

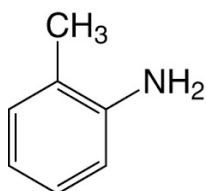
o-Toluidine

Fiche toxicologique n°197

Généralités

Edition _____ Janvier 2022

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₇ H ₉ N	Nom o-Toluidine
	Famille chimique Amines aromatiques
	Numéro CAS 95-53-4
	Numéro CE 202-429-0
	Numéro index 612-091-00-X
	Synonymes 2-Aminotoluène, 1-Amino-2-méthylbenzène, 2-Méthylbenzèneamine

Etiquette



o-Toluidine

Danger

- H350 - Peut provoquer le cancer
- H331 - Toxique par inhalation
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
202-429-0

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301 et H331, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1]

- Fabrication de matières colorantes.
- Intermédiaire de synthèse.
- Réactif de laboratoire.

Propriétés physiques

[1, 2]

L'o-toluidine est un liquide jaune pâle brunissant à l'air et à la lumière, d'odeur légèrement aromatique détectable à partir de 0,25 ppm. Elle est modérément soluble dans l'eau, miscible dans l'éthanol et l'oxyde de diéthyle. Les points de fusion des deux formes cristallines α et β , ont été déterminés [1, 13] mais la littérature spécialisée et les fiches de données de sécurité des fournisseurs ne mentionnent généralement que celui de la forme β .

Nom Substance	Détails
o-Toluidine	Formule C 7H 9N
	N° CAS 95-53-4
	Etat Physique Liquide
	Solubilité dans l'eau : 15 g/L à 20 °C
	Masse molaire 107,2
	Point de fusion -14,7 à -15,5 °C (forme β) -24,4 à -21 °C (forme α)
	Point d'ébullition 200 °C
	Densité 1 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur 3,69
	Pression de vapeur 35 - 43 Pa à 25 °C 100 Pa à 42,6 °C
	Point d'éclair 85 °C
	Température d'auto-inflammation 482 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air) Limite inférieure : 1,5 % Limite supérieure : 7,5 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 1,43

A 20 °C, pour la phase gazeuse : 1 mL/m³ = 4,45 mg/m³

Propriétés chimiques

[1 à 3]

L'o-toluidine est un produit stable dans les conditions normales de température et de pression. Elle s'oxyde lentement au contact de l'air ou sous l'effet de la lumière en se colorant en brun.

Elle peut réagir vivement avec les oxydants forts et les acides forts.

Elle présente les caractéristiques des amines aromatiques. C'est une base faible, ses sels sont généralement des solides solubles dans l'eau.

La combustion de l'o-toluidine libère des fumées toxiques renfermant notamment des oxydes d'azote et de l'oxyde de carbone.

L'o-toluidine n'attaque pas l'aluminium mais elle peut dissoudre ou ramollir certains caoutchoucs et matières plastiques.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[4, 5]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des lieux de travail ont été établies en France pour l'o-Toluidine (article R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP Description
o-Toluidine	France (VLEP réglementaires contraignantes - 2020)	0.1	0.5	mention peau

o-Toluidine	Union européenne (2019)	0,1	0,5	mention peau
-------------	-------------------------	-----	-----	--------------

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement par pompage de l'air (sur une durée inférieure à 60 minutes sous peine d'oxydation de l'o-toluidine) au travers d'un tube opaque rempli de 2 plages de gel de silice 35-70 Mesh, maintenu par 2 tampons de laine de verre et un tampon de mousse en polyuréthane à l'extrémité de la deuxième plage [6] ;
ou
- Prélèvement par pompage de l'air sur un filtre en fibre de verre traité à l'acide sulfurique, associé à un tube rempli de gel de silice ou de Tenax® [7, 8].
- Désorption, si possible dans les 48 h (sous peine de dégradation de l'o-toluidine sur le gel de silice) ou moins de 8 jours après le prélèvement (sous peine de perte de substance sur les filtres), dans l'éthanol [6, 7], une solution méthanolique de soude (pour le filtre) ou le méthanol (pour le Tenax® en tube) [8].
- Dosage par chromatographie : CPG/détection thermoionique [6], CPG/détection FID [7] ou HPLC/détection UV [8].

Incendie - Explosion

[2]

L'o-toluidine est un liquide moyennement combustible (point éclair de 85°C). Cela signifie que l'o-toluidine ne génère d'atmosphère explosive que si elle est chauffée (et au minimum à des températures voisines de son point d'éclair). Il faut également noter que l'o-toluidine est un liquide pouvant facilement se charger électriquement (accumulation favorisée de charges électrostatiques pouvant conduire à la formation d'une source d'inflammation type étincelle, voir les recommandations techniques à ce sujet).

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont principalement les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de l'o-toluidine (dont des oxydes d'azote et de l'oxyde de carbone), les intervenants, qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[9 à 11]

L'o-toluidine absorbée par voies orale, cutanée et respiratoire, semble être distribuée à l'ensemble des organes, rapidement métabolisée au niveau hépatique et éliminée principalement dans les urines, sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

Chez l'animal

Absorption

L'o-toluidine est facilement absorbée par voie orale chez le rat (> 92 % de la dose administrée – 50 mg/kg) [12].

Distribution

Chez le rat, 48 heures après injection sous-cutanée de 50 à 400 mg/kg d'o-toluidine radiomarquée, de faibles niveaux de radioactivité sont détectés dans le foie, les reins, puis, dans une moindre mesure, dans les poumons, la rate, le colon et la vessie, avec les concentrations les plus importantes dans le foie (0,12 % pour 50 mg/kg et 0,34 % pour 400 mg/kg) [13]. Comme chez l'homme, l'o-toluidine est capable de se fixer à l'hémoglobine et à d'autres macromolécules comme l'ADN.

Métabolisme

Chez le rat mâle, la voie majeure de métabolisation fait intervenir une N-acétylation et une hydroxylation sur le carbone 4 du noyau aromatique, avec formation de 4-amino-m-crésol, suivies d'une sulfo- ou glucuroconjugaison. Des voies mineures passent par une hydroxylation en position 6, une oxydation du groupe méthyle et du groupement aminé [13]. La N-hydroxy-o-toluidine a été identifiée dans l'urine de rats, métabolite de l'o-toluidine probablement cancérigène au niveau de la vessie [14]. La N-hydroxy-o-toluidine peut être ensuite oxydée en nitrosotoluène dans le sang, entraînant la formation de méthémoglobine [15].

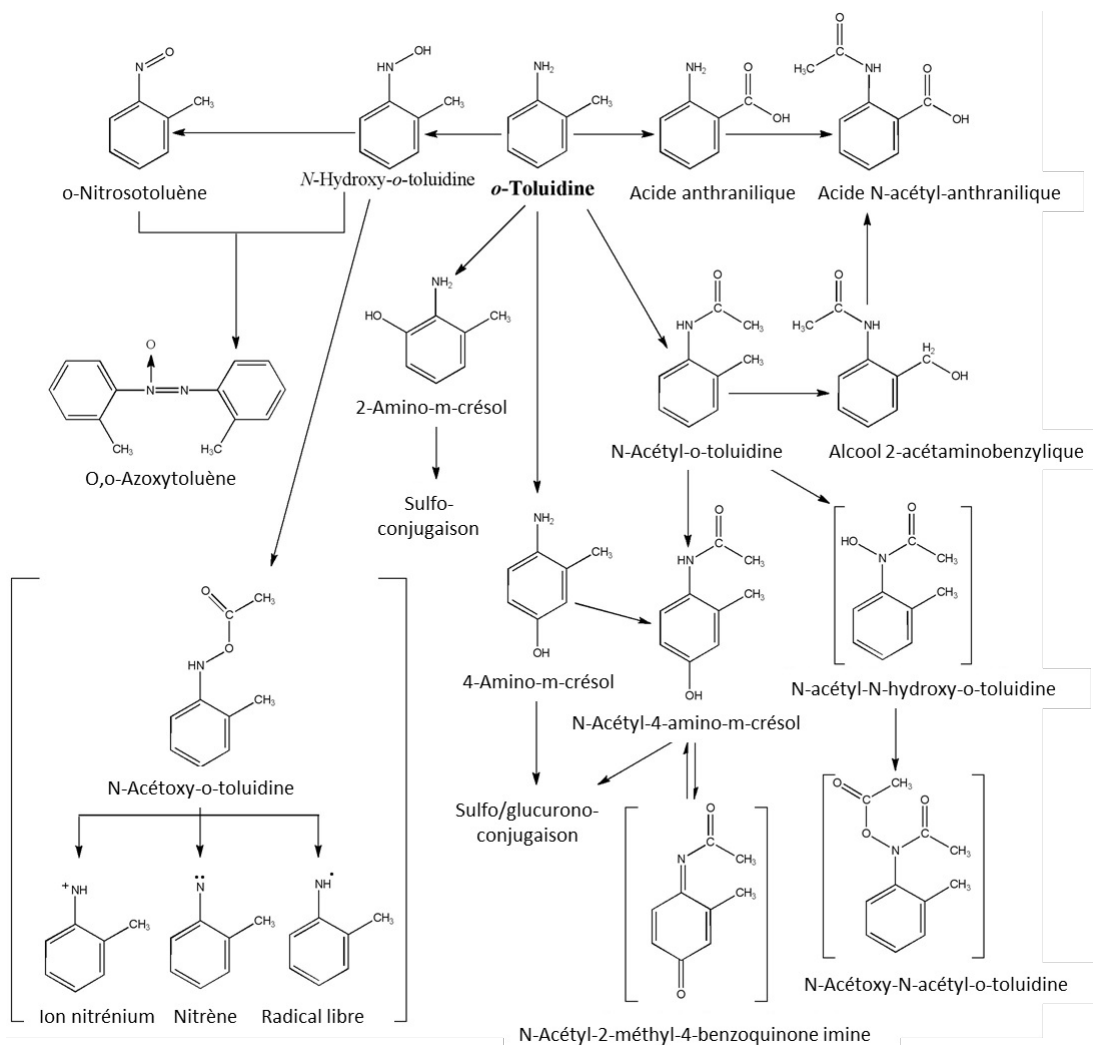


Figure 1. Schéma métabolique de l'o-toluidine chez les rats [15].

Excrétion

Quelle que soit la voie d'exposition (voie orale ou sous-cutanée), l'excrétion se fait principalement via les urines puis, dans une moindre mesure, dans les fèces et l'air exhalé [13, 12]. Chez le rat, entre 74 et 83 % de l'o-toluidine radiomarquée (50 ou 400 mg/kg, injection sous-cutanée) est retrouvée dans les urines après 48 heures, 3,3 % dans les fèces et 1,4 % dans l'air expiré. Pour ces voies, la demi-vie d'élimination de l'o-toluidine et de ses métabolites dans le plasma est comprise entre 12 et 15 heures [15].

Les principaux métabolites identifiés dans les urines de rats, après administration orale ou injection sous-cutanée, sont l'o-toluidine, le 4-amino-m-crésol et le N-acétyl-4-amino-m-crésol, conjugués ou non. Les autres métabolites identifiés sont, entre autres, l'azoxytoluène, le o-nitrosotoluène, le N-acétyl-o-toluidine ou l'alcool N-acétyl-o-aminobenzyl [12].

Les dérivés sulfo-conjugués sont en quantité six fois plus importante dans l'urine que les glucuroconjugués [13].

Chez l'homme

Absorption

Les études de toxicocinétique ou les résultats d'études toxicologiques indiquent que l'o-toluidine pénètre dans l'organisme par toutes les voies d'exposition (inhalation, orale et cutanée). Chez les travailleurs, l'absorption percutanée de l'o-toluidine est démontrée par l'analyse de ses métabolites urinaires et/ou la présence d'adduits à l'hémoglobine mais elle n'a pas pu être quantifiée [10, 16].

Une étude *in vitro*, réalisée sur de la peau humaine excisée, a montré que 15 % de la dose appliquée traversait la peau en 7 heures (correspondant à un flux de 0,37 µg/cm²/h), taux atteignant 50 % après 24 heures [17]. Le passage cutané est favorisé par la présence de lésions cutanées ou l'application de crèmes barrières [16].

Distribution

Très peu de données relatives à la distribution de l'o-toluidine chez l'homme sont disponibles. L'o-toluidine est capable de se fixer à l'hémoglobine et à d'autres macromolécules, comme l'ADN. Des adduits à l'hémoglobine ont été détectés chez l'homme, notamment dans le sang d'enfants exposés à cette substance [15], chez des coiffeurs exposés de manière répétée à des teintures contenant de l'o-toluidine [18], ainsi que chez des travailleurs des usines de caoutchouc [19], avec des niveaux plus élevés chez ceux qui avaient des lésions de la peau [16].

Métabolisme

Très peu d'études de l'o-toluidine sont disponibles mais les voies métaboliques sont supposées similaires à celles rapportées chez les animaux [11].

Il est également important de noter que le polymorphisme génétique des N-acétyltransférases entraîne une incidence accrue des cancers induits par les amines aromatiques chez les acétyleurs lents [20].

■ Elimination

L'o-toluidine est principalement éliminée, sous forme de métabolites ou sous forme inchangée, dans les urines [21].

Surveillance biologique de l'exposition

L'absorption cutanée de l'o-toluidine pouvant être significative, la surveillance biologique est particulièrement intéressante pour apprécier l'intensité de l'exposition. Le dosage urinaire de l'o-toluidine (après hydrolyse) en fin de poste de travail, reflète de l'exposition de la journée, serait à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Une valeur biologique d'interprétation (VBI) issue de la population générale est disponible pour cet indicateur : la Commission allemande DFG a proposé une valeur BAR pour l'o-toluidine urinaire (après hydrolyse) de 2 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste chez les non-fumeurs, correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs mesurées en population générale [22].

Des expositions significatives à l'o-toluidine peuvent résulter de l'utilisation de certains colorants capillaires, le traitement par prilocaïne (anesthésique local dont le métabolisme conduit à la formation d'o-toluidine) et du tabagisme.

Le taux de méthémoglobine est un indicateur d'effet biologique ayant été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition à des agents méthémoglobinisants. C'est un indicateur non spécifique et non quantitatif. Il a également l'inconvénient de nécessiter un prélèvement immédiatement en fin de poste et une analyse dans l'heure suivant le prélèvement en raison de son instabilité. Une méthémoglobinémie supérieure à 1,5 % suggère une exposition à un agent méthémoglobinisant. Des VBI professionnelle et issue de la population générale sont disponibles pour cet indicateur.

Toxicité expérimentale

Par voie orale, l'o-toluidine entraîne une méthémoglobinémie, accompagnée de signes neurologiques. Elle est modérément irritante pour la peau, sévèrement irritante pour l'œil et non sensibilisante pour la peau.

Toxicité aiguë

La DL50 de l'o-toluidine administrée sans dilution par voie orale chez le rat est d'environ 750 mg/kg pc. Lorsque la substance est diluée dans l'huile, elle est de 520, 670 ou 840 mg/kg pc respectivement chez la souris, le rat ou le lapin. Les signes décrits comportent une respiration difficile et une prostration accompagnées d'une cyanose traduisant une méthémoglobinémie.

La DL50 par voie cutanée chez le lapin est de 3250 mg/kg pc.

La CL50 pour une administration de 4 heures chez le rat est de 862 ppm : une réduction de l'activité des animaux, des tremblements et une cyanose sont observés.

Irritation, sensibilisation [11]

L'application sur la peau du lapin pendant 24 heures (sous pansement occlusif) provoque une irritation modérée ; dans l'œil, l'instillation de la substance entraîne des lésions sévères (nécroses de la cornée), non réversibles pendant la période d'observation de 8 jours.

Un essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques a donné des résultats négatifs [3].

Toxicité subchronique, chronique

[9, 23]

Chez le rat, les expositions subchronique et chronique à l'o-toluidine par voie orale entraînent des atteintes hématologiques et de l'épithélium vésical.

Une étude ancienne a montré que l'administration par sonde gastrique de 225 mg/kg pc/j d'o-toluidine pendant 20 jours chez le rat provoquait une cyanose, une congestion et une fibrose de la rate, une hémossidérose et augmentation de l'hématopoïèse, une hyperplasie de la moelle osseuse et une mortalité importante (33 %).

L'administration de 35 mg/kg pc/j pendant 3 mois et demi provoquait, toujours chez le rat, une anémie régénérative avec une méthémoglobinémie. Des effets similaires ont été décrits plus récemment mais avec des doses plus élevées (> 1000 mg/kg/j) pendant des périodes de 2 semaines à 3 mois.

Lors d'un essai de 91 jours, l'ingestion d'o-toluidine dans la nourriture (150 mg par rat, réduite à 75 mg après 64 jours) a provoqué une kératose, une métaplasie et des papillomes de bas grade au niveau de la vessie.

Effets génotoxiques

[10, 15]

Plusieurs tests réalisés in vitro et un test in vivo se sont révélés positifs.

De nombreux tests ont été réalisés pour évaluer les effets génotoxiques de l'o-toluidine et ils mettent en évidence une large variété d'effets qui sont synthétisés dans le tableau 1.

■ In vitro

La majorité des tests réalisés avec des bactéries a donné des résultats négatifs sans activation métabolique. Des résultats positifs ont toutefois été obtenus avec activation métabolique mais, dans la plupart des cas, seulement avec des protocoles modifiés. Le profil obtenu est cohérent avec les données disponibles pour d'autres arylamines, à savoir une faible activité mutagène dans le test d'Ames pour cette famille de molécules.

Concernant les études avec des cellules humaines ou de rongeurs, des résultats positifs ont été obtenus notamment dans les hépatocytes de rats (aberration chromosomique, sans activation), les lymphocytes humains (micronoyaux, sans activation) ou les cellules ovariennes de hamster (aberration chromosomique et échange de chromatides sœurs, avec ou sans activation).

■ In vivo

Les tests réalisés *in vivo* montrent que l'o-toluidine est capable de former des adduits à l'ADN et d'endommager les chromosomes. Chez la souris, des échanges de chromatides sœurs (cellules de moelle osseuse, à 200 et 600 mg/kg pc) et des cassures simple-brin (hépatocytes et cellules rénales, 100 mg/kg pc) ont été mis en évidence.

Une augmentation des cassures simple-brin a été rapportée dans les reins, le colon et l'estomac de rats et dans les poumons, l'estomac et le cerveau de souris. Un test du micronoyau réalisé chez le rat (300 ou 600 mg/kg) s'est révélé négatif au niveau des hépatocytes mais positif dans le sang périphérique [24].

Les effets génotoxiques ont été rapportés dans les organes cibles, là où les effets cancérogènes sont présents (foie chez la souris, vessie chez le rat et la souris). La présence d'adduits à l'ADN libérant de l'o-toluidine dans le tissu vésical constitue une preuve solide de la génotoxicité de l'o-toluidine [25].

Essais	In vitro			In vivo
	Bactéries	Rongeurs	Cellules humaines	Rongeurs
Adduits à l'ADN	Ø	Ø	Ø	+*
Mutation génique	(+)	(-)	+	Ø
Dommages à l'ADN, cassures	Ø	+	+	+*
Aberrations chromosomiques	Ø	+	Ø	-
Echanges de chromatides sœurs	Ø	+	+/-	+
Micronoyaux	Ø	+/-	+	+*
Aneuploidie	Ø	+*	Ø	Ø
Transformation cellulaire	Ø	+	Ø	Ø

Tableau 1. Synthèse des effets génotoxiques de l'o-toluidine d'après la référence [15] (- : négatif ; (-) : le plus souvent négatif ; + : positif ; (+) : légèrement positif ; +/- : résultat non concluant ; Ø : non testé ; * : observés dans certains tissus / espèces seulement).

Effets cancérogènes

[10]

Des tumeurs sur de nombreux organes ont été mises en évidence chez la souris et le rat lors d'expositions à du chlorhydrate d'o-toluidine par voie orale.

Il existe plusieurs essais jugés satisfaisants par le Centre international de recherche sur le cancer : deux ont été effectués sur la souris et trois sur le rat. Ces études ont été conduites par voie orale en utilisant le chlorhydrate d'o-toluidine mélangé à la nourriture. L'administration orale dans la nourriture, à des doses plus ou moins élevées, a mis en évidence un effet cancérogène sur de nombreux organes chez la souris : augmentation liée à la dose de l'incidence des hémangiomes et des hémangiosarcomes (8000 ou 16000 ppm pendant 15 mois, 1000 ou 3000 ppm pendant 2 ans), notamment au niveau des viscères abdominaux, ainsi que des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires (1000 ou 3000 ppm pendant 2 ans, que chez les femelles).

Chez le rat, l'incidence des tumeurs suivantes a été augmentée :

- fibromes et fibrosarcomes sous-cutanés (mâles, 4000 ou 8000 ppm, pendant 18 mois) ;
- fibromes cutanés et de la rate, fibroadénomes mammaires et sarcomes péritonéaux (mâles, 4000 ppm, pendant 72 semaines) ;
- sarcomes, fibrosarcomes, angiosarcomes ou ostéosarcomes de localisations multiples, principalement le tissu sous-cutané, la rate et les os (mâles et femelles, 3000 ou 6000 ppm, 101-104 sem) ;
- fibromes sous-cutanés et mésothéliomes de plusieurs organes ou de la tunique vaginale des testicules (mâles, 3000 ou 6000 ppm, 101-104 sem)
- cancer de la vessie, adénomes et fibroadénomes mammaires (femelles, 3000 ou 6000 ppm, 101-104 sem).

Effets sur la reproduction

A la date de publication de la fiche, peu d'études sont disponibles et ne permettent pas de conclure.

Fertilité

Il n'y a pas d'étude spécifique permettant d'évaluer les effets de l'o-toluidine sur la fertilité.

Dans un essai de toxicité subchronique de 13 semaines réalisé chez le rat avec une dose d'environ 300 mg/kg/j, les auteurs ont observé chez les animaux traités une augmentation du poids des testicules ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères chez 2 animaux sur 20.

Chez des rats mâles et femelles exposés jusqu'à 80 mg/kg pc/j d'o-toluidine pendant 4 mois (4 h/j), une augmentation de la durée de l'œstrus est observée ainsi qu'une diminution du nombre de follicules primordiaux chez les femelles. Aucun effet n'est rapporté dans les testicules, les ovaires ou dans les cellules germinales [26].

Développement

Il n'y a pas d'étude spécifique permettant d'évaluer les effets de l'o-toluidine sur le développement.

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë ou chronique à l'o-toluidine, quelle que soit la voie de pénétration, peut entraîner la formation de méthémoglobine, traduite par une cyanose associée à des symptômes non spécifiques. L'intoxication aiguë grave peut se compliquer d'hémolyse avec atteinte rénale. Le contact avec les yeux peut provoquer des lésions sévères. L'exposition répétée peut provoquer des troubles urinaires et une dermatite d'irritation. L'exposition à l'o-toluidine est associée à la survenue de cancers de la vessie. Aucune donnée n'existe chez les travailleurs exposés sur les effets génotoxiques, endocriniens ou sur la reproduction.

Toxicité aiguë

[3, 27, 28, 29]

Quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme, l'o-toluidine peut provoquer la formation de méthémoglobinémie, qui se traduit par des signes d'hypoxie tissulaire : cyanose (coloration bleue des muqueuses et de la peau, prédominant au niveau des ongles, des ailes du nez et du pourtour des lèvres), habituellement accompagnée d'asthénie, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées. Les intoxications sévères peuvent se compliquer d'hémolyse, insuffisance circulatoire aiguë et atteinte rénale et peuvent évoluer vers le coma, avec parfois convulsions. Des signes urinaires (strangurie, hématurie) peuvent persister pendant plusieurs jours. Des séquelles anoxiques définitives sont possibles.

L'o-toluidine est irritante pour la peau et les muqueuses et les projections dans l'œil peuvent provoquer d'importantes lésions.

Toxicité chronique

[1, 27]

L'exposition répétée peut entraîner une cyanose discrète (visible d'abord au niveau des lèvres et des ongles), en lien avec la méthémoglobinémie, accompagnée de troubles tels que vertiges, céphalées, asthénie, perte d'appétit et de poids, anémie. Une atteinte de la vessie ou des reins se traduit par des cystites et symptômes urinaires (hématurie, dysurie, sensation de vidange vésicale incomplète, pollakiurie) [28].

En plus des effets systémiques, le contact cutané répété peut assécher la peau et entraîner des dermatites irritatives.

Effets génotoxiques

Des adduits à l'ADN ont été détectés dans des tissus de vessie prélevés de victimes de mort subite et de patients subissant une chirurgie pour un cancer de la vessie. Bien que l'exposition professionnelle ne soit pas détaillée dans cette étude, ces résultats sont en faveur d'un mécanisme de génotoxicité de l'o-toluidine dans la survenue du cancer de la vessie [25].

Effets cancérigènes

[10, 15, 28]

L'exposition professionnelle à l'o-toluidine est associée à un risque accru de cancer de la vessie chez les travailleurs. Les données épidémiologiques disponibles sont issues principalement de l'industrie de production des colorants et de caoutchouc, publiées depuis les années 50 et aussi récemment [30, 31]. Malgré la présence de co-expositions, les études sont en faveur d'un lien causal avec l'o-toluidine. Le risque de cancer de la vessie est dose-dépendant et augmente significativement avec l'exposition cumulée à l'o-toluidine.

Le Centre internationale de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'o-toluidine dans le groupe 1, cancérigène avéré pour l'Homme.

Effets sur la reproduction

Dans une étude cas-témoins menée en Colombie, l'exposition professionnelle des deux parents à l'o-toluidine était associée à une augmentation du risque de leucémie lymphoblastique aiguë chez la descendance. Bien que l'âge de la mère, le statut tabagique des parents et le statut socio-économique aient été pris en compte, ces résultats se basent sur un petit nombre de cas et des erreurs de classification de l'exposition ne peuvent pas être écartées [32].

La formation de méthémoglobinémie chez la mère peut potentiellement avoir des effets néfastes sur le développement embryonnaire, même si de tels effets ne sont pas documentés dans le cadre d'une exposition maternelle à l'o-toluidine [2].

■ Effets perturbateur endocrinien

Aucune étude sur les éventuels effets perturbateurs endocriniens chez des travailleurs exposés à l'o-toluidine n'a été identifiée à la date de publication de cette fiche.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Janvier 2022

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

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

Aération et assainissement des locaux

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

Prévention des incendies et des explosions

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

Douches

- Article R. 4228-8 du Code du travail et arrêté du 23 juillet 1947 modifié, fixant les conditions dans lesquelles les chefs d'établissements sont tenus de mettre les douches à la disposition du personnel effectuant des travaux insalubres ou salissants (régime général). En annexe de cet arrêté figurent les travaux de fabrication de l'aniline et autres amines aromatiques, ainsi que la préparation au moyen d'amines aromatiques de produits chimiques, matières colorantes, produits pharmaceutiques.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Française)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2020-1546 du 9 décembre 2020.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2019/130 du parlement européen et du conseil du 16 janvier 2019 (JOUE du 31/01/2019).

Maladies à caractère professionnel

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

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 15, 15 bis et 15 ter.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Visite médicale des travailleurs avant leur départ en retraite

- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Surveillance post-exposition ou post-professionnelle

- Article D. 461-23 du Code de la sécurité sociale.
- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Entreprises extérieures

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

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Salariés sous contrat de travail à durée déterminée et salariés temporaires : articles D. 4154-1 à D. 4154-4, R. 4154-5 et D. 4154-6 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du travail.

Classification et étiquetage

a) **Substance** o-toluidine :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de l'o-toluidine harmonisés figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 (*) ; H331
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301

- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H400.

(*) Cette classification est considérée comme une classification 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.

b) **mélanges** contenant de l'o-toluidine :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits CMR

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement REACH (CE) n° 1907/2006 modifié, relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : Substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B).

Colorants azoïques

- Décret n° 2003-866 du 9 septembre 2003 (JO du 10 septembre 2003) relatif aux colorants azoïques dans les articles en tissu et en cuir en contact avec le corps humain.
- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII du règlement REACH (CE) n° 1907/2006 modifié, relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 43 : Colorants azoïques pouvant libérer certaines amines aromatiques dont l'o-toluidine).
- Règlement (UE) n° 2021/2204 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) : les entrées 28, 29 et 30 de l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 interdisent la mise sur le marché et l'utilisation à destination du grand public de substances classées comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), de catégorie 1A ou 1B, et énumérées dans les appendices 1 à 6 de cette annexe, et de mélanges contenant de telles substances à des concentrations supérieures aux concentrations spécifiées.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de sa toxicité, des mesures de prévention strictes s'imposent lors du stockage et de l'utilisation de l'o-toluidine.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [33].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [34].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à l'o-toluidine.
- Éviter tout rejet atmosphérique de l'o-toluidine.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés à l'o-toluidine présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de l'o-toluidine doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [35].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant la substance o-toluidine doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [36].

- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [37].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'o-toluidine sans prendre les précautions d'usage [38].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [39, 40]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [41 à 44].

- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance [45].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : caoutchouc butyle, Viton®, Tychem®, Silver Shield/4H®. D'autres matériaux peuvent également être recommandés pour des **contacts intermittents** ou en cas d'**éclaboussure** : Fluoroélastomère. Certains matériaux sont à éviter tel que le latex [46, 47, 48].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [49].
- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [50].

Stockage

- Stocker l'o-toluidine dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Prendre toutes les dispositions pour s'assurer de la compatibilité des matériaux des récipients de stockage avec l'o-toluidine (en contactant par exemple le fournisseur de la substance ou celui du matériau envisagé).
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera une **cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique et non-électrique**, y compris l' **éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** l'o-toluidine des produits comburants. Si possible, la stocker à l'**écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par l'o-toluidine.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (diatomite, vermiculite, sable). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [51].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir à **proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [52].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- **Lors des visites initiale et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Lors de la visite initiale, rechercher des antécédents urologiques (notamment bilharziose urinaire, irradiation pelvienne, certaines chimiothérapies, etc.), hématologiques (méthémoglobinémie héréditaire, déficit en Glucose-6-déshydrogénase), ou dermatologiques. Lors des visites périodiques, outre les éléments précédemment cités, rechercher particulièrement des symptômes urinaires (hématurie, dysurie, pollakiurie, etc.), des signes en rapport avec une atteinte cutanée, ou témoignant d'une méthémoglobinémie (cyanose).
 - **Examens complémentaires :** la périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (notamment dosage de la méthémoglobinémie) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Le dépistage ciblé du cancer de la vessie, y compris la surveillance après l'arrêt de l'exposition, doit s'appuyer sur les recommandations de la Haute autorité de santé concernant la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des cancérogènes pour la vessie [53].

Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes :

L'exposition à cette substance des femmes enceintes ou allaitantes est réglementairement interdite. Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

- **Autres :** déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols d'o-toluidine.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de projection cutanée**, retirer les vêtements souillés et rincer la peau immédiatement et abondamment à l'eau courante pendant au moins 15 minutes. Si des symptômes apparaissent ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).
- **En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements.

Bibliographie

- 1 | 2-Aminotoluene. In : Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Human Toxicity Excerpts (Complete). PubChem. US, NLM. 2011 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2042>).
- 2 | o-toluidine. In : GESTIS Substance Database on hazardous substance. IFA, 2007 (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 3 | o-toluidine. Registration dossier. ECHA, 2020 (<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14441/7/3/1>).
- 4 | Courtois B *et al.* - Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 5 | Substance o-toluidine. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=outil65>).
- 6 | o-Toluidine M-42. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2015 (<https://www.inrs.fr>).
- 7 | Aniline, o-toluidine and nitrobenzene. Method 2017. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4 ed. NIOSH, 1998 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 8 | Aromatic amines in air and on surfaces. Laboratory method using pumped acid coated filters, moistened swabs and HPLC. Method MDHS 75/2. The Health and Safety Executive, 2014 (<https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/>).
- 9 | o-Toluidine. OECD SIDS Initial Assessment Report. UNEP publications. OECD, 2004.
- 10 | ortho-TOLUIDINE In : Chemical agents and related occupations. A review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 100F. IARC, 2012 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 11 | o-Toluidine, 2-methylaniline - Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, SCOEL 2017.
- 12 | Cheever KL, Richards DE et Plotnick HB - Metabolism of ortho-, meta-, and para- toluidine in the adult male rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980 ; 56(3) : 361-369.
- 13 | Son OS, Everett DW et Fiala ES - Metabolism of o- methyl- ¹⁴C]toluidine in the F344 rat. *Xenobiotica.* 1980 ; 10(7/8) : 457-468.
- 14 | Kulkarni B, Fiala ES et Weisburger JH - Estimation of N-hydroxy-o-toluidine, a urinary metabolite of o-toluidine and o-nitrosotoluene, by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Carcinogenesis.* 1983 ; 4(10) : 1275-1279.
- 15 | National Toxicology program - Monograph on ortho-Toluidine. Report on Carcinogens US Department of Health and Human Services, 2014 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 16 | Korinith G, Weiss T, Penkert S, Schaller K *et al.* - Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers : impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med.* 2007 ; 64(6) : 366-372.
- 17 | Lüersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J *et al.* - Penetration of β-naphthylamine and o-toluidine through human skin *in vitro*. *Arch Toxicol.* 2006 ; 80 : 644-646.
- 18 | Johansson G, Jönsson B, Axmon A, Lindh C *et al.* - Exposure of hairdressers to ortho- and meta-toluidine in hair dyes. *Occup Environ Med.* 2015 ; 72 : 57-63.
- 19 | Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG *et al.* - Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 1996 ; 88 : 1046-1052.
- 20 | Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM - The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines : a review considering ethnic differences. *Toxicol Lett.* 2002 ; 128 : 229-241.
- 21 | Brown KK, Teass AW, Simon S et Ward EM - A Biological Monitoring Method for o-Toluidine and Aniline in Urine Using High Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *Appl Occup Environ Hyg.* 1995 ; 10(6) : 557-565.
- 22 | o-Toluidine. In : BIOTOX. INRS, 2022 (<https://www.inrs.fr>).
- 23 | o-Toluidine. 1995. In : TLVs and BEIs documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. Cincinnati : ACGIH ; 2021.
- 24 | Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, Terashima Y *et al.* - Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using Young rats. *Mutat Res.* 2005 ; 583 : 133-145.
- 25 | Bohm F, Schmid D, Denzinger S, Wieland WF *et al.* - DNA adducts of ortho-toluidine in human bladder. *Biomarkers.* 2011 ; 16(2) : 120-128, doi : 10.3109/1354750X.2010.534556.
- 26 | o-Toluidine. In : Reprotox. Reproductive Toxicology Center, consultée en juillet 2021.
- 27 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. Editions ESKA Paris (2018).
- 28 | Lai, David Y, Woo, Yin-Tak - Amino and Nitro Compounds. In : Hamilton & Hardy's Industrial toxicology. 6th edition. 2015 ; pp. 615-642
- 29 | ortho-toluidine. Fiche IPCS. ICSC 0341. International Labour Organization (ILO), 2009 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).

- 30 | Nakano M, Shinagawa T, Eitaki Y, Omae K, *et al.* - Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine and other aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*. 2021 ; 94(6) : 1427-1439, doi : 10.1007/s00420-021-01658-2.
- 31 | Nakano M, Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, *et al.* - An epidemic of bladder cancer : ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. *J Occup Health*. 2018 ; 60(4) : 307-311, doi : 10.1539/joh.2017-0220-OA.
- 32 | Castro-Jiménez MÁ, Orozco-Vargas LC - Parental exposure to carcinogens and risk for childhood acute lymphoblastic leukemia, Colombia, 2000-2005. *Prev Chronic Dis*. 2011 ; 8(5) :A106. PMID : 21843409.
- 33 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 35 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 36 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 37 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 38 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 39 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 40 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 41 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 42 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 43 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 44 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 45 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 46 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 47 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7 th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 48 | Ortho-toluidine. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 49 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 50 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 51 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 52 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 53 | Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes chimiques : application aux cancérogènes pour la vessie, avril 2012. Pratiques et métiers TM 24. *Réf Santé Trav*. 2012 ; 131 : 41-72 (<https://www.rst-sante-travail.fr/>).

Historique des révisions

1 ^e édition	1984
2 ^e édition (mise à jour complète)	1922
3 ^e édition (mise à jour complète)	2010
4 ^e édition (mise à jour complète)	2022