internationaux. Elle ne reflète donc pas nécessairement la situation en France au moment de la publication de la fiche toxicologique. Dans de très rares cas, le procédé de fabrication d'une substance complexe peut être décrit.

Les utilisations interdites ou limitées en Europe sont également renseignées.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

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

Seuil olfactif

La plus basse concentration permettant en principe de percevoir l'odeur de la substance, 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

Falcy M, Malard S – Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. ND 2221. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

Solubilité

Capacité de la substance à se dissoudre dans l'eau ou une autre substance. Elle est donnée de préférence en g/L 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).

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 la substance 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 de mélanges, les constituants peuvent bouillir à différentes températures et l'intervalle de distillation sera indiqué.

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 substance à la masse du même volume d'eau. D_4^{20} indique que les températures de la substance 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 et les gaz lourds (densité supérieure à 1) s'accumulent 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 (réservoir, cuve, caniveau, fosse).

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 du 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 2010/75/UE comme « tout composé organique ainsi que la fraction de créosote 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 < 1 000	1 000 < P < 5 000	P > 5 000
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 : 2 300 Pa à 20 °C	<i>Exemple</i> Oxyde de diéthyle : 58 900 Pa à 20 °C

Indice d'évaporation

Il s'agit d'une grandeur empirique qui exprime la rapidité avec laquelle une substance s'évapore, et dont plusieurs normes donnent la définition et le mode opératoire qui la déterminent.

■ 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 du solvant étudié 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, et 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 de deux couches du fluide, l'une près de l'autre.

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 (PI). On trouve encore parfois l'ancienne unité, la poise (Po) ; 1 Pa.s = 1 PI = 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 m²/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 cm²/s = 10⁻⁴ m²/s et 1 cSt = 1 mm²/s = 10⁻⁶ m²/s.

pH

Grandeur qui mesure l'acidité ou la basicité (alcalinité) d'une substance dissoute dans l'eau (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 ≥ 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 à son 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 Peb ≤ 35 °C ;
- catégorie 2 (très inflammable) : PE < 23 °C et point initial d'ébullition Peb > 35 °C ;
- catégorie 3 (inflammable) : 23 °C ≤ PE ≤ 60 °C.

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.

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

La limite inférieure d'explosivité (LIE) et la limite supérieure d'explosivité (LSE) correspondent aux concentrations d'un gaz (ou des vapeurs d'un liquide combustible ou inflammable), exprimées en concentration volumique dans l'air, entre lesquelles le mélange est inflammable ou explosible en présence d'une source d'inflammation (étincelle, flamme...). Dans la littérature, on peut également rencontrer les termes « limite inférieure et 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 d'explosion (CME), au-dessous de laquelle l'explosion ne se produit pas. Elle est notamment influencée par la granulométrie des poussières et leur taux d'humidité.

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 :

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

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 POUVANT ÊTRE CITÉES DANS LES FICHES TOXICOLOGIQUES

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 % < 1 500). 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 et plus le matériau sera conducteur, plus celle-ci est faible et plus le matériau sera 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 d'un mètre de longueur et d'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). 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 $C = 299\,792\,458\text{ m/s}$ (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'espacement moyen inter-atomique lorsque la température croît.

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 certains cas spécifiques, lorsque cela se justifie par 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 à leurs caractéristiques physico-chimiques. 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 l'état 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 :

- la taille et la distribution en tailles (Microscope Électronique à Balayage (MEB), Microscope à Force Atomique (AFM), diffusion dynamique de la lumière (DLS), comptage individuel en spectrométrie de masse couplée à un plasma induit (spICPMS...)),
- la forme (MEB, AFM),
- l'état d'agglomération et d'agrégation (MEB, DLS, méthode Brunauer, Emmet et Teller, BET),
- la surface spécifique (BET),
- la structure cristalline (diffraction des rayons X / DRX),
- la charge de surface (potentiel zêta).

Les nanomatériaux peuvent se présenter soit sous la forme de particules primaires libres, soit plus généralement sous la forme de particules primaires agglomérées ou agrégées. La taille des particules primaires est généralement comprise entre quelques nanomètres et environ 100 nanomètres (nm). La particule primaire (si elle n'est pas soluble) constitue ainsi le plus petit motif sous lequel le nanomatériau pourra être observé. C'est la raison pour

laquelle il convient de caractériser la distribution des tailles (granulométrie) de ces particules.

Les agrégats sont composés de particules primaires liées, voire fusionnées, entre elles par des forces fortes de type covalentes (quasiment impossibles à rompre). Les agglomérats sont, quant à eux, constitués de particules primaires ou d'agrégats liés entre eux par des forces faibles de type Van der Waals. La surface externe globale d'un agglomérat correspond à la somme des surfaces de ses constituants. Les agglomérats peuvent atteindre plusieurs micromètres.

Les particules primaires peuvent avoir différentes formes (ou morphologies) : sphérique, fibreuse, etc. Leur structure cristalline, c'est-à-dire l'arrangement des atomes, peut également varier : un nanomatériau peut être rencontré sous plusieurs formes cristallines, telles que le dioxyde de titane (anatase, brookite et rutile).

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

Cette caractéristique permet également d'accéder :

- au diamètre moyen des particules via l'application de modèles donnés dans la littérature scientifique et la connaissance de la densité des particules considérées,
- à des indications sur le caractère aggloméré ou agrégé des particules via la comparaison du diamètre moyen obtenu à celui mesuré par microscopie.

Le potentiel zêta représente la charge électrique qu'une particule acquiert grâce au nuage d'ions qui l'entoure quand elle est en suspension ou en solution. Sa mesure apporte une compréhension des causes de dispersion ou d'agrégation des particules.

Pour en savoir plus

- Les nanomatériaux manufacturés. Définitions, effets sur la santé, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. ED 6050. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Aide au repérage des nanomatériaux en entreprise. ED 6174. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux. ND 2355. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Seules les propriétés chimiques essentielles pour la sécurité sont reportées :

- les incompatibilités chimiques traitent des composés susceptibles de réagir violemment avec la substance considérée, ainsi que des produits dangereux qui peuvent se former ; elles indiquent également les associations susceptibles de créer un danger potentiel, telles que :
 - 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 de la substance en présence d'agents (tels que l'air, l'eau, la chaleur et la 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.

VLEP ET MESURAGES

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. Pour les substances agissant selon un mécanisme sans seuil d'effet (génétoxicité, cancérogénicité, sensibilisation respiratoire), une VLEP dite « pragmatique » peut également être élaborée afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail (se référer au document « Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » - Anses, Juillet 2017).

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 d'exposition professionnelle – 8h (VLEP-8h), destinées à protéger les travailleurs des effets à moyen et long terme, mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures. 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 RAC (*ECHA's Committee for Risk Assessment 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 qui sont un objectif minimal de prévention à atteindre.

Depuis 2004, on distingue :

- les valeurs limites réglementaires contraignantes, fixées par décret et intégrées au Code du travail,
- les valeurs limites réglementaires indicatives, fixées par arrêté et intégrées au Code du travail,
- 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 (CNAM), ainsi que par l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

L'Anses a été missionnée par le ministère chargé du travail afin d'organiser la phase d'expertise scientifique indépendante et collective, nécessaire à l'élaboration de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) basées sur des critères sanitaires pour les substances chimiques. Ce comité « Valeurs de référence » de l'Anses, lorsqu'il le juge pertinent, en complément des VLEP atmosphériques, se positionne sur des éléments pouvant être utiles pour la mise en place d'un suivi biologique des expositions par les médecins du travail, et recommande des valeurs limites biologiques (VLB) et/ou de valeurs biologiques de référence (VBR).

La liste des VLEP et VLB recommandées par l'Anses, ainsi que les avis et rapports correspondants, sont disponibles sur le site Internet de l'Anses (<https://www.anses.fr/fr>).

Ces valeurs (VLEP et VLB) établies au niveau français mais pas encore adoptées réglementairement, sont mentionnées dans les fiches toxicologiques.

Généralement, la fiche indique, quand elle existe, la valeur limite fixée par l'ACGIH et/ou par la Commission MAK (cf. Annexe 1 pour les abréviations) :

- l'ACGIH distingue trois catégories de valeurs limites :
 - TLV-TWA (threshold limit value(s)-time-weighted average) : moyennes pondérées sur 8 heures/jour, 40 heures/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 heures/jour, 40 heures/semaine, sauf cas particuliers.

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

Les valeurs limites des gaz et vapeurs sont habituellement exprimées en mg/m³ ou en ppm (parties par million). Pour les aérosols solides (poussières, fibres) ou liquides, elles sont données en mg/m³ ou en fibre/cm³.

ppm

Partie par million en volume, unité également 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] x 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

- Les valeurs limites d'exposition professionnelle. ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).

MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

L'identification des polluants et la détermination de leur concentration dans l'air 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 de l'air que nous jugeons les plus adaptées :

- méthodes Métropol, disponibles sur le site web de l'INRS, développées et validées par l'INRS et les laboratoires inter-régionaux de chimie de la CRAMIF et des CARSAT ;
- méthodes publiées par d'autres 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, « Évaluation de l'exposition aux agents chimiques et biologiques sur le lieu de travail ».

Ces méthodes comprennent successivement :

- un prélèvement par adsorption (pour les gaz et vapeurs) et/ou rétention (pour la matière particulaire) sur un support solide,
- une analyse par l'une ou l'autre des techniques physico-chimiques disponibles dans la plupart des laboratoires (par exemple, chromatographie en phase gazeuse, liquide ou ionique, spectrométries : infra-rouge (IR), de masse couplée à la chromatographie ou à un plasma inductif (ICP-MS), d'absorption atomique (SAAF ou SAA-AET), d'émission à plasma à couplage inductif (ICP-AES)).

En l'absence de méthodes validées et publiées dans le domaine, 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, sous réserve de leur validation au regard des exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques sur les lieux de travail.

Pour en savoir plus

- Exposition sur les lieux de travail – Procédures pour déterminer la concentration d'agents chimiques – Exigences élémentaires relatives aux performances. EN 482:2021. Bruxelles. CEN.
- Base de données Métropol. INRS (<https://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).

Les dangers des substances comburantes qui peuvent augmenter le risque d'inflammabilité lorsqu'elles sont en contact avec des matériaux combustibles sont également mentionnés.

Les produits combustibles (gaz, vapeurs et poussières) sont susceptibles de former avec l'air des atmosphères explosives (AteX) lorsque leur concentration se situe dans le domaine d'explosivité (entre les LIE et LSE).

D'une manière générale, les poussières combustibles (notamment organiques, métalliques, végétales, alimentaires) sont capables de former une AteX dès que le diamètre des particules est inférieur à 500 µm.

Le choix des agents extincteurs pour le matériel de première intervention se fera en fonction du type de feu :

- classe A : feux de matériaux solides ;
- classe B : feux de liquides ou de solides liquéfiés ;
- 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 essentiellement en refroidissant les matériaux en combustion. Elle s'utilise sous forme pulvérisée et convient bien aux feux de classe A. On adjoint souvent à l'eau des additifs (par exemple, les AFFF ou agent formant un film flottant), afin d'accroître son pouvoir extincteur par isolement du combustible et de combattre les feux de classe B, voire de classe F. Elle peut également être utilisée sous forme de mousse, par l'adjonction d'émulseurs.

■ Les poudres : elles agissent par isolement et/ou par inhibition. On distingue les poudres BC, efficaces sur les feux de classe B et C, et les poudres ABC, dites polyvalentes, efficaces sur les trois premières classes de feux. Certaines poudres spécifiques agissent sur les feux de classe D, mais doivent être manipulées par des personnes spécifiquement formées.

■ Le dioxyde de carbone : il favorise l'extinction en diminuant la teneur en oxygène de l'atmosphère. Il agit donc par étouffement mais également, dans une moindre mesure, par refroidissement et est efficace sur les feux de classe B ou 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

- Incendie et lieu de travail. Prévention et organisation dans l'entreprise. ED 990. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Les mélanges explosifs. Gaz et vapeurs. ED 911. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Les mélanges explosifs. 2. Poussières combustibles. ED 944. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. ED 6054. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

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, subchronique 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, ceux-ci sont appelés « organes cibles » ; dans le cas contraire, on parle de toxicité générale.

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 page suivante).

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 des 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 œsophage : 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.

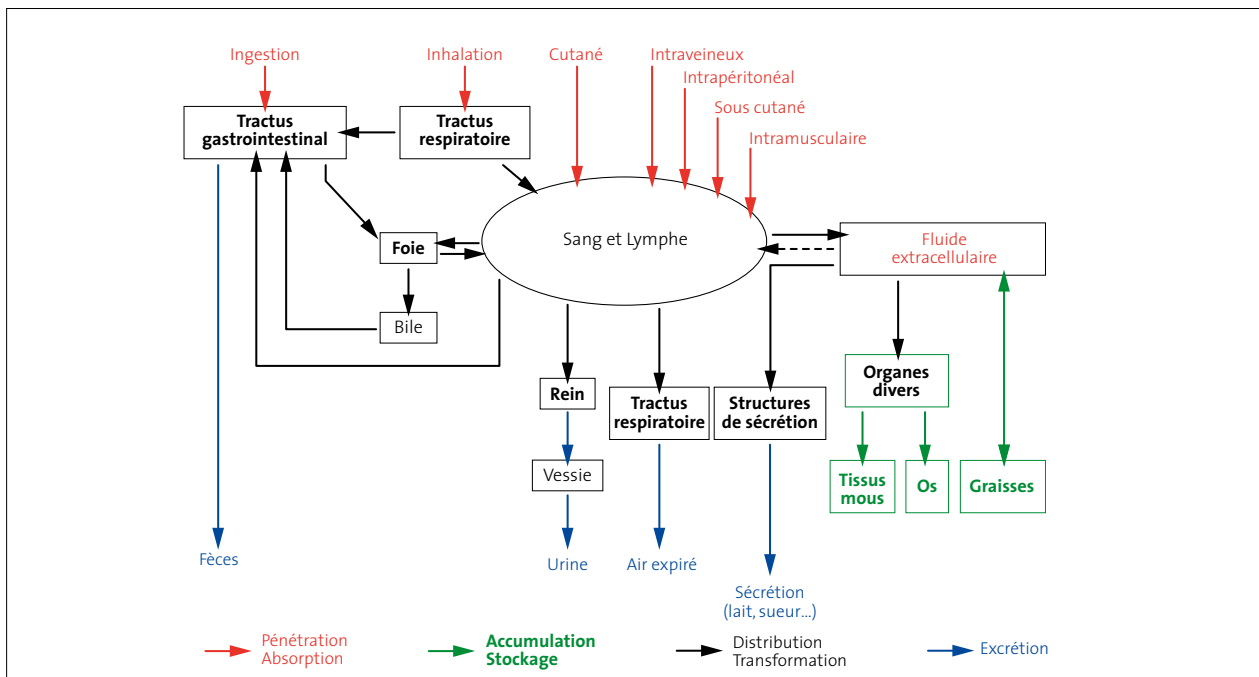


Fig. 1. Métabolisme des substances chimiques dans l'organisme.

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...), de la solubilité de la substance et de la taille des particules (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, quant à elles, se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures et, dans une moindre mesure, dans la région trachéo-bronchique (fig. 3 page suivante).

* 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)

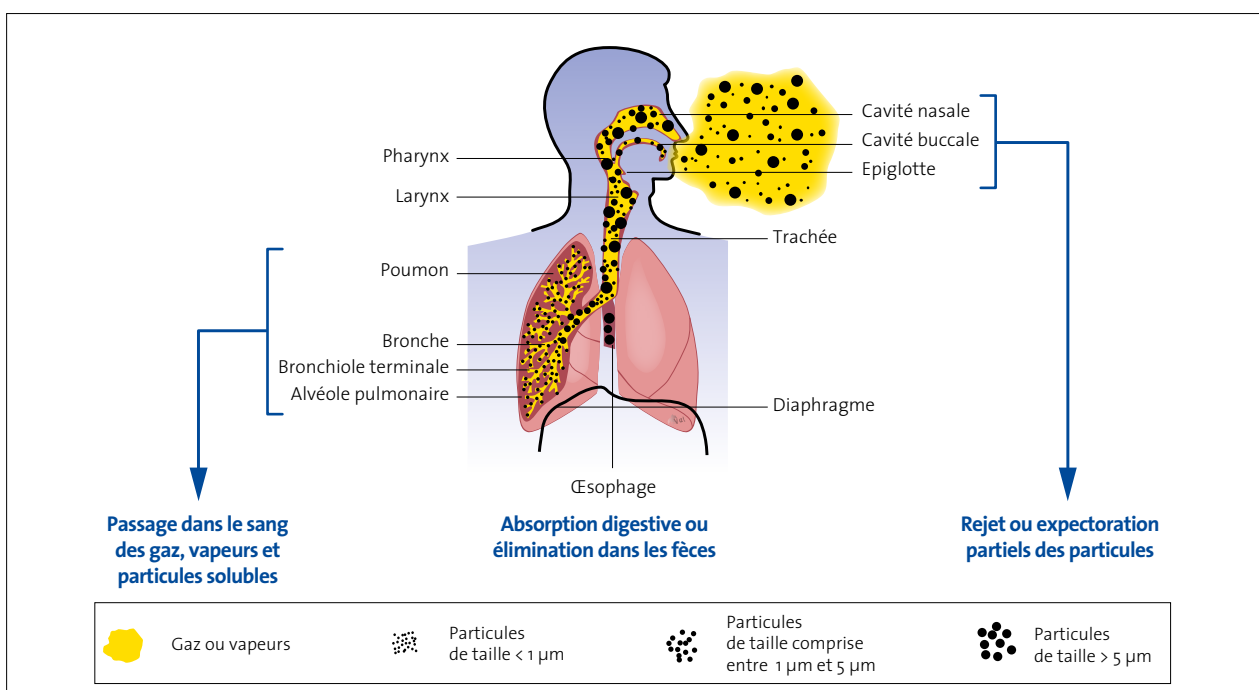


Fig. 2. Pénétration, absorption, dépôt et distribution des substances inhalées.

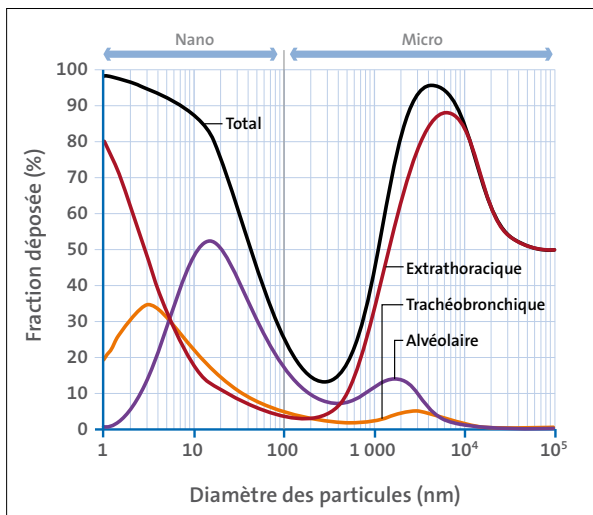


Fig. 3. Dépôt total et régional chez l'Homme, en fonction du diamètre des particules inhalées.

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, et les composés non polaires (liposolubles ou solubles dans les graisses) se dissolvent dans les matériaux lipidiques et se diffusent entre les filaments de kératine. L'hydratation de la peau, l'altération de l'épiderme, la température et/ou la présence de solvant modifient 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 intraartérielles (absorption rapide), intramusculaires, intrapéritonéales (ip) ou intrapleurales (absorption lente).

Distribution

Les substances absorbées sont distribuées dans l'organisme selon des modèles à un, deux 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 concentration 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 naissance 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, et soit 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.

Excrétion

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 voies d'excrétion existent, dont les plus importants sont l'urine, les fèces et l'air expiré (fig. 4).

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.

Surveillance biologique de l'exposition

Est indiquée ici la possibilité d'évaluer l'imprégnation d'un travailleur à une substance chimique par une méthode de dosage dans un milieu biologique.

S'il existe des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) pour le milieu de travail en France et/ou à l'étranger, l'information ci-après est mentionnée : « Il existe des valeurs biologiques d'interprétation pour la population professionnellement exposée ». Ces données sont introduites dans le chapitre Recommandations, § - Au point de vue médical.

Pour en savoir plus

BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques (<https://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 heures. Les espèces les plus fréquemment utilisées sont le rat (voie orale ou inhalation), le lapin (voie cutanée), la souris et parfois 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'exposition et les modifications cliniques ou biologiques induites. Généralement, la sévérité de la réponse augmente avec la dose.

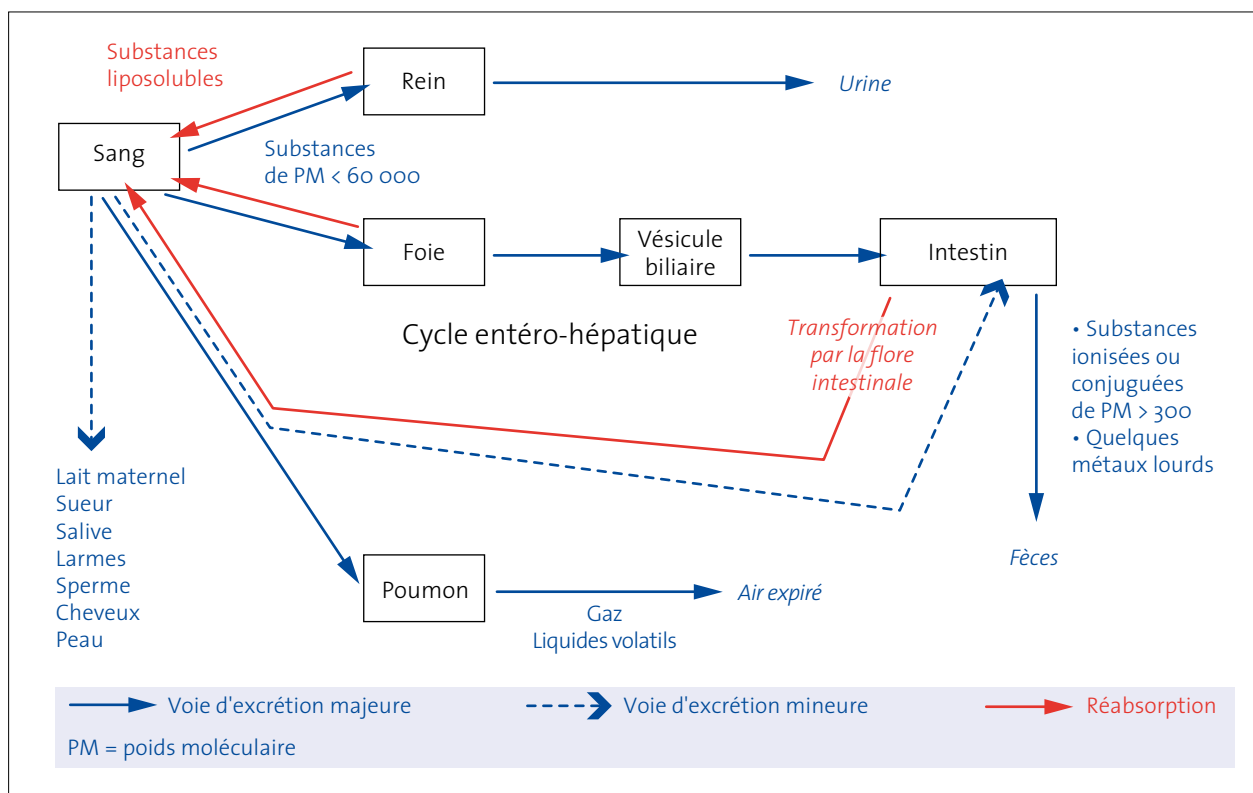


Fig. 4. Élimination des substances.

Cette relation établit le fait que le produit chimique a bien induit les effets observés et mesure la plus faible dose efficace (effet-seuil).

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 1 les critères de classification des substances dangereuses sur la base de l'estimation de la toxicité aiguë (ETA) (d'après le tableau 3.1.1 de l'annexe 1 du règlement CLP).

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 (gonflement dû à l'accumulation de liquide séreux dans le tissu cutané), escarre ou nécrose (dégénérescence qui aboutit à la mort cellulaire ou tissulaire), hyperplasie, effet corrosif (destruction tissulaire irréversible sur toute la profondeur de la peau).

Pour les tests *in vivo*, le lapin est l'espèce préférée, car plus sensible que l'Homme pour l'irritation cutanée. Plusieurs tests *in vitro* permettent d'évaluer les effets corrosifs.

Selon la gravité et la durée des effets observés, les substances peuvent être classées et étiquetées comme corrosives (H314) ou irritantes (H315).

Les tests par exposition cutanée répétée peuvent mettre en évidence certains effets : dessèchement, desquamation ou gerçures de la peau, liés aux propriétés dégraissantes des substances (EUH066).

Irritation oculaire

Les tests d'irritation oculaire mesurent la réponse oculaire : rougeur ou œdème de la conjonctive, opacité cornéenne, signes inflammatoires de l'iris. Seuls des tests *in vitro* sont actuellement réalisés (des tests *in vivo*, notamment chez le lapin, ont pu être réalisés auparavant).

Selon la gravité des effets observés, les substances pourront être classées et étiquetées comme irritantes (H318) ou sévèrement irritantes (H319).

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), 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 une inflammation non spécifique (irritation), mais à une réponse immunitaire spécifique, anormale et excessive, survenant seulement chez certains sujets (réaction d'hypersensibilité). Ces réactions impliquent deux phases : phase de « sensibilisation » (lors du premier contact ou le plus souvent après des contacts répétés avec la substance) et phase de « déclenchement » (réponse lors d'un nouveau contact chez un sujet préalablement sensibilisé).

Parmi les réactions d'hypersensibilité, peuvent être distinguées :

- la réaction d'hypersensibilité de type I (hypersensibilité immédiate), qui implique les immunoglobulines (IgE), dont les manifestations apparaissent dans les minutes qui suivent le contact avec la substance sensibilisante (exemple : urticaire) ;

- la réaction d'hypersensibilité de type IV (hypersensibilité retardée), qui fait intervenir une réaction immunologique cellulaire, dont les effets apparaissent le plus souvent 24 à 72 heures après l'exposition (exemple : dermatite de contact allergique).

Il n'existe pas de méthode d'essai unique qui permette d'identifier toutes les substances ayant un potentiel sensibilisant. Les essais toxicologiques actuellement disponibles détectent principalement des substances induisant une hypersensibilité retardée.

Des tests *in vivo* ont été validés pour évaluer le potentiel sensibilisant des substances.

Le test de maximalisation de Magnusson et Kligman et le test de Buehler chez le cobaye explorent les deux phases de sensibilisation et de déclenchement. Les animaux sont exposés une première fois à la substance testée par injection intradermique ou application épidermique (exposition d'induction), puis, environ deux semaines après, à une dose de déclenchement, la réaction cutanée étant comparée à celle d'animaux témoins.

Voie d'exposition	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Orale (mg/kg de poids corporel)	ETA ≤ 5	5 < ETA ≤ 50	50 < ETA ≤ 300	300 < ETA ≤ 2000
Cutanée (mg/kg de poids corporel)	ETA ≤ 50	50 < ETA ≤ 200	200 < ETA ≤ 1000	1000 < ETA ≤ 2000
Gaz (ppmV)	ETA ≤ 100	100 < ETA ≤ 500	500 < ETA ≤ 2500	2500 < ETA ≤ 20 000
Vapeurs (mg/L)	ETA ≤ 0,5	0,5 < ETA ≤ 2	2,0 < ETA ≤ 10	10 < ETA ≤ 20
Poussières et brouillards (mg/L)	ETA ≤ 0,05	0,05 < ETA ≤ 0,5	0,5 < ETA ≤ 1	1 < ETA ≤ 5

Tableau 1. Critères de classification des substances dangereuses sur la base de l'estimation de la toxicité aiguë (ETA) (d'après le tableau 3.1.1 de l'annexe 1 du règlement CLP).

L'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (LLNA ou Local Lymph Node Assay) chez la souris explore uniquement la phase d'induction de la sensibilisation cutanée, en mesurant la prolifération lymphocytaire dans les ganglions lymphatiques auriculaires qui drainent le site d'application de la substance chimique.

Des tests *in chemico* et *in vitro* sont également approuvées par l'UE et l'OCDE et sont actuellement utilisées en première intention en cas de nouvelle évaluation (pour plus d'information, consulter le site de l'agence européenne : <https://echa.europa.eu/fr/support/testing-methods-and-alternatives>).

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 *in chemico*, *in vitro* ou *in vivo* ont donné des résultats positifs.

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) sont en principe fondés sur des données humaines.

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 sont 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 (RE H372 cat 1 ou H373 cat 2, toxicité spécifique pour certains organes cibles / exposition répétée).

Effets ototoxiques

L'ototoxicité d'une substance peut se définir par sa capacité à induire des effets néfastes sur les fonctions et/ou les structures de l'oreille interne. L'oreille interne est composée de la cochlée (organe de l'audition) et du vestibule (organe périphérique de l'équilibre). Une substance ototoxique peut impacter l'oreille interne à différents niveaux et induire des troubles de l'audition et/ou de l'équilibre.

En milieu professionnel, diverses substances peuvent présenter un effet ototoxique : des solvants, des métaux, des gaz asphyxiants, etc.

Les données proviennent le plus souvent d'études expérimentales (*in vitro* ou *in vivo* chez l'animal), les études menées chez l'Homme étant plus rares.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour explorer le fonctionnement du système auditif (audiométrie tonale et vocale, oto-émissions acoustiques évoquées, potentiels évoqués auditifs...) et vestibulaire (épreuves caloriques, tests oculomoteurs, tests neurocomportementaux...) et essayer de localiser le niveau de l'atteinte.

En termes de prévention, le fait qu'une substance présente une ototoxicité doit conduire à la vigilance en cas de co-expositions avec d'autres agents ototoxiques (professionnels ou non), comme le bruit ou certains médicaments (par exemple, certains antibiotiques, anticancéreux, diurétiques...), et ce d'autant que les substances ototoxiques peuvent persister plusieurs semaines dans les liquides de l'oreille interne, favorisant les co-expositions et de potentiels effets synergiques.

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 les 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* (léthalité dominante, mutation d'un locus spécifique, translocation héréditaire, anomalies chromosomiques, échanges de chromatides sœurs, 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 hérissables : 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 (micronoyaux, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs), tests d'effet sur l'ADN (synthèse non programmée, liaison covalente), le sang périphérique (micronoyaux, 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 cancérogène 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 critères de classification selon le règlement CLP sont présentés dans le tableau 2.

Effets cancérogènes

La cancérogenèse est un processus complexe multi-étapes de croissance et de différenciation anormale, 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 cancérogène lorsqu'elle provoque une augmentation de l'incidence (fréquence d'apparition) 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 cancérogène, telles que des

Cat 1A ; H340	Cat 1B ; H340	Cat 2 ; H341
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 mutagenicité héréditaire sur les cellules germinales de mammifères ; – essais <i>in vivo</i> de mutagenicité 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 sans que la transmission de ces mutations à la descendance n'ait été établie.	Résultats positifs : – essai <i>in vivo</i> de mutagenicité sur des cellules somatiques de mammifères ; – autres essais <i>in vivo</i> de génotoxicité sur des cellules somatiques ; – essais de mutagenicité <i>in vitro</i> ; – analogie de relation structure-activité avec des agents mutagènes connus des cellules germinales.

Tableau 2. Effets génotoxiques, critères de classification selon le règlement CLP.

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 intra-péritonéale ou en sous-cutanée) si la cible n'est pas pertinente pour l'Homme ;
- 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).

Les classes définies par le règlement CLP (cancérigènes 1A, 1B et 2), ainsi que leurs critères, sont présentés dans le tableau 3.

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 tirés d'études sur l'animal, des données chez l'Homme (cf. section suivante) et d'autres informations pertinentes.

Pour en savoir plus

Classification et monographies du IARC (<https://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 spermatogenèse ou de l'ovogenèse, sur l'activité hormonale ou la réponse physiologique qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation elle-même ou le développement de l'ovule fécondé 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 (fœtotoxicité), 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 structurelles (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 développement pubertaire normal.

L'embryon correspond à la première période de la vie intra-utérine de la fécondation à la fin de l'organogenèse. Le fœtus correspond à la période de la vie intra-utérine comprenant la maturation fonctionnelle et la croissance jusqu'à la naissance.

Cat 1A ; H350	Cat 1B ; H350	Cat 2 ; H351
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.

Tableau 3. Effets cancérigènes, classes et critères de classification selon le règlement CLP.

Cat 1A ; H360	Cat 1B ; H360	Cat 2 ; H361
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 sur 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.	

Tableau 4. Toxicité, classes et critères de classification selon le règlement CLP.

Des études appropriées (étude de fertilité sur une ou deux génération(s), étude de tératogénèse) 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 particulier de l'action néfaste de substances neurotoxiques sur les fonctions et le développement du système nerveux chez le fœtus et le nouveau-né, avec un retentissement important sur l'adulte. Des tests spécifiques sont réalisés lors des études de développement, pour évaluer le comportement neuropsychique des animaux après leur naissance.

Des NOAELs et LOAELs sont déterminés pour la fertilité, l'embryo- et la fœtotoxicité, la tératogénèse 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'effet toxique, 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.

Les classes définies par le règlement CLP ainsi que leurs critères sont présentés dans le tableau 4 page précédente.

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

Pour en savoir plus

Guide DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction). INRS (<https://www.inrs.fr/demeter>).

Effets 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 niveaux d'exposition.

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 anti-œstrogénique, ou bien les hormones synthétiques, comme les œstrogènes médicamenteux (diéthylstilbestrol), les stéroïdes médicamenteux (pilules contraceptives) ;

- les produits chimiques : des pesticides (par ex. des organochlorés), des plastifiants (phtalates), des sous-produits de dégradation des antioxydants, des biocides 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 xénœstrogènes (substances œstrogéniques étrangères 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 des perturbateurs endocriniens sur le système endocrinien peuvent être assez variées, mais les plus étudiées sont actuellement :

- altérations des fonctions de reproduction masculine : 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 hormono-dépendantes : cancers des testicules ou du sein, endométriose ;
- perturbation de la fonction thyroïdienne.

Concernant les listes de perturbateurs endocriniens potentiels, trois initiatives sont intéressantes à considérer, compte tenu de la robustesse de leur méthodologie.

L'Anses a été missionnée par les ministères chargés de la Santé et de l'Environnement afin d'organiser la phase d'expertise scientifique, nécessaire à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » de l'Anses s'est positionné sur la base d'une méthode de priorisation transparente sur une liste de substances d'intérêt issues d'un recensement de substances retenues en raison de leur activité endocrine et des effets identifiés, et figurant dans des listes publiées au niveau européen et international. La liste ainsi établie et publiée en 2021 (ainsi que les avis et rapports correspondants) est disponible sur le site Internet de l'Anses (<https://www.anses.fr/fr/content/annexe-de-lavis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9laboration-d%E2%80%99une-liste-de-substances>). Elle comprend trois catégories correspondant aux substances PE avérées (catégorie I), présumées (catégorie II) ou suspectées (catégorie III).

L'une des initiatives internationales retenue par l'Anses dans sa méthode de recensement des substances d'intérêt est la base de données DEDuCT (*Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles*- Initiative non gouvernementale en Inde). L'Anses a considéré la liste DEDuCT dans sa version 2019, qui recensait à l'époque 686 perturbateurs endocriniens potentiels à partir de 1796 articles scientifiques. La base DEDuCT a été mise à jour en octobre 2020 (<https://cb.imsc.res.in/deduct/>) et inclut désormais 792 perturbateurs endocriniens potentiels recensés à partir de 2218 articles scientifiques. Elle distingue quatre catégories de substances en fonction de la nature des données disponibles, indiquant un niveau de preuve *a priori* :

- Catégorie I : effets de perturbation endocrinienne rapportés *in vivo* chez l'Homme.
- Catégorie II : effets rapportés *in vivo* chez les rongeurs et *in vitro* sur cellules humaines.
- Catégorie III : effets rapportés uniquement *in vivo* chez le rongeur, des données sur le mode d'action manquent.
- Catégorie IV : effets rapportés *in vitro* sur cellules humaines, des données sur l'effet néfaste associé manquent.

Par ailleurs, depuis le 2 juin 2020, le site edlists.org (<https://edlists.org/the-ed-lists>) répertorie les substances reconnues comme étant des perturbateurs endocriniens dans la réglementation européenne sur les produits chimiques. Ce site est le résultat d'une coopération entre plusieurs États membres dont la France. Il contient 3 listes de perturbateurs endocriniens :

- Liste I : substances reconnues comme perturbateurs endocriniens dans l'Union européenne.
- Liste II : substances en cours d'évaluation pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne suspectées dans le cadre d'une législation européenne.
- Liste III : substances considérées comme perturbateurs endocriniens dans l'un des États membres participants.

Les fiches toxicologiques mentionnent la présence des substances sur une ou plusieurs de ces listes (Anses, ED lists, DEDuCT).

Effets neurotoxiques

La neurotoxicité d'une substance peut se définir par sa capacité à induire des effets néfastes au niveau du système nerveux central (SNC) ou périphérique (SNP).

Le SNC comprend le cerveau, le cervelet et la moelle épinière. Il baigne dans le liquide céphalo-rachidien et il est protégé par une enveloppe, les méninges, par la boîte crânienne et la colonne vertébrale. Son rôle est de recevoir, analyser et traiter les informations qui lui parviennent de récepteurs répartis dans l'ensemble de l'organisme.

Le système nerveux périphérique est formé des ganglions nerveux, des nerfs sensitifs responsables de la transmission des informations sensorielles au SNC, et des nerfs moteurs qui pilotent essentiellement des mouvements en stimulant les muscles. D'une façon générale, les nerfs assurent la communication entre le système nerveux central et les autres organes.

Toutes les fonctions de l'organisme peuvent être affectées par des substances toxiques, mais le système nerveux est particulièrement vulnérable pour les raisons suivantes :

- contrairement à d'autres cellules qui composent l'organisme, la grande majorité des cellules nerveuses, appelées neurones, ne peuvent pas se régénérer. Les dom-

mages toxiques au cerveau ou à la moelle épinière sont, par conséquent, généralement permanents ;

- certaines régions du cerveau et des nerfs peuvent être directement exposées à des produits chimiques neurotoxiques présents dans le sang, nombre d'entre eux traversant la barrière hémato-encéphalique ;

- les caractéristiques architecturales particulières des cellules nerveuses, avec leurs longs axones et dendrites, fournissent une vaste surface d'attaque de contact et sont donc intrinsèquement sensibles aux attaques chimiques ;

- les multiples fonctions supportées par le système nerveux reposent sur des équilibres électrochimiques impliquant de nombreux types de canaux et un large éventail de neurotransmetteurs et de récepteurs associés. Cette diversité offre aux produits chimiques étrangers de nombreuses possibilités d'interférence avec les processus physiologiques garantissant le bon fonctionnement de l'organisme ;

- en corollaire, même des changements mineurs dans la structure ou la fonction du système nerveux peuvent avoir des conséquences profondes sur les fonctions neurologiques, comportementales, cognitives ou psychiques.

D'une façon générale, une substance peut être considérée comme neurotoxique si elle entraîne des modifications néfastes de la structure ou de la fonction du système nerveux à la suite d'expositions uniques ou répétées.

Parmi les effets immédiats sur le système nerveux, on peut citer, par exemple, les effets narcotiques générés par l'absorption d'alcool ou par l'inhalation de solvants présents dans les vapeurs de peintures. Les effets narcotiques font le plus souvent suite à des expositions aiguës et sont transitoires (disparition à l'arrêt de l'exposition). Ils font l'objet d'une classification CLP spécifique européenne H336 : « peut provoquer somnolence ou vertiges ». Il existe cependant des substances pouvant endommager le système nerveux de façon permanente après une exposition unique, c'est le cas par exemple de certains pesticides organophosphorés ou de dérivés organiques de métaux, tels que le triméthylétain.

À l'inverse, d'autres substances ne provoquent des effets néfastes qu'à la suite d'une exposition chronique, durant des mois ou des années. Par ailleurs, on se doit d'être très prudent lors de la caractérisation des effets neurotoxiques d'une substance, car la dose revêt une importance capitale. En effet, de nombreux composés chimiques, à l'instar de certains médicaments par exemple, ont des effets bénéfiques à faible dose, mais deviennent neurotoxiques au-delà d'un certain seuil. Quoi qu'il en soit, le potentiel neurotoxique doit donc toujours être exprimé à travers une relation dose-effet.

Un agent chimique neurotoxique peut impacter le système nerveux à différents niveaux et de différentes façons. Au niveau moléculaire, une substance peut interférer avec la synthèse des protéines ou la production de neurotransmetteurs. Au niveau cellulaire, une substance peut modifier le flux d'ions à travers la membrane cellulaire, perturbant le potentiel transmembranaire et ainsi la transmission d'informations entre les cellules nerveuses. Ces différentes altérations fonctionnelles peuvent perturber les fonctions sensorielles, motrices, et même les processus d'apprentissage et de mémorisation.

L'estimation des propriétés neurotoxiques de composés chimiques repose souvent sur des expérimentations

menées sur des modèles animaux. Comme mentionné ci-dessus, la neurotoxicité peut se répercuter à différents niveaux : biochimique, anatomique, physiologique ou comportemental.

Pour dresser un tableau complet de la neurotoxicité d'une substance, il faut donc mesurer ses effets sur de multiples marqueurs (ou « end points ») : des changements cognitifs (attention, apprentissage, mémoire, prises de décision, etc.) ou moteurs (réflexes, coordination, sensibilité, convulsions, etc.), des perturbations neurophysiologiques (vitesse de conduction nerveuse, oscillations cérébrales, potentiels évoqués sensoriels, etc.), des déséquilibres neurochimiques (synthèse, relargage ou dégradation des neurotransmetteurs, protéines ou enzymes, etc.) ou des dommages structurels (changements morphologiques du cerveau, démyélinisation, hémorragies, œdèmes, mort cellulaire, dilatation des ventricules, etc.).

Chez l'Homme, une grande partie de ces marqueurs de toxicité est bien évidemment inaccessible. L'estimation de la neurotoxicité d'une substance repose donc essentiellement sur des évaluations neurologiques cliniques, des tests neuropsychiatriques, électrophysiologiques ou par des méthodes de neuro-imagerie. Plusieurs types d'investigations peuvent être conduits : des études de cas cliniques, le plus souvent lors d'expositions accidentelles ou lors d'études épidémiologiques.

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'intoxication. Comme c'est le plus souvent le cas en toxicologie, la nature et l'intensité de l'intoxication observée dépendront 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 spécifiées.

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).

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 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'œil, 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 peut également être 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 œdème 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 données chez l'Homme de réactions d'hypersensibilité cutanées (dermatite de contact allergique, urticaire) ou respiratoires (rhinite, asthme, pneumopathie d'hypersensibilité). Le plus souvent, il s'agit de rapports de cas étayés, pour les réactions cutanées, par des tests épicutanés ou patch-tests (dermatite de contact allergique) ou des prick-tests (urticaire de contact) et, pour les réactions respiratoires, par des tests de provocation nasale (rhinite, asthme) ou bronchique spécifique ou non spécifique (asthme).

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 informations présentées dans la fiche tiennent compte de ces biais et essayent 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 anomalies indiquées 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 perturbateurs endocriniens

Un sous-paragraphe spécifique pourra faire mention des effets potentiels sur le système endocrinien chez l'Homme, ainsi que les mécanismes d'action qui y sont associés.

Effets génotoxiques

Pour un nombre croissant de substances, on dispose d'études visant à mettre en évidence une action mutagène chez l'Homme. Les méthodes sont dérivées de celles décrites dans le chapitre *Toxicité expérimentale*. La présence d'un mutagène est le plus souvent recherchée 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 : adduits 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 des 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 le délai d'apparition 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 délicate l'évaluation des risques potentiels.

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.

Effets sur la reproduction

Les effets sur la reproduction traitent des altérations de la fertilité (chez l'homme et chez la femme), des risques d'avortement (fausse couche), de prématurité, et de toute action perturbant le développement de la descendance (malformations pour l'essentiel, mais aussi retards de croissance intra-utérin et atteinte du développement postnatal). L'exposition *in utero* à un neurotoxique peut entraîner 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.

Les effets sur ou *via* l'allaitement sont également indiqués.

Il est particulièrement important de connaître les niveaux, les conditions et les périodes d'exposition pour lesquels sont survenus les effets rapportés dans la littérature scientifique. En effet, s'agissant de la toxicité pour le développement, les effets sont dans la plupart des cas des effets à seuil, survenant à partir d'une certaine dose et seulement en cas d'exposition au cours d'une phase particulière de la grossesse. Les données toxicologiques disponibles dans l'espèce humaine, concernant les effets sur la reproduction des substances chimiques, sont généralement limitées. 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.

RÉGLEMENTATION

Les textes cités se rapportent essentiellement à la **prévention du risque chimique en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale**. Les rubriques « Protection de la population », « Protection de l'environnement » et « Transport » ne sont que très partiellement renseignées. Les textes spécifiques liés à des usages particuliers des substances chimiques en tant que substance active biocide ou phytosanitaire sont très peu détaillés.

SÉCURITÉ ET SANTÉ AU TRAVAIL

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 le suivi individuel de l'état de santé des salariés exposés.

Quinze rubriques peuvent composer ce chapitre mais n'apparaissent pas systématiquement pour toutes les substances. 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)

Ce paragraphe sur les règles générales de prévention des risques dus aux agents chimiques dangereux (ACD) figure généralement dans toutes les fiches toxicologiques.

2. Mesures de prévention des risques chimiques des agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP

Les textes cités sont liés aux règles particulières applicables aux agents chimiques dangereux définis réglementairement comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR). Des règles spécifiques peuvent être indiquées pour les activités pouvant exposer à l'amiante, à la silice cristalline ou au plomb et ses composés.

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 : « Aération et assainissement des lieux de travail. Aide-mémoire juridique » TJ 5, INRS (<https://www.inrs.fr/>).

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. Le lecteur complètera utilement les informations fournies par le document : « Prévention des incendies sur les lieux de travail. Aide-mémoire juridique » TJ 20, INRS (<https://www.inrs.fr/>).

5. Douches

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

6. 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.

7. Maladies à caractère professionnel

Ce paragraphe figure systématiquement dans toutes les fiches toxicologiques. Le lecteur complètera utilement les informations fournies par le document : « Les maladies professionnelles du régime général. Aide-mémoire juridique » TJ 19, INRS (<https://www.inrs.fr/>).

8. Maladies professionnelles

Une substance peut être visée par plusieurs tableaux de maladies professionnelles. C'est notamment le cas de quelques solvants spécifiques : par exemple, le toluène est inscrit au tableau 4bis, ainsi qu'au tableau n° 84 relatif aux affections engendrées par les solvants organiques, on indiquera alors les tableaux n° 4bis et 84 (solvant).

9. Suivi Individuel Renforcé

Les travailleurs affectés à un poste présentant des risques particuliers comme l'amiante, le plomb, les agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction mentionnés à l'article R. 4412-60 du Code du travail, bénéficient d'un suivi individuel renforcé (articles R. 4624-22 à 28 du Code du travail).

L'article R. 4624-23 du Code du travail prévoit dans son alinéa III la possibilité pour l'employeur de compléter la liste de ces postes à risques particuliers, s'il le juge nécessaire.

10. Surveillance médicale post-exposition ou post-professionnelle (Code de la Sécurité sociale et Code du travail)

Les travailleurs bénéficiant du dispositif de suivi individuel renforcé, ou qui ont bénéficié d'un tel suivi au cours de leur carrière professionnelle, ou qui ont été exposés à un ou plusieurs risques particuliers (notamment amiante, plomb, et agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, mentionnés à l'article R. 4412-60 du Code du travail) avant la mise en œuvre du dispositif de suivi individuel renforcé, doivent être examinés par le médecin du travail lors d'une visite médicale. Cette visite, organisée dans les meilleurs délais après la cessation de l'exposition ou, en cas de maintien de l'exposition, avant le départ à la retraite, vise à établir, pour les facteurs dits « de pénibilité » (notamment les agents chimiques dangereux), une traçabilité et un état des lieux des expositions. L'objectif est la mise en place d'une surveillance post-exposition ou post-professionnelle en lien avec le médecin traitant et le médecin conseil des organismes de Sécurité sociale.

11. Classification et étiquetage

Dans cette rubrique, on distingue les substances et les mélanges de substances.

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié) a introduit, dans l'Union européenne, la majorité des recommandations internationales du système harmonisé de classification et d'étiquetage, ou SGH. L'étiquette doit être conforme au règlement CLP depuis le 1^{er} décembre 2010 pour les substances, et le 1^{er} juin 2015 pour les mélanges (hors dérogations ayant couru pendant deux années supplémentaires)..

La classification et l'étiquetage de nombreuses substances figurent dans l'annexe VI du règlement CLP et ses modifications (ATP).

Par ailleurs, si la substance n'est pas inscrite à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède donc pas de classification et d'étiquetage officiels harmonisés au niveau de l'Union européenne, mais que certains fournisseurs proposent une autoclassification compte-tenu des informations à leur disposition, et que cette proposition de classification est en cohérence avec les données de dangers indiquées dans la fiche toxicologique, ces propositions d'autoclassification y sont reportées dans ce chapitre.

12. Travaux interdits

Cette rubrique concerne, pour des substances nommément désignées ou ayant une certaine classification (ex. : CMR 1A, 1B, etc.), des publics précis :

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

13. Réglementations spécifiques concernant la protection des travailleurs

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

14. Entreprises extérieures

Seront cités ici l'article R. 4512-7 du Code du travail et l'arrêté du 19 mars 1993 fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention et/ou « l'arrêté du 10 mai 1994 fixant dans les établissements agricoles visés à l'article L. 231-1 du Code du travail, la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention en application de l'article R. 237-8 dudit Code ».

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

Ce paragraphe concerne les substances dont les utilisations professionnelles sont réglementairement interdites ou limitées, ou qui sont inscrites sur des listes de produits chimiques au niveau européen.

Y seront citées :

- les substances susceptibles de faire partie de la liste SVHC (Substance of Very High Concern), notamment les substances cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (CMR) ou les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien ;
- les substances inscrites à l'annexe XIV de REACH qui ne peuvent plus être utilisées ni être mises sur le marché, sauf si une autorisation a été accordée par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ;
- les substances et leurs utilisations, inscrites à l'annexe XVII de REACH qui vise à limiter la fabrication, l'utilisation ou la mise sur le marché de substances qui présentent un risque non maîtrisé ;
- les produits CMR de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP 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) ;
- les produits phytopharmaceutiques (matières actives seulement) 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.

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

Pour en savoir plus

- Dossier « Réglementation de la prévention des risques chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/risques/chimiques/reglementation.html>).
- Aération et assainissement des lieux de travail. Aide-mémoire juridique, TJ 5. INRS (<https://www.inrs.fr/>).



- Les maladies professionnelles du régime général. Aide-mémoire juridique, TJ 19. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Tableaux des maladies professionnelles. INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp.html>).
- Les valeurs limites d'exposition professionnelle. ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- Prévention des incendies sur les lieux de travail. Aide-mémoire juridique, TJ 20. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Dossier « Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses ». INRS (<https://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>).
- Dossier « Agents chimiques CMR ». INRS (<https://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>).
- Base de données « Liste des substances chimiques classées cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/substancesCMR.html>).
- Mémento du règlement CLP. Classification, étiquetage et emballage des produits chimiques. ED 6207. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- Helpdesk Biocides : service national d'assistance. Anses (<https://www.helpdesk-biocides.fr/>).
- Helpdesk REACH : service national d'assistance réglementaire. INERIS (<https://reach-info.ineris.fr/>).
- Helpdesk CLP : service national d'assistance réglementaire. INERIS (<https://clp-info.ineris.fr/>).

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.

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 installations ayant des activités ou utilisant des substances présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime des Installations Classées Pour l'Environnement (ICPE).

Afin d'avoir des informations thématiques sur les installations classées, il faut consulter le site suivant : <https://aida.ineris.fr>, ou le ministère chargé de l'Environnement



et ses services (Dreal (Directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de commerce et d'industrie)).

TRANSPORT

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.

Pour en savoir plus, il faut se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit « Accord ADR ») en vigueur.

Pour en savoir plus

Consulter les services du ministère chargé du Transport.

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, de la manipulation et de la gestion des déchets de la substance considérée. Ces recommandations restent générales, car elles dépendent beaucoup des conditions de mise en œuvre 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.

Information et formation des travailleurs

L'information et la formation du personnel, ainsi que les règles d'hygiène à instaurer (douches, nettoyage des vêtements de travail et des locaux...), y sont développées.

Manipulation

Cette rubrique traite 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) et les précautions à prendre pour éviter les risques d'inflammation.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Après la mise en place de dispositifs de protection collective, et si un risque résiduel d'exposition à un produit chimique dangereux persiste, des équipements de protection individuelle (EPI) (appareils de protection respiratoire, gants, lunettes, vêtements de protection...) adaptés aux risques sont mis à disposition. Des exemples pourront être proposés dans la fiche toxicologique.

Stockage

Les recommandations portent notamment sur la conception des lieux de stockage et sur 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 œuvre (cuve de rétention, ventilation), ainsi que les mesures à prendre pour des interventions d'urgence.

Cette rubrique peut indiquer les informations suivantes, quand elles sont disponibles et utiles à l'utilisateur :

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

Déchets

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

Conduite à tenir en cas d'urgence

Ce paragraphe s'adresse principalement aux services d'intervention internes et externes (secouristes du travail, préventeurs tels que les personnels des Services de Santé au Travail (SST), hygiénistes, etc.). Y seront précisés les règles de limitation d'accès ou d'évacuation du personnel à appliquer en cas d'accident, les équipements de premiers secours et de protection individuelle à utiliser, le matériel de premier secours (douches de sécurité, rince œil...), afin de limiter les conséquences de l'accident, non seulement pour la victime mais également pour les autres personnes présentes et l'environnement.

II. AU POINT DE VUE MÉDICAL

Suivi en santé au travail des travailleurs exposés

Les conseils pour le contenu du suivi de l'état de santé proposés dans ce chapitre ne sont pas des obligations réglementaires, sauf dans quelques cas où la réglementation fixe des recommandations spécifiques. Ces conseils sont ceux qui paraissent les plus adaptés à des expositions continues ou régulières au produit pur : ils ont pour objectif de guider le médecin du travail soucieux de mettre en place le suivi de l'état de santé le plus approprié. Ils ne peuvent en aucun cas 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.

Les organes indiqués comme à surveiller en priorité lors de l'examen clinique sont ceux pour lesquels des effets ont été observés chez l'Homme et/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 initiale que lors des visites périodiques), soit pour déterminer la compatibilité du poste de travail avec l'état de santé des travailleurs, soit pour assurer leur suivi. Ces examens n'ont, dans la plupart des cas, 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. Dans tous les cas, une attention particulière doit être portée aux conditions de réalisation de ces examens pour garantir leur fiabilité et permettre leur interprétation.

Pour en savoir plus

- Dossier «Prévention médicale ». INRS (<https://www.inrs.fr/demarche/prevention-medicaire/ce-qu-il-faut-retenir.html>).
- Dossier « Salariés intérimaires ». INRS (<https://www.inrs.fr/demarche/salaries-interimaires/ce-qu-il-faut-retenir.html>).

Fertilité/grossesse

Il existe un certain nombre de dispositions réglementaires spécifiques pour les femmes enceintes ou allaitant (cf. Grossesse, maternité et travail. Aide-mémoire juridique TJ 14, INRS). Entre autres dispositions, le Code du travail dispose notamment que celles-ci ne doivent pas être maintenues ou affectées à des postes les exposant aux agents chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B (mention de danger H360, H360F, H360D et H360FD selon le règlement CLP), ou catégorie supplémentaire de toxicité sur ou *via* l'allaitement (mention de danger H362 selon le règlement CLP).

Pour les substances étiquetées avec d'autres mentions de danger spécifiques pour la fonction de reproduction (H361f, H361d, H361fd selon le règlement CLP) ou des mentions de danger attirant l'attention sur des risques sérieux pouvant par ailleurs influencer le bon déroulement de la grossesse et la croissance de l'enfant (H370, H372, H351, H340, H341, H350, H350i selon le règlement CLP), 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 à ce titre recommandé de ne pas exposer les femmes enceintes ou allaitant à des substances classées mutagènes pour les cellules germinales (H340 et H341), compte tenu du fait que les effets mutagènes sont à considérer comme des effets sans seuil.

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 classées toxiques pour la reproduction ou 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 (<https://www.inrs.fr/demeter>).
- Grossesse, maternité et travail. Aide-mémoire juridique. TJ 14. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

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 de l'exposition par voie respiratoire). Elle est mentionnée dans ce paragraphe lorsqu'elle est réalisable par des méthodes fiables, pour lesquelles il existe au moins un laboratoire francophone mentionné dans BIOTOX susceptible de les réaliser en routine et que des valeurs biologiques de référence utilisables en France (VLB réglementaires ou VLB recommandées par l'Anses) ou recommandés dans d'autres pays (Valeurs européennes du SCOEL, valeurs américaines BEI de l'ACGIH, Valeurs allemandes BAT ou BLW) ont été établies. En dehors du plomb, cette surveillance biologique n'a pas de caractère réglementaire. Actuellement, des propositions de valeurs limites biologiques sont en cours d'élaboration en France par l'Anses et devraient donner lieu à publication dans des textes réglementaires.

Les résultats de la surveillance biologique seront comparés aux valeurs biologiques d'interprétation (VBI) pour le milieu de travail et/ou à celles issues de la population générale, et permettront de guider le médecin du travail pour l'interprétation des résultats (un complément d'information sur la toxicocinétique et le métabolisme de la substance peut être retrouvé au chapitre *Toxicocinétique – Métabolisme*).

Pour en savoir plus

« Signification des principales Valeurs Biologiques d'Interprétation (VBI) ». In BIOTOX. Guide biotoxécologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques, INRS (<https://www.inrs.fr/biotox>).

Conduite à tenir en cas d'urgence

Ce paragraphe s'adresse principalement aux secouristes du travail mais aussi aux préventeurs (médecins du travail, personnels des SST, hygiénistes). 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.

Dans de nombreuses situations il est proposé de contacter un centre antipoison, qui permettra de donner les premières consignes pour la prise en charge immédiate de la victime.

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

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

En cas d'ingestion, on évitera en général de faire vomir la victime, 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. De plus, faire vomir pourrait aggraver d'éventuelles lésions caustiques par un second passage du produit sur les muqueuses œsophagiennes et oropharyngées (cas des produits pétroliers ou des produits caustiques).

Dans de rares cas, des conduites spécifiques (un protocole précis d'organisation des secours en cas d'accident, antidote) seront proposées en raison d'un risque d'intoxication majeure (ex. : acide fluorhydrique, acrylonitrile) ; 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... La liste des références relatives aux méthodes de détermination dans l'air n'est pas toujours exhaustive : les méthodes, autres que MétroPol et les normes du domaine X43C, ne sont pas reprises lorsqu'elles sont redondantes.

HISTORIQUE DES RÉVISIONS

L'historique des révisions indique la date d'édition, ainsi que les modifications ayant fait l'objet de la nouvelle version.

ANNEXE 1

Abréviations

BAT : Biologische Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen (valeurs allemandes d'indicateurs biologiques d'exposition (voir IBE)).

BEI : Biological Exposure Indices (valeurs américaines d'indicateurs biologiques d'exposition) (voir IBE).

BLW : Biologischer Leit-Wert de la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft).

CMR : Cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction.

CLO : Plus forte concentration sans effet létal pour les animaux exposés par inhalation.

CL50 : Concentration létale pour 50 % des animaux exposés par inhalation.

DLO : Plus forte dose sans effet létal 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.

IBE : Indicateur biologique d'exposition.

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.

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 limit (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).

VBI : Valeur Biologique d'Interprétation.

VGF : Valeur Guide utilisable en France comme indicateur biologique 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 lieux de travail.

VLCT : Valeur limite court terme (VLEP se rapportant à une période de 15 minutes sauf indication contraire).

VLEP : (8h), ou anciennement VME, Valeur limite de moyenne d'exposition (VLEP mesurée ou calculée respectivement pour une période de 8 heures ou sur 8 h/j, 40 h/semaine).

Sigles des organisations citées

ACGIH : American conference of governmental industrial hygienists (<http://www.acgih.org>).

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire en alimentation, environnement, travail (<https://www.anses.fr/fr>).

CARSAT : Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail.

CIRC (IARC) : Centre international de recherche sur le cancer (International Agency of Research on Cancer), (<https://www.iarc.fr>).

CNAM : Caisse nationale de l'assurance maladie.

CRAMIF : Caisse régionale d'assurance maladie d'Ile de France.

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft (<http://www.dfg.de>).

ECHA : Agence européenne des produits chimiques (European Chemicals Agency) (<https://echa.europa.eu/fr/>).

IFA : Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (<https://www.dguv.de/ifa/index-2.jsp>).

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (<http://www.irsst.qc.ca/>).

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health (<https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>).

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques (<http://www.oecd.org/fr/>).

OSHA : Occupational Safety and Health Administration (<https://www.osha.gov/>).

UE : Union européenne.

Pour plus de définitions en rapport avec la toxicologie de la reproduction, n'hésitez pas à consulter le glossaire Demeter (<https://www.inrs.fr/demeter>).

ANNEXE 2

Glossaire

Apoptose : mort cellulaire programmée ou suicide cellulaire. Ce mécanisme de mort cellulaire intervient dans la formation de l'embryon par élimination de certains tissus (pour façonner le cerveau, ou encore les doigts).

Avortement spontané (le terme fausse couche peut être également utilisé) : expulsion non provoquée du produit de conception (embryon ou fœtus non viable) avant le terme de 22 semaines d'aménorrhée (SA) dans l'espèce humaine (moins de 6 mois après la fécondation ou moins de 180 jours de grossesse).

Avortement spontané précoce : avortement alors que la grossesse a moins de 15 semaines révolues d'aménorrhée dans l'espèce humaine.

Avortement spontané tardif : avortement alors que la grossesse a plus de 15 semaines révolues d'aménorrhée dans l'espèce humaine.

Effet tératogène : qui provoque des malformations congénitales.

Embryon : organisme en développement depuis la 1^{ère} division de l'œuf jusqu'au stade où les principaux organes sont formés. Dans l'espèce humaine, le stade embryonnaire dure 8 semaines (soit 10 SA). Au-delà de cette période et jusqu'au terme de la grossesse, on parle de fœtus.

Embryotoxicité : effet nocif pour la structure, le développement, la croissance et/ou la viabilité d'un embryon (avant le 3^e mois de la grossesse chez la femme).

Fœtotoxicité : effet nocif pour la structure, le développement, la croissance ou la viabilité du fœtus.

Fœtus : le fœtus est le stade du développement prénatal qui succède à l'embryon et aboutit à la naissance (produit de la conception à partir de 10 SA chez la femme). Lors de la vie embryonnaire, les principaux organes ont été formés. La vie fœtale permet alors le développement et la maturation de ces organes.

Implantation (nidation) : fixation du blastocyste à la muqueuse utérine, y compris la pénétration du blastocyste dans l'épithélium utérin et la nidation dans l'endomètre. Comprend les embryons vivants, les embryons décédés et les résorptions. Dans l'espèce humaine, la nidation a lieu 5 à 7 jours après la fécondation.

Perte pré-implantatoire : paramètre spécifique permettant d'évaluer la toxicité pour le développement, correspondant à la différence entre le nombre de corps jaunes et le nombre de sites d'implantations.

Perturbateur endocrinien : plusieurs définitions ont été proposées au niveau international. L'Organisation mondiale de la santé propose la suivante : « un perturbateur endocrinien désigne une substance ou un mélange exogène de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et cause par conséquent des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou au sein de sous-populations ».

Prématurité : accouchement survenant entre 22 et 36 semaines révolues d'aménorrhée (SA) pour l'OMS. Cela conduit à distinguer différents types de prématurité, notamment en termes de gravité indiquée par l'âge gestationnel auquel la grossesse est interrompue. On parle de prématurité extrême pour un accouchement survenant avant 28 SA, de grande prématurité quand il survient entre 28 et 31 SA, et enfin de prématurité modérée quand l'accouchement survient entre 32 et 36 SA.

Reprotoxique : effet toxique qui consiste en une altération des fonctions ou de la capacité de reproduction et l'induction d'effets néfastes sur la descendance.

Résorption (perte post-implantatoire) : phénomène par lequel un produit de conception qui meurt après l'implantation se résorbe ou a été résorbé (disparition progressive). Dans le cas des résorptions précoces, il existe une trace d'implantation non accompagnée d'un embryon ou d'un fœtus reconnaissable. Dans le cas des résorptions tardives, il existe un embryon ou un fœtus mort présentant des changements dégénératifs externes.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : ralentissement de croissance pondérale et staturale.

Toxicologie du développement : étude des effets nocifs sur un organisme en développement, qui peuvent résulter d'une exposition antérieure à la conception, contemporaine au développement prénatal ou postnatal, jusqu'à la maturation sexuelle. La toxicité du développement se manifeste principalement par 1) la mort de l'organisme, 2) une anomalie structurelle, 3) une anomalie de croissance, 4) un déficit fonctionnel.