



R&D

Base de données

**Identification des dangers
Relations dose-réponse
Valeurs toxicologiques de
référence**

Réf : R&DNa038j – Version diffusable

Mai 2016



R&D

Base de données

Identification des dangers Relations dose-réponse Valeurs toxicologiques de référence

Le document initial a été rédigé avec l'appui de Gérard Larbaigt

| Objet de l'indice | Date | Indice | Rédaction | Validation |
|--|--------------|--------|---|-----------------|
| Document R&D Danger, Relation doses – réponses et VTR Document initial | 24/07/2005 | a | Christelle LE DÉVÉHAT | Sylvie TRAVERSE |
| Actualisation | Octobre 2012 | g | Christelle LE DÉVÉHAT | Sylvie TRAVERSE |
| Actualisation parties générales et substances Hydrocarbures, HAM, COHV, métaux et métalloïdes | Janvier 2015 | h | Christelle LE DÉVÉHAT | Sylvie TRAVERSE |
| Actualisation parties générales (Prise en compte du règlement CLP) et application de la note DGS/DGPR pour l'ensemble des substances | Février 2015 | i | Christelle LE DÉVÉHAT | Sylvie TRAVERSE |
| Charte graphique | Mai 2016 | j | Christelle LE DÉVÉHAT / Sylvia DERIEN | Sylvie TRAVERSE |

Document en plusieurs parties dont les dates de mises à jour varient :

1ème Partie –Généralité sur les relations dose-réponse et le classement cancérigène

2ème Partie –substances « classiques » mise à jour annuelle

3ème partie - substances « particulières » mise à jour au gré des besoins

BURGEAP

27 rue de Vanves - 92772 BOULOGNE BILLANCOURT Cedex

Tél. 33 (0) 1 46 40 25 20 • Fax 33 (0) 1 46 10 25 64

Internet : www.burgeap.fr

| | |
|----------------------------|-----------|
| CACILB151990 – RACILB02448 | |
| Annexe Toxicologie | |
| Version Mai 2016 | Page 2/83 |

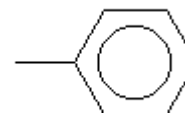
SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| 1. Substances | 62 |
| 1.1 HAM - Hydrocarbures monoaromatiques | 62 |
| 1.1.1 Toluène (CAS n°108-88-3) | 62 |
| 1.1.2 Ethylbenzène (CAS n°100-41-4)..... | 64 |
| 1.1.3 Xylènes (CAS n°1330-20-7) | 66 |
| 1.2 COHV – Composés organo-halogenes volatils | 69 |
| 1.2.1 Chloroforme/Trichlorométhane (CAS n°67-66-3) | 69 |
| 1.3 ORGANO-SOLUBLES (cétones, aldéhydes, phénols, éthers de glycol, alcools, etc.) | 72 |
| 1.3.1 MEK (Methyl-Ethyl-Cetone) (CAS N°78-93-3) | 72 |
| 1.3.2 MIBK (Methyl-Isobutyl-Cetone) (CAS N°108-10-1)..... | 74 |
| 1.3.3 Méthanol (CAS n°67-56-1) | 76 |
| 1.3.4 Acétate d'éthyle (CAS n°141-78-6)..... | 78 |
| 1.3.5 Diisocyanate de toluylène (CAS : 26471 62 5) | 81 |

1. Substances

1.1 HAM - Hydrocarbures monoaromatiques

1.1.1 Toluène (CAS n°108-88-3)



1.1.1.1 Propriétés intrinsèques de la substance

Le toluène (CAS n°108-88-3) est un liquide plus léger que l'eau (densité=0,87 à 15°C), incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à partir de 2.5 ppmV (INRS, 2005). Le facteur de conversion est 1ppmV = 3,75 mg/m³.

Le toluène est un solvant utilisé dans le nombreux produits, y compris de consommation courante : diluants, adhésifs, peintures, vernis, encres, laques ou en tant que matière première en synthèse organique. Comme sous-produit du pétrole, il entre dans la composition des essences. La fabrication du toluène et ses diverses utilisations libèrent également du toluène à l'atmosphère.

Parmi les composés des hydrocarbures, le toluène est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les HAM (hydrocarbures aromatiques monocycliques). Il est soluble (590 mg/l à 10°C), volatil : pression de vapeur de 1650 Pa (10°C) et constante de Henry de 0.64 kPa.m³/mol (25°C) et biodégradable en milieu aérobie.

1.1.1.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret n°2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le toluène.

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) propose une valeur guide de **260 µg/m³** (à ne pas dépasser en moyenne pour une exposition hebdomadaire). La valeur proposée par l'OMS est recommandée par cette instance pour la qualité de l'air en Europe, vis-à-vis de l'ensemble des effets toxiques du toluène. Cette valeur a été établie à partir de la même étude cas/témoins que celle retenue par l'US-EPA en 1992 (Foo et coll., 1990) en retenant une LOAEL pour une exposition continue plus faible en raison du facteur d'ajustement adopté.

Dans l'air intérieur, le rapport final du projet INDEX : « Critical Appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU », 2005 élaboré par l'institut de la protection de la santé et du consommateur établit pour le toluène une concentration d'exposition limite sur le long terme de **300 µg/m³**. Les concentrations dans l'air intérieur en Europe seraient de l'ordre de 16 fois inférieures à cette limite et le centile 90 des mesures de l'ordre de 5 fois inférieur (INDEX, 2005).

1.1.1.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant le toluène sont **SGH02, SGH07** et **SGH08**.

Les mentions de danger¹ qui le représentent sont : **H225, H361d, H304, H373, H315, H336**.

¹ Les définitions de ces symboles et mentions de danger sont données dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

► Effets cancérigènes

Le toluène n'est pas considéré comme une substance cancérigène : il a été placé dans le **groupe 3 par le CIRC-IARC en 1999** en raison de l'absence de preuves chez l'homme et d'études chez l'animal qui montrent l'absence de ce type d'effets. Le toluène a été placé dans la **classe D par l'US-EPA en 1994**, en précisant que les recherches de génotoxicité connues sont toutes négatives.

Le toluène n'est pas classé cancérigène par l'UE.

► Effets Mutagènes

Le toluène n'est pas classé mutagène par l'UE.

► Effets reprotoxiques

Le toluène est classé **R2** (H361d) par rapport à ses effets potentiels sur le fœtus.

► Autres effets toxiques

En exposition répétée ou prolongée, le toluène provoque chez le rat et la souris une augmentation du poids de nombreux organes, une modification du taux de neurotransmetteurs, une neurotoxicité et une perte d'audition.

Lorsque l'exposition au toluène est répétée quotidiennement, les atteintes décrites sont neurologiques et hépatiques.

Le syndrome psycho-organique (sur le système nerveux central) est l'effet toxique chronique majeur du toluène : les stades les plus avancés sont irréversibles. Il associe des troubles de la mémoire, de la concentration, de la personnalité, une insomnie, une diminution des performances intellectuelles.

1.1.1.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

| Toluène (Cas n°108-88-3) – Effets toxiques à seuil | | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe Critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Système nerveux | homme | 10 | RfC = 5 mg/m ³ | US-EPA (2005) |
| | | Système nerveux | homme | 100 | MRL = 0.3 mg/m ³ | ATSDR (2000) |
| | | Système nerveux | Rat/homme | 100 | REL = 0.3 mg/m ³ | OEHHA (2003) |
| | | Système nerveux | homme | 300 | TCA = 0.4 mg/m ³ | RIVM (2001) |
| | | Système nerveux | homme | 10 | VTR = 3 mg/m³ | ANSES (2011) |

1.1.2 Ethylbenzène (CAS n°100-41-4)

1.1.2.1 Propriétés intrinsèques de la substance

L'éthylbenzène (CAS n°100-41-4) est un liquide plus léger que l'eau (densité=0,87 à 15°C), incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à partir de 2.3 ppmV (INRS, 2004), Le facteur de conversion est 1ppmV = 4.42 mg/m³. Dans les eaux, le seuil olfactif est de 2,4 µg/l (INERIS, 2003).

L'éthylbenzène est un solvant utilisé dans le nombreux produits, y compris de consommation courante : diluants, adhésifs, peintures, vernis, encres, laques ou en tant que matière première en synthèse organique. Il est ajouté à l'essence automobile (environ 2 % en poids) pour son rôle antidétonant.

La fabrication de l'éthylbenzène et ses diverses utilisations le libèrent à l'atmosphère (trafic automobile, raffinage du pétrole, préparation et au transport d'asphalte chaud, rejets des incinérateurs, etc.).

Parmi les composés des hydrocarbures, l'éthylbenzène est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les HAM (hydrocarbures aromatique monocyclique). Il est soluble (180 mg/l à 10°C), volatil : pression de vapeur de 510 Pa (10°C) et constante de Henry de 0.82 kPa.m³/mol (25°C) et biodégradable.

1.1.2.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret n°2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour l'ethylbenzène. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide.

1.1.2.3 Profil toxicologique

► Classement

Le symbole classant l'éthylbenzène est **SGH02** et **SGH07**.

Les mentions de danger² qui le représentent sont : **H225** et **H332**.

► Effets cancérogènes

Le CIRC-IARC a placé l'éthylbenzène dans le groupe **2B** en considérant qu'il n'y a pas de preuves d'effets cancérogènes chez l'homme mais que les preuves sont suffisantes chez l'animal (aout 2000). Par inhalation, il induit des tumeurs broncho-alvéolaires chez la souris et rénales chez le rat ; ces dernières sont peu probables chez l'homme.

La seule position connue de l'US-EPA (**classement en D**) est obsolète puisqu'elle date de 1991, et l'ethylbenzène n'est pas classé actuellement au sein de l'Union Européenne pour ses éventuels effets cancérogènes chez l'homme.

► Effets Mutagènes

L'éthylbenzène n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes (absence de classement par l'UE et avis formulé par l'IARC en 2000).

² Les définitions de ces symboles et mentions de danger sont données dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

► Effets reprotoxiques

L'éthylbenzène n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets sur la reproduction (absence de classement par l'UE).

► Autres effets toxiques

L'exposition par voie respiratoire à l'éthylbenzène peut entraîner une somnolence, des céphalées, une fatigue, une irritation des voies respiratoires, des yeux, du nez.

Chez l'animal, les organes cible après une exposition chronique par voie respiratoire sont le foie, le rein et le système auditif. Chez l'homme, l'éthylbenzène est considéré comme un irritant cutané et muqueux. Il peut entraîner une dépression du système nerveux central. Une atteinte hématologique et hépatique a plus rarement été rapportée.

Deux études réalisées chez des salariés ont montré des résultats contradictoires concernant les effets toxiques induits par une exposition chronique par voie pulmonaire à l'éthylbenzène (Angerer et Wulf., 1985, Cometto-Muniz et Cain., 1995, Thienes et Haley., 1972, Yant et al., 1930).

L'étude de Angerer et al., 1985 a mis en évidence chez des salariés exposés à des alkylbenzènes dont l'éthylbenzène une augmentation du nombre de lymphocytes ainsi qu'une diminution du taux d'hémoglobine, le système sanguin semble être l'organe cible des expositions chroniques aux alkylbenzènes. Compte tenu du manque d'information sur la concentration à laquelle ont été exposés les individus et compte tenu du mélange de substances (xylènes, n-butanol, hydrocarbures aromatiques) auquel les salariés ont été exposés, l'US EPA indique que les résultats de Angerer et Wulf., 1985 ne sont pas adéquats.

1.1.2.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

| Ethylbenzène (Cas n°100-41-4) – Effets toxiques sans seuil | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--|--------------|
| Voie d'exposition | Type d'effets considérés | Observations portant sur | Valeur | Source |
| Inhalation | Cancer du rein | rat | ERU _i = 2,5 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹ | OEHHA (2007) |

| Ethylbenzène (Cas n°100-41-4) – Effets toxiques à seuil | | | | | | |
|---|-------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|--|---------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe ou effet critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| chronique | Inhalation | Effets sur le développement | Rat et lapin | 300 | RfC = 1000 µg/m ³ | US EPA (1991) |
| | | Syst. rénal | rat | 300 | MRL = 0,06 ppm soit 260 µg/m³ | ATSDR (2010) |
| | | Systèmes rénal et hépatique | animale | 30 | REL = 2 000 µg/m ³ | OEHHA (2002) |
| | | | animale | 100 | TCA = 770 µg/m ³ | RIVM (2001) |

CACILB151990 – RACILB02448

Annexe Toxicologie

Version Mai 2016

Page 65/83

bgp200/7

1.1.3 Xylènes (CAS n°1330-20-7)

1.1.3.1 Propriétés intrinsèques de la substance

Les xylènes (isomères m, p, et o,) (CAS n°1330-20-7) sont des liquides plus légers que l'eau (densité = de 0,86 à 0,88 à 15°C), incolores, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à partir de 0,07 ppmV (INRS, 2005). Le facteur de conversion est $1 \text{ ppmV} = 4,4 \text{ mg/m}^3$.

Les xylènes sont des solvants utilisés dans de nombreux produits, y compris de consommation courante : diluants, adhésifs, peintures, vernis, encres, laques ou en tant que matière première en synthèse organique. Par ailleurs, comme sous-produit du pétrole, ils entrent dans la composition des carburants et solvants pétroliers.

Parmi les composés des hydrocarbures, les xylènes sont rangés parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les HAM (hydrocarbures aromatique monocyclique). Ils sont solubles (190 à 240 mg/l à 10°C), volatils : pression de vapeur de 340 à 460 Pa (10°C) et constante de Henry de 0,42 à 0,69 kPa.m³/mol (25°C).

1.1.3.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret n°2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour les xylènes. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide.

Dans l'air intérieur, Le rapport final du projet INDEX : « Critical Appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU », 2005 élaboré par l'institut de la protection de la santé et du consommateur établit pour les xylènes une concentration d'exposition limite sur le long terme de 200 µg/m³. Les concentrations dans l'air intérieur en Europe seraient de l'ordre de 20 fois inférieures à cette limite et le centile 90 des mesures de l'ordre de 6 fois inférieure (INDEX, 2005).

1.1.3.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant les xylènes sont **SGH02** et **SGH07**.

Les mentions de danger³ qui le représentent sont : **H226**, **H332**, **H312** et **H315**.

► Effets cancérigènes

Le CIRC- IARC a placé les xylènes dans le **groupe 3** (1999).

► Effets Mutagènes

Les xylènes ne sont pas considérés en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes (absence de classement par l'UE).

► Effets reprotoxiques

Les xylènes ne sont cependant pas classés quant à leurs effets reprotoxiques par l'UE.

► Autres effets toxiques

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées chez des salariés exposés à long terme et de façon répétée aux vapeurs de xylènes. Ces études ont montré pour certains sujets une respiration difficile et à une altération de certaines fonctions pulmonaires. Une augmentation significative des irritations du nez et de la gorge a été notée chez des salariés exposés à une concentration moyenne de 14 ppm (61 mg/m³) de vapeurs de xylènes. Les xylènes induisent également par voie pulmonaire des atteintes neurologiques.

Des troubles hématologiques ont été notés, mais compte tenu de la coexistence du benzène avec les xylènes étudiés, le lien de causalité ne peut être établi.

Enfin, concernant les effets immunologiques, une diminution du nombre des lymphocytes a été observée chez les travailleurs exposés.

1.1.3.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques des xylènes.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

| Xylènes (Cas n°1330-20-7) | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--|---------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe ou effet critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Système neurologique | homme | 300 | MRL (0.05 ppm)= 220 µg/m³ | ATSDR (2007) |
| | | Système neurologique | rat | 300 | RfC = 100 µg/m ³ | US EPA (2003) |

³ Les définitions de ces symboles et mentions de danger sont données dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

| Xylènes (Cas n°1330-20-7) | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|--|---------------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe ou effet critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| | | Systèmes neurologique et respiratoire | homme | 30 | REL = 700 µg/m ³ | OEHHA (2002) |
| | | Système neurologique | rat | 1000 | TCA = 870 µg/m ³ | RIVM (2001) |
| | | foetotoxicité | rat | 1000 | TC provisoire = 180 µg/m ³ | Santé Canada (1991) |

1.2 COHV – Composés organo-halogenes volatils

1.2.1 Chloroforme/Trichlorométhane (CAS n°67-66-3)

1.2.1.1 Propriétés intrinsèques de la substance

Le chloroforme ou trichlorométhane (TCMA, Cas n°67-66-3) est un liquide incolore plus dense que l'eau (densité=1.48 à 20°C), incolore, d'odeur étherée, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 2,4 ppm, soit de l'ordre de 11,8 mg/m³ (INRS, 1994), (1 ppmV = 4.9 mg/m³).

La principale utilisation du chloroforme est la fabrication du HCFC-22 (chlorodifluorométhane) destiné à la réfrigération ou à la production de chloro-fluoropolymères. On notera par ailleurs que le chloroforme se forme lors du traitement de l'eau (chloration).

Le chloroforme dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique.

Parmi les composés des hydrocarbures, le chloroforme est rangé parmi les COV (composés organiques volatils) et plus précisément parmi les COHV (composés organiques halogénés volatils). Il présente une solubilité de 7500 mg/l à 25°C, une pression de vapeur de 13070 Pa (10°C) et multipliée par 2 à 25°C et constante de Henry de 0.42 kPa.m³/mol (25°C). Le chloroforme est biodégradable en milieu anaérobie.

1.2.1.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le chloroforme.

L'OMS (Air quality Guidelines for Europe-2000, Guidelines for indoor air quality-2010) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

1.2.1.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant le chloroforme sont **SGH07** et **SGH08**.

Les mentions de danger⁴ qui le représentent sont : **H351, H302, H373** et **H315**.

► Effets cancérigènes

Le chloroforme est placé par l'Union Européenne dans la catégorie **C2**, il est placé dans le **groupe 2B** par le CIRC-IARC (1999), et dans la **classe B2** (cancérigène probable pour l'homme) par l'US-EPA (2001).

► Effets Mutagènes

Le trichlorométhane ou ses métabolites ne sont apparemment pas mutagènes. De nombreuses études à différents niveaux phylogénétiques n'ont pas mis en évidence ce type d'effets (US-EPA, 2001).

L'UE ne considère pas le chloroforme comme présentant des effets mutagènes. En l'état actuel des données, nous ne considérerons pas les effets mutagènes du chloroforme.

► Effets reprotoxiques

L'UE ne considère pas le chloroforme comme un agent reprotoxique.

► Autres effets toxiques

Quelle que soit la voie d'exposition au chloroforme, les organes cibles majeurs sont le foie, les reins et le système nerveux central.

L'exposition prolongée, répétée au chloroforme pourrait entraîner une atteinte hépatique et rénale. L'exposition de rats à 25 ppm de chloroforme, 4 heures par jours, pendant 6 mois ne provoque cependant pas de signe de cytolysé hépatique.

Certaines études ont montré des effets sur le foie, se traduisant par une hépatite ou une jaunisse, chez des travailleurs exposés à des concentrations allant de 2 à 20 ppm durant 1 à 4 ans.

Peu de données sont disponibles concernant les effets toxiques chez l'homme liés à une ingestion chronique de chloroforme. « En se basant sur la toxicité aiguë de ce composé, il est vraisemblable que des effets gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux se produisent. » (INERIS, 2000)

Le chloroforme est également un irritant des muqueuses, induisant des gastro-entérites accompagnées de nausées persistantes et de vomissements. Le contact cutané avec le chloroforme peut provoquer des dermatites chimiques caractérisées par des irritations, des rougeurs, des cloques et des brûlures. Le contact du produit avec les yeux induit des douleurs et une rougeur du tissu conjonctif.

1.2.1.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, US-EPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

⁴ Les définitions des symboles et mentions de danger sont données dans le chapitre général méthodologique (chapitre 1)

| Chloroforme (Cas n°67-66-3) – effets toxiques sans seuil | | | | | |
|--|-------------------|--------------------------|--------------------------|--|---------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe critique | Observations portant sur | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Syst. hépatique | souris | ERUi = $2,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | US-EPA (2001) |
| | | Syst. hépatique et rénal | rat, souris | ERUi = $5,3 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ | OEHHA (2002) |

| Chloroforme (Cas n°67-66-3) - effets toxiques à seuil | | | | | | |
|---|-------------------|--|--------------------------|---------------------|---|--------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Syst. hépatique | homme | 100 | MRL = (0,02 ppm) 98 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | ATSDR (1998) |
| | | | rat | 1000 | TCA = $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ | RIVM (2001) |
| | | Syst. hépatique et rénal | rat | 300 | REL = $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ | OEHHA (2002) |
| | | Effets cancérogènes (prolifération cellulaire dans les tubes rénaux) | Souris mâles | 100 | VTR = 63 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | ANSES (2008) |

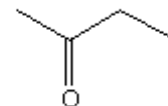
1.2.1.5 Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets chroniques

Concernant les effets toxiques à seuil hors cancer du chloroforme par inhalation, nous retiendrons la valeur MRL de $98 \mu\text{g}/\text{m}^3$ établie par l'ATSDR (1998, facteur de sécurité de 100) car elle est issue d'études sur l'homme. On notera cependant que cette valeur est peu différente des autres valeurs disponibles.

Concernant les effets toxiques cancérogènes par inhalation, l'Anses considère "qu'une VTR à seuil fondée sur la prolifération cellulaire, effet précurseur du cancer, peut être proposée pour protéger des effets cancérogènes ». Ainsi, nous retiendrons cette VTR de $63 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les effets cancérogènes à seuil. Nous ne retiendrons pas de valeur d'ERUi.

1.3 ORGANO-SOLUBLES (cétones, aldéhydes, phénols, éthers de glycol, alcools, etc.)

1.3.1 MEK (Methyl-Ethyl-Cetone) (CAS N°78-93-3)



1.3.1.1 Propriétés intrinsèques de la substance

La méthyléthylcétone (MEK ou 2-butanone, cas n°78-93-3) est un liquide incolore, plus léger que l'eau ($d=0,799$), volatil, dégageant une odeur sucrée à partir de 5,4 ppm ($1\text{ppmV}=3\text{ mg/m}^3$), INRS 2003.

La méthyléthylcétone est un produit stable dans les conditions usuelles. Elle peut agir vivement avec les agents oxydants puissants comme les acides (chromique et nitrique), les peroxydes. L'oxydation de la méthyléthylcétone peut dans certains cas conduire à la formation de peroxydes.

Il peut avoir une origine tant naturelle qu'anthropique. Ainsi le MEK est un sous-produit issu du métabolisme des plantes et des animaux et est rejeté dans l'atmosphère par les volcans et les feux de forêts. Les rejets anthropiques dans l'environnement peuvent être liés à son utilisation en tant que solvant pour les graisses, les huiles, les résines, les plastiques, les caoutchoucs et en pharmacie, en tant que réactifs d'extraction ou produit intermédiaire dans la production de produits chimiques.

La MEK est rangée parmi les COV (composés organiques volatils), sa solubilité dans l'eau est de $2,5 \cdot 10^5\text{ mg/l}$ à 25°C, la pression de vapeur est égale à 12 100 Pa à 25°C et la constante de Henry est égale à $0,003\text{ kPa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$. Sa capacité d'adsorption est faible ($\log\text{KOW}=0.29$, $\log\text{KOC}=0.58$).

1.3.1.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour la méthyléthylcétone. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

1.3.1.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant la MEC qui sont **SGH02 et SGH07**.

Les mentions de danger suivantes sont associées : **H225, H319, H336 et EUH 066**.

► Effets cancérogènes

La méthyléthylcétone n'est pas classée par l'US EPA, en considérant que les données existantes sont insuffisantes (1999). Le **classement en D** (preuves insuffisantes chez l'homme et l'animal, US-EPA, 1986) a donc été retiré par cet organisme.

► Effets mutagènes

La MEC n'a pas fait l'objet d'un classement par l'Union Européenne quant à son caractère mutagène.

► Effets reprotoxiques

La substance n'a pas fait l'objet d'un classement par l'Union Européenne quant à son caractère reprotoxique.

| | |
|----------------------------|------------|
| CACILB151990 – RACILB02448 | |
| Annexe Toxic | |
| Version Mai 2016 | Page 72/83 |

► Autres effets toxiques

Les principaux effets décrits au cours d'expositions professionnelles à la méthyléthylcétone concernent son action irritante. Dès 200 ppm, une irritation de la gorge, des yeux et du nez est observée chez des personnes non habituées. Pour des concentrations plus élevées, des troubles digestifs et des céphalées apparaissent. Une exposition à 33 000 ppm est rapidement intolérable. Enfin, le contact cutané répété entraîne une dermatose par effet dégraissant.

Des études épidémiologiques et des études de cas concernant des expositions à la MEK en milieu de travail rapportent des effets sur le système nerveux central tels que des maux de tête, une perte d'appétit et de poids, des troubles gastro-intestinaux, des étourdissements et de la somnolence. Cependant, les études ont été réalisées chez des travailleurs exposés simultanément à plusieurs solvants, il est donc difficile de relier ces effets à l'exposition à la MEK.

Une étude rapporte qu'un travailleur exposé à la MEK par inhalation et par la voie cutanée pendant au moins 2 ans a eu des symptômes réversibles tels que des tremblements, des troubles de la coordination et des mouvements musculaires involontaires. L'étude ne précise pas les concentrations en milieu de travail et l'auteur note qu'un seul des travailleurs exposés a été affecté.

1.3.1.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers.

| MEK (Cas n°78-93-3) | | | | | | |
|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Développement | souris | 300 | RfC = 5 mg/m³ | USEPA (2003) |

1.3.2 MIBK (Methyl-Isobutyl-Cetone) (CAS N°108-10-1)

1.3.2.1 Propriétés intrinsèques de la substance

La méthylisobutylcétone (CAS n°108-10-1) est un liquide incolore plus léger que l'eau ($d=0,796$) dégageant une odeur rappelant l'acétone (limite olfactive : 1 ppm), avec $1 \text{ ppmV} = 4,15 \text{ mg/m}^3$ (INRS, 2006).

La méthylisobutylcétone est naturellement présente dans les fruits. Elle est utilisée comme solvants dans les industries de peintures, encres, vernis et colles, ou comme solvants d'extractions pour l'entreprise pharmaceutique (antibiotique) et pour la séparation des métaux.

La MIBK est un composé totalement miscible avec la plupart des solvants organiques et soluble dans l'eau (19 000 mg/l à 25°C), hautement volatile ($P_v = 2650 \text{ Pa}$ à 25°C et $H=0,013 \text{ kPa.m}^3/\text{mol}$), s'adsorbant relativement peu ($\log K_{oc}=1,04$ et $\log K_{ow} = 1,31$).

1.3.2.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

On ne dispose pas de valeur réglementaire ou guide dans l'air ou les sols.

1.3.2.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant le MIBK sont **SGH02, SGH07**.

Les mentions de danger qui le représentent sont : **H225, H332, H319, H335, EUH 066**.

La MIBK est **classé D** par l'US EPA (preuves insuffisantes chez l'homme et l'animal). Elle n'est pas classée par le CIRC ou l'Union Européenne.

► Effets cancérogènes

La MIBK est **classé D** par l'US EPA (preuves insuffisantes chez l'homme et l'animal).

La MIBK est classée **2B** par l'IARC.

Elle n'est pas classée par l'Union Européenne.

► Autres effets toxiques

Les principaux effets décrits au cours d'expositions professionnelles à la méthylisobutylcétone concernent son action irritante. Entre 8 et 200 ppm, une irritation de la gorge, des yeux et du nez est observée chez les personnes exposées. L'irritation des yeux est précoce. Ces irritations, effets principaux de ce composé, s'observent à des niveaux d'exposition et pour des temps d'exposition très variable en fonction des études. Un seuil d'irritation sensorielle a été déterminé à 340 ppm durant 7 minutes d'exposition par JH Ware (2001). Ces irritations peuvent être accompagnées de céphalées, nausées, anorexie, irritations des voies respiratoires, voire diarrhées ou vomissements.

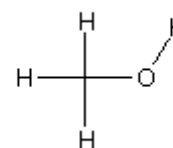
1.3.2.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancers.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

| MIBK (Cas n°108-10-1) | | | | | | |
|-----------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Développement, poids, fœtus | rats | 300 | RfC = 3 mg/m³ | US-EPA (2003) |

1.3.3 Méthanol (CAS n°67-56-1)



1.3.3.1 Propriétés intrinsèques de la substance

L'alcool méthylique est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable lorsqu'il est pur. Il est employé dans la fabrication de produits organiques. Il dissout les graisses et un grand nombre de matières plastiques et de sels minéraux.

Ses vapeurs ont une densité très proche de celle de l'air et ainsi elles se disperseront uniformément dans une pièce (ni vers le haut, ni vers le bas). Sa concentration à saturation (128 000 ppm) est très élevée, par conséquent un déversement laisse s'évaporer une grande quantité de vapeur, et laisse entrevoir une atteinte rapide de la VEMP. L'alcool méthylique liquide est facilement absorbé par la peau, cependant en raison de sa volatilité, une proportion élevée du liquide s'évapore avant de pénétrer par la peau suite au contact accidentel avec le liquide. Sa grande solubilité dans l'eau permet de le rincer facilement.

Données IUCLID (2000) : densité = 0,79 ; pression de vapeur = 12,8 KPa à 20°C ; log Pow = -0,77 à -0,71 ; constante de Henry = $4,4 \cdot 10^{-6}$ atm.m³/mol à 25°C

1.3.3.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

1.3.3.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant le méthanol sont **SGH02, SGH06 et SGH08**.

Les mentions de danger qui le représentent sont : **H225, H331, H311, H301 et H370**.

► Effets cancérogènes

Le méthanol n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets cancérogènes par l'UE (absence de classement).

► Effets mutagènes

Le méthanol n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets mutagènes par l'UE (absence de classement).

► Effets reprotoxiques

Le méthanol n'est pas considéré en l'état actuel des connaissances comme présentant des effets reprotoxiques par l'UE (absence de classement).

► Autres effets toxiques

L'alcool éthylique inhibe le métabolisme de l'alcool méthylique. Chez l'animal, le méthanol potentialise l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone.

Les études réalisées en milieu de travail ne permettent pas de définir les seuils d'action chronique de ce produit. Des concentrations de 1200 à 1800 ppm semblent entraîner des troubles oculaires analogues à ceux d'une intoxication aiguë. Des concentrations de 200 à 300 ppm entraîneraient des céphalées tenaces et récidivantes.

Le contact répété et prolongé avec le liquide peut entraîner des signes d'irritation cutanée : dermatose, érythème et desquamation.

1.3.3.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

| Méthanol (67-56-1) | | | | | | |
|--------------------|-------------------|----------------------------|--------|---------------------|-------------------------------------|---------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Cible | Espèce | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Effet sur le développement | rat | 100 | RfC = 20 mg/m³ | US-EPA (2013) |
| | Inhalation | Effet sur le développement | souris | 30 | REL = 4 mg/m ³ | OEHHA (2003) |

1.3.4 Acétate d'éthyle (CAS n°141-78-6)

1.3.4.1 Propriétés intrinsèques de la substance

L'acétate d'éthyle est un liquide incolore et volatil à odeur fruitée perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 3,9 ppm (1 ppm = 3,604 mg/m³). L'acétate d'éthyle est miscible à de nombreux solvants organiques (éthanol, acétone, oxyde de diéthyle...). Dans les conditions normales d'emploi, l'acétate d'éthyle est un produit stable. Toutefois, il s'hydrolyse assez facilement au contact de l'eau, y compris l'humidité atmosphérique, en formant de l'acide acétique et de l'éthanol. Sa solubilité dans l'eau est de 87 g/l à 20°C.

L'acétate d'éthyle est un liquide très inflammable dont les vapeurs forment un mélange explosif avec l'air.

L'acétate d'éthyle est un solvant utilisé dans de nombreuses applications comme solvant de la nitrocellulose, dans la préparation de vernis, de laques, d'encres et de diluant, dans la fabrication de poudre sans fumée, de cuirs artificiels, de film photographiques, dans l'industrie des arômes et des parfums et pour la synthèse organique.

Voies d'exposition et absorption

Le taux de rétention pulmonaire est de 50 à 60 % après l'inhalation de concentrations variant de 94 à 137 ppm chez des volontaires.

Le taux d'absorption cutanée in vitro a été calculé (1,14 mg/cm²/h) à l'aide de ses propriétés physiques. L'acétate d'éthyle est distribué dans l'organisme par la circulation sanguine. Il a été détecté dans le cerveau de rat après inhalation d'une concentration de 5 % pendant 15 minutes. Chez l'animal, il est immédiatement transformé dans la cavité nasale, puis dans le plasma et le foie. L'acétate d'éthyle est rapidement hydrolysé en éthanol et en acide acétique.

1.3.4.2 Valeurs guides

► Concentrations dans l'environnement

Les données actuelles ne permettent pas d'établir de concentrations ubiquitaires dans l'air, les sols, les sédiments et les eaux souterraines.

► Valeurs guides

La réglementation française (décret 21-12-2001) et la directive de la CE (03/11/98) ne donnent pas de valeur guide pour l'acétate d'éthyle.

En France le décret 2002-213 de février 2002 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour l'acétate d'éthyle. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

Dans les sols on ne dispose pas de valeur guide réglementaire.

1.3.4.3 Profil toxicologique

► Etiquetage

L'arrêté du 27 Juin 2000 (JO du 27 Juillet 2000) modifiant l'arrêté du 29 Avril 1994 (JO du 8 Mai 1994) proposant la classification nous donne les phrases de risque suivantes :

- R11 : facilement inflammable,
- R36 : Irritant pour les yeux,

| | |
|----------------------------|------------|
| CACILB151990 – RACILB02448 | |
| Annexe Toxic | |
| Version Mai 2016 | Page 78/83 |

- R66 : l'exposition répétée peut provoquer dessèchement et gercure de la peau,
- R67 : l'inhalation de vapeurs peut provoquer vertiges et somnolence.

► Effets cancérogènes

Dans une étude effectuée chez la souris (injection intrapéritonéale ; 3,6 et 18 g/kg/jour, 32 semaines), on ne retrouve pas d'augmentation significative du nombre de tumeurs pulmonaires. Ces résultats sont insuffisants pour faire une évaluation adéquate de la cancérogénicité.

► Effets mutagènes

Plusieurs études ont été faites pour évaluer la mutagénicité. Les résultats obtenus chez des travailleurs exposés à plusieurs solvants, dont l'acétate d'éthyle (de 0,27 à 35 ppm), se sont avérés négatifs. Les études in vivo effectuées chez l'animal sont négatives (micronoyaux), mais leur variété est insuffisante. Le nombre d'études in vitro s'avère restreint. Les données actuelles ne permettent pas de conclure concernant le potentiel mutagène de l'acétate d'éthyle, mais elles sont indicatrices de l'absence de l'effet.

► Effets reprotoxiques

Des études épidémiologiques effectuées chez des travailleuses de laboratoire et de l'industrie de la chaussure exposées à plusieurs solvants, dont l'acétate d'éthyle, n'ont pas rapporté d'incidence accrue d'avortements spontanés. Des études chez l'animal ne permettent pas de conclure à cause des limitations expérimentales (ex. nombre insuffisant de doses, pureté inconnue).

La présence de l'acétate d'éthyle a été rapportée lors d'une étude destinée à identifier, en milieu urbain, les contaminants pouvant se retrouver dans le lait maternel.

► Autres effets toxiques

Peu de données sont disponibles sur la toxicité humaine de l'acétate d'éthyle utilisé isolément (ce solvant se présentant le plus souvent associé à d'autres produits chimiques). A faibles concentrations, sa toxicité semble peu importante comparativement à celle de beaucoup de solvants industriels. Par contre, à fortes doses, particulièrement à température ambiante élevée, les vapeurs émises sont susceptibles de provoquer des atteintes en rapport avec un pouvoir fortement irritant pour les muqueuses ainsi que des effets sur le système nerveux central.

A l'exception des effets irritants sur les muqueuses, les esters aliphatiques saturés ne semblent pas exercer de toxicité cumulative. Mais il existe peu de données épidémiologiques sur la toxicité chronique de l'acétate d'éthyle.

L'acétate d'éthyle participe probablement à la survenue du psychosyndrome organique dû aux solvants : irritabilité, troubles de la concentration, troubles du sommeil, troubles de la mémoire et baisse de l'efficacité intellectuelle. Une irritation chronique des yeux a été rapportée chez des ouvriers exposés à l'acétate d'éthyle.

Une dermatite (avec desquamation, rougeur et prurit) peut survenir après contact répété ou prolongé avec de l'acétate d'éthyle.

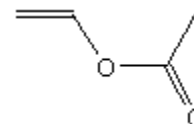
1.3.4.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Le tableau ci-après présente les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, USEPA, OEHA, RIVM, Santé Canada).

| Acétate d'éthyle (141-78-6) | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------|----------------------------|--------|---------------------|--------------------------------------|--------------|
| Exposition | Voie d'exposition | Cible | Espèce | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| Chronique | Inhalation | Effet sur la neurotoxicité | rat | 75 | VTR = 6,4 mg/m³ | ANSES (2015) |

1.3.5 Diisocyanate de toluylène (CAS : 26471 62 5)



1.3.5.1 Propriétés intrinsèques de la substance

Le diisocyanate de toluylène ou TDI est généralement un mélange renfermant 80% de 2,4-diisocyanate de toluylène et 20% de 2,6-diisocyanate de toluylène.

Le TDI est une matière première utilisée dans la fabrication de nombreux produits polyuréthanes : mousses, élastomères, matières plastiques, colles, peintures, vernis, enductions...

Le TDI est un liquide incolore ou légèrement jaunâtre, volatil (pression de vapeur = 0,001 KPa à 20°C), d'odeur forte et pénétrante, détectable à des concentrations de l'ordre de 0,17 ppm (1 ppm = 7,123 mg/m³). Il est pratiquement insoluble dans l'eau qui le décompose et soluble dans de nombreux solvants organiques.

1.3.5.2 Valeurs guides

► Valeurs guides dans l'air

En France le décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 sur les objectifs de qualité de l'air ne propose pas de valeur guide pour le TDI. L'OMS (Air quality Guidelines for Europe, 2000) ne propose pas non plus de valeur guide pour cette substance.

Dans les sols on ne dispose pas de valeur guide réglementaire.

1.3.5.3 Profil toxicologique

► Classement

Les symboles classant le diisocyanate de toluylène sont : **SGH06, SGH08**.

Les mentions de danger qui le représentent sont : **H351, H330, H319, H335, H315, H334, H317, H412**.

► Effets cancérogènes

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) considère que les diisocyanates de toluène sont peut-être cancérogènes pour l'homme (**groupe 2B**). L'Union Européenne classe le TDI dans le **groupe C2**.

► Effets Mutagènes

Le TDI n'est pas considéré comme mutagène par l'Union Européenne.

► Effets reprotoxiques

Aucune donnée concernant les effets reprotoxiques n'a été trouvée dans les sources documentaires consultées.

► Autres effets toxiques

La plupart des données proviennent d'études effectuées avec le mélange d'isomères (2,4 et 2,6). Cependant, il n'y a pas de différences toxicologiques importantes entre ces 2 isomères, de telle sorte que l'on peut utiliser les données concernant le mélange d'isomères.

Ce produit est un sensibilisant respiratoire. Les principaux symptômes sont la rhinorrhée, la toux, l'oppression de la poitrine, une respiration sifflante et la dyspnée. Il cause également de la sensibilisation cutanée. Ce produit est un irritant modéré à grave des yeux et de la peau. L'exposition aux vapeurs cause l'irritation des yeux (larmoiement) et des voies respiratoires supérieures. Une étude chez des volontaires

| | |
|----------------------------|------------|
| CACILB151990 – RACILB02448 | |
| Annexe Toxic | |
| Version Mai 2016 | Page 81/83 |

exposés au mélange d'isomères a montré que l'irritation des yeux et du nez débute à des concentrations de 0,05 à 0,1 ppm dans l'air.

L'exposition à de fortes concentrations (lors d'un déversement accidentel par exemple) peut provoquer un syndrome d'irritation bronchique et l'œdème pulmonaire. On peut alors observer de l'inflammation aiguë, la rhinite, la toux et une sensation de brûlure dans la gorge et la poitrine. Les symptômes de l'œdème pulmonaire (principalement toux et difficultés respiratoires) se manifestent souvent après un délai pouvant aller jusqu'à 48 heures. L'effort physique peut aggraver ces symptômes.

Il est généralement reconnu que 5% à 10% des travailleurs exposés au diisocyanate de toluène (TDI) développeront de l'asthme. Certains auteurs vont jusqu'à avancer un chiffre de 15%.

Certaines personnes exposées aux isocyanates peuvent présenter une pneumonie d'hypersensibilité. Les symptômes observés lors de la phase aiguë ressemblent à ceux de la grippe et se développent de façon graduelle 4 à 8 heures après l'exposition. Les symptômes prédominants sont la dyspnée et la toux; ils résultent d'une inflammation d'origine immunologique, non infectieuse, du parenchyme pulmonaire. Des expositions répétées conduisent à la forme chronique dont les symptômes sont la dyspnée à l'effort, la toux avec expectorations, la fatigue et une perte de poids.

Il y a possibilité de sensibilisation croisée avec le diisocyanate-4,4' de diphénylméthane (MDI) : des 25 travailleurs démontrant une sensibilisation respiratoire au TDI (ils étaient exposés seulement au TDI), 12 ont également réagi au MDI.

1.3.5.4 Relation Dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

Les relations doses – réponses se traduisent par des valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont la définition est donnée dans le chapitre 1 du présent document. Les tableaux ci-après présentent dans un premier temps les VTR correspondant aux effets cancérigènes et dans un second temps les VTR correspondant aux effets toxiques hors cancer.

Ces VTR sont issues d'une recherche, actualisée régulièrement auprès des principales bases de données disponibles (Anses, ATSDR, OMS, USEPA, OEHHA, RIVM, Santé Canada).

| Diisocyanate de toluylène - effets toxiques sans seuil | | | | |
|--|------------------------|--------------------------|--|--------------|
| Voie d'exposition | Type d'effet considéré | Observations portant sur | Valeur | Source |
| Inhalation | Cancer cutané | rat | ERU _i = 1,1.10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹ | OEHHA (2002) |

| Diisocyanate de toluylène –effets toxiques à seuil | | | | | |
|--|--------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------|
| Voie d'exposition | Organe critique | Observations portant sur | Facteur de sécurité | Valeur | Source |
| inhalation | Syst. respiratoire | homme | 30 | REL = 0,07 µg/m ³ | OEHHA (2000) |
| | Syst. respiratoire | homme | 30 | RfC = 0,07 µg/m³ | US-EPA (1995) |

L'OEHHA et l'US-EPA ont déterminé une valeur de 0,07 µg/m³ à partir de la même étude réalisée chez des travailleurs. L'effet critique considéré est une diminution de la fonction respiratoire. Un facteur de sécurité de 30 a été appliqué à la NOAEL, 3 pour l'utilisation d'une étude subchronique et 10 pour la variabilité intraspécifique.