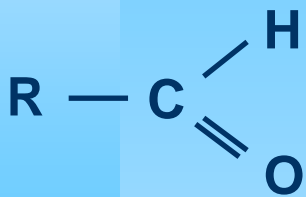


# ALDEHYDES



- Propriétés électrophiles puissantes
  - ◆ → attaque des sites nucléophiles
  
- R : influence réactivité intrinsèque modifie propriétés physiques (poids moléculaire, hydrophilie, liposolubilité)
  - ◆ → rôle sur la volatilité et la toxicocinétique

# ALDEHYDES

## Production - Utilisation

- synthétisés par réduction d'acides carboxyliques ou oxydation d'alcools primaires
- employés dans nombreuses industries : agriculture, bâtiment, industrie pharmaceutique, industrie chimique, industrie textile, matières plastiques, métallurgie...
- produits par combustion substances organiques

# ALDEHYDES

## **Indemnisation - TRG 84 - Dernière mise à jour : 25 mars 2007**

- Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel : ...aldéhydes...
- syndrome ébrieux ou narcotique, coma
- dermites, conjonctivites irritatives
- lésions eczématiformes
- encéphalopathies avec altération des fonctions cognitives (durée d'exposition d'au moins 10 ans)
- Liste limitative des travaux

# ALDEHYDES

## Principaux aldéhydes en milieu professionnel

- Formaldéhyde
- Acétaldéhyde
- Glutaraldéhyde
- Acroléïne
- Glyoxal
- Furfural

# FORMALDEHYDE - HCHO

- Propriétés physico-chimiques
  - ◆ Gaz incolore, odeur piquante
  - ◆ Hydrosoluble et liposoluble
    - Bonne absorption
    - Bonne diffusion
  - ◆ Très réactif
    - Polymérisation spontanée (trioxyméthylène, paraformaldéhyde)
    - Solutions aqueuses stabilisées par le méthanol (formol)

# FORMALDEHYDE

- Expositions professionnelles
  - ◆ Production de formaldéhyde
  - ◆ Fabrication de résines avec mélamine, phénol ou urée et leurs utilisations principales

# FORMALDEHYDE

- Expositions professionnelles
  - ◆ Production et utilisation
    - ◆ de matières plastiques : aminoplastes, phénoplastes
    - ◆ de bois contreplaqué, aggloméré, colles, peintures, vernis
    - ◆ de mousses isolantes (isolation thermique et phonique)
    - ◆ d'apprêts pour tissus (industrie textile et vestimentaire)
    - ◆ de garnitures de freins
    - ◆ de moules (fonderies)

# FORMALDEHYDE

## ■ Expositions professionnelles

- ◆ Intermédiaire de synthèse (industrie chimique)
- ◆ Fixation et conservation de tissus biologiques (taxidermie, embaumements...)
- ◆ Tannage du cuir, traitement des fourrures
- ◆ Produits de nettoyage, désinfectants (de locaux, de matériel médico-chirurgical)
- ◆ Agent de conservation (médicaments, cosmétiques)

# FORMALDEHYDE

- Autres expositions
  - ◆ Produit de combustion de substances organiques
  - ◆ Produit de relargage de résines mal polymérisées

# FORMALDEHYDE

- Très réactif
  - ◆ Irritant respiratoire, cutané, oculaire et digestif
  - ◆ Intensité variable selon
    - ◆ concentration
    - ◆ durée de contact
    - ◆ susceptibilité individuelle

# FORMALDEHYDE

## ■ Irritation respiratoire - Données expérimentales

Faibles concentrations → anomalies fonctionnelles

- ◆ 0,5 ppm
  - ↑ résistances voies aériennes (cobaye)
  - ↓ rythme et débits ventilatoires (cobaye, souris)
  - ↓ motilité ciliaire épithélium nasal (rat)
  
- ◆ R50
  - concentration qui ↓ de 50 % fréquence respiratoire (souris)
  - 3,1 à 5,3 ppm

# FORMALDEHYDE

## ■ Irritation respiratoire - Données expérimentales

Fortes concentrations → atteintes lésionnelles

- ◆ 6 ppm
  - Vacuolisation cellules épithélium nasal (rat)
  - Infiltrats inflammatoires (rat)
  - Métaplasie squameuse (rat)
  
- ◆ 15 ppm
  - Lésions sévères épithélia nasal et bronchique (rat)
  
- ◆ 50 ppm
  - Bronchospasme sévère, œdème pulmonaire hémorragique

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données expérimentales
- Expositions répétées
  - ◆ Espèce la plus sensible : rat
    - ◆ 0,5 ppm : ↓ débits ventilatoires
    - ◆ 2 ppm : ↓ clairance mucociliaire nasale  
lésions histologiques muqueuse nasale

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données humaines
  - ◆ 0,05 à 1 ppm (0,06 - 1,2 mg/m<sup>3</sup>)
    - ◆ perception de l'odeur
  - ◆ 0,1 à 1 ppm (0,12 - 1,2 mg/m<sup>3</sup>)
    - ◆ sensation d'irritation
  - ◆ 1 à 3 ppm (1,2 - 3,6 mg/m<sup>3</sup>)
    - ◆ signes objectifs d'irritation

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données humaines
  - ◆ 4 à 5 ppm (5 - 6 mg/m<sup>3</sup>)
    - ◆ intolérable plus de quelques minutes
  - ◆ 10 à 20 ppm (12,2 – 24,4 mg/m<sup>3</sup>)
    - ◆ Intolérable même quelques secondes
  - ◆ 50 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>)
    - ◆ Bronchospasme sévère, OAP

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données humaines
  - ◆ 0,25 à 0,45 ppm
    - ◆ ↓ clairance muco-ciliaire nasale
    - ◆ ↑ sensation d'irritation
    - ◆ ↑ sécrétions nasales
  - ◆ En deçà de 3 ppm chez les individus sains  
en deçà de 2 ppm chez les asthmatiques
    - ◆ pas d'effet sur les débits ventilatoires ni sur la réactivité bronchique

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données humaines
- Expositions répétées
  - ◆ Dès 0,3 ppm
    - ◆ sensation d'irritation des voies aériennes (et oculaire)
    - ◆ ↓ débits ventilatoires
  - ◆ Dès 0,4 ppm
    - ◆ ↑ affections respiratoires chroniques
    - ◆ mais en règle générale, co-exposition à d'autres substances chimiques ou aux poussières de bois

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données humaines
- Expositions répétées
  - ◆ ↓ débits ventilatoires
    - ◆ dès 0,3 à 0,4 ppm
    - ◆ normalisation après 4 semaines d'éviction
  - ◆ ↓ durable débits ventilatoires
    - ◆ 0,28 à 3,5 ppm (m : 1,13 ppm)
    - ◆ mais co-exposition aux poussières de bois

# FORMALDEHYDE

- Irritation respiratoire - Données humaines
- Expositions répétées
  - ◆ Lésions métaplasiques épithélium nasal
    - ◆ 0,08 à 0,9 ppm x 10,5 ans  
mais co-exposition aux poussières de bois
    - ◆ 0,5 à > 2 ppm x 20 ans

# FORMALDEHYDE

## ■ Sensibilisation

- ◆ Eczéma, urticaire
  - ◆ sensibilisation pour [ ] de n ‰ à n %
  - ◆ pas de réaction chez la plupart des individus sensibilisés quand [ ] < 750 ppm
  - ◆ jamais de réaction quand [ ] < 30 ppm
- ◆ Blépharo-conjonctivite
- ◆ Rhinite, asthme

# FORMALDEHYDE

## ■ Sensibilisation

- ◆ chez les insuffisants rénaux
- ◆ matériel d'hémodialyse désinfecté au formaldéhyde
  - → choc anaphylactique
  - → hémolyse

# FORMALDEHYDE

## ■ Allergie respiratoire

- ◆ rhinite généralement précoce
- ◆ asthme précoce et/ou retardé
- ◆ présence d'IgE spécifiques inconstante
- ◆ mécanisme
  - ◆ pas toujours immuno-allergique
  - ◆ parfois irritatif, surtout si hyperréactivité bronchique préexistante

# FORMALDEHYDE

- **Asthme au formaldéhyde**
- **Grammer et coll. (1987)**
  - ◆ 37 travailleurs exposés
  - ◆ troubles oculaires ou respiratoires rythmés par l'exposition
  - ◆ aucun avec IgE ou IgG anti-HCHO

# FORMALDEHYDE

## ■ Asthme au formaldéhyde

## ■ Dykewicz et coll. (1991)

- ◆ 35 travailleurs exposés, 10 fumeurs, 10 non exposés et non fumeurs
- ◆ pas de corrélation entre
  - ◆ présence IgE ou IgG anti-HCHO
  - ◆ et symptômes imputables à l'exposition

# FORMALDEHYDE

## ■ Asthme au formaldéhyde

### ■ Grammer et coll. (1991)

- ◆ travailleur exposé
- ◆ asthme rythmé par le travail
- ◆ IgE et IgG anti-HCHO
- ◆ test de provocation bronchique négatif à 0,3, 1, 3 et 5 ppm

# FORMALDEHYDE

- **Bilan en cas de suspicion d'allergie respiratoire au formaldéhyde**
  - ◆ Rechercher
    - rythmicité professionnelle
    - éventuelles nuisances associées
  - ◆ EFR et test à la méthacholine (si réalisable)
  - ◆ IgE spécifiques
  - ◆ Mesures répétées du débit de pointe
  - ◆ Mesures répétées de la réactivité bronchique
  - ◆ Test de provocation nasale

# FORMALDEHYDE

## ■ Toxicité aiguë

- ◆ Irritation cutanéomuqueuse
- ◆ Coma, convulsions
- ◆ Tachycardie, vasoconstriction, puis collapsus
- ◆ Acidose métabolique
- ◆ Cytolyse hépatique
- ◆ Néphropathie tubulaire
- ◆ CIVD
- ◆ Hémolyse (administration parentérale)

# FORMALDEHYDE

## ■ Toxicité à terme

- ◆ Irritation cutanéomuqueuse
- ◆ Troubles mentaux organiques

# FORMALDEHYDE

## ■ Génotoxicité

### ◆ Mutagène

- ◆ pour diverses espèces de bactéries, de levures, de cellules de mammifères (y compris humaines) en culture
- ◆ *in vivo*, par inhalation chez le rat et le singe, par gavage chez le rat

### ◆ Etudes chez les travailleurs exposés

- ◆ résultats discordants
- ◆ exposition à de multiples nuisances

# FORMALDEHYDE

- **Cancérogénicité - Données expérimentales**
  - ◆ carcinomes épidermoïdes des cavités nasales
    - ◆ chez le rat
    - ◆ en inhalation
    - ◆ à partir de 6 ppm x 6h/j x 5 j/sem x 2 ans
    - ◆ excès de risque significatif à partir de 10 ppm

# FORMALDEHYDE

## ■ Cancérogénicité - Etudes épidémiologiques

- ◆ Risque de
  - ◆ cancers naso-sinusiens, cavité buccale, pharynx, larynx, poumons, pancréas, cerveau
  - ◆ leucémies
  
- ◆ Evaluation en 2004
  - ◆ cancers naso-pharyngés (preuves suffisantes)
  - ◆ leucémies (arguments forts, mais non suffisants)
  - ◆ cancers naso-sinusiens (preuves limitées)
    - IARC : groupe I
    - UE : liste 3

# FORMALDEHYDE

## ■ Cancérogénicité - Etudes épidémiologiques

### ◆ **Mais**, depuis cette évaluation

#### ◆ Ré-analyse des études (publications plus récentes)

→ remise en cause de ces conclusions pour les cancers naso-pharyngés

#### ◆ Incertitude

- sur la réalité et l'intensité de l'exposition
- sur l'existence d'un lien causal entre l'exposition et le risque

# FORMALDEHYDE

## ■ Effets sur la reproduction

- ◆ pas d'effet sur la fertilité
- ◆ foetotoxique
- ◆ pas d'effet tératogène

# FORMALDEHYDE

- **Valeurs limites d'exposition**
  - ◆ En milieu professionnel
    - VME : 0,5 ppm
    - VLE : 1 ppm
  - ◆ Dans les locaux après isolation < 0,1 ppm

# FORMALDEHYDE

## ■ Indemnisation

- ◆ 43 TRG et 28 TRA
- ◆ Dermatites irritatives
- ◆ Lésions eczématiformes
- ◆ Rhinite
- ◆ Asthme
  
- ◆ Liste indicative des travaux

# FORMALDEHYDE

- **Indemnisation**
- Tableau 43 bis : Affections cancéreuses provoquées par l'aldéhyde formique
  - ◆ Carcinome du nasopharynx
  - ◆ Délai de prise en charge : 40 ans, sous réserve d'une exposition de 5 ans
  - ◆ Liste limitative des travaux

# ACETALDEHYDE - CH<sub>3</sub>CHO

## ■ Propriétés physico-chimiques

- ◆ Liquide incolore, très volatil
- ◆ Hydrosoluble
- ◆ Miscible à la plupart des solvants organiques
- ◆ Auto-oxydation → production de peroxydes
- ◆ Polymérisation en présence d'acides

# ACETALDEHYDE

## ■ Sources et utilisations

- ◆ Production d'acétaldéhyde
  - ◆ Intermédiaire dans l'industrie chimique
  - ◆ Fabrication de résines avec le phénol ou l'urée
  - ◆ Additif alimentaire, parfum
  - ◆ Dénaturant de l'éthanol
  - ◆ Désinfectant
- 
- ◆ Produit de combustion de substances organiques

# ACETALDEHYDE

## ■ Pouvoir irritant

- ◆ Beaucoup plus faible que celui du formaldéhyde
  - ◆ acétaldéhyde : R 50 = 2900 ppm
  - ◆ formaldéhyde : R 50 = 3,1 à 5,3 ppm

# ACETALDEHYDE

## ■ Toxicité aiguë

- ◆ Dépression du SNC
- ◆ Effets cardio-vasculaires
  - ◆ Faible dose : tachycardie, poussée HTA, puis bradycardie réflexe
  - ◆ Forte dose : vasodilatation intense
    - Collapsus CV
    - Accidents ischémiques
  - ◆ Syndrome antabuse

# ACETALDEHYDE

- **Toxicité à terme**
  - ◆ Irritation cutanéomuqueuse
  - ◆ Stéatose hépatique
  - ◆ Atteinte pancréatique

# ACETALDEHYDE

- Mutagène dans divers tests in vitro
- Tératogène et foetotoxique chez l'animal
  - ◆ Hypoplasie mandibulaire, microcéphalie, exencéphalie, malformation des membres
  - ◆ Anomalies décrites aussi avec éthanol (dont l'acétaldéhyde est le 1er métabolite)

# ACETALDEHYDE

## ■ Cancérogénicité

- ◆ Chez le rat, par voie respiratoire
- ◆ → adénocarcinomes et épithélioma spino-cellulaires des fosses nasales
  
- ◆ IARC : groupe 2 B
- ◆ UE : liste 3

# ACETALDEHYDE

- **Valeur limite d'exposition**

- ◆ VME : 100 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>)

- **Indemnisation**

- ◆ 84 TRG et 48 TRA

# GLUTARALDEHYDE



## ■ Propriétés physico-chimiques

- ◆ Liquide huileux, incolore
- ◆ Polymérisation rapide en milieu alcalin
- ◆ Solutions acides plus stables
- ◆ Stabilisation par addition de méthanol

# GLUTARALDEHYDE

## ■ Principales utilisations

- ◆ Désinfection +++
- ◆ Imperméabilisation du papier
- ◆ Tannage du cuir
- ◆ Fixation histologique
- ◆ Intermédiaire de synthèse

# GLUTARALDEHYDE

- **Produits de stérilisation à froid pour le matériel médical et les surfaces**

- **Nombreuses spécialités commerciales :**

Aniocid® , Steranios® , Cidex® , Clearbac® , Sekucid® , Deterseptyl® , Phagotol® , Sekusept® , Endo FC® , Aldysept® , Pantocide® , Sporicicline® , Sekurgem® , Pyobactène® , Détercicle® , Formasapol® , Lysoformine® , Formacicline® , Chlorispray® , Incidine® , Alkacide® , Korsolex® , Stérical® , Activanios®

# GLUTARALDEHYDE

## ■ Pouvoir irritant

- ◆ Légèrement plus fort que celui du formaldéhyde
  - ◆ glutaraldéhyde : R 50 = 2,6 ppm
  - ◆ formaldéhyde : R 50 = 5,3 ppm

# GLUTARALDEHYDE

## ■ Sensibilisation cutanée

### ◆ Souris, cobaye

- Après application répétée de solutions  $\geq 0,5 \%$

### ◆ Homme

- Nombreux cas d'eczéma de contact
- Sensibilisation si concentration  $\geq 0,5 \%$

# GLUTARALDEHYDE

## ■ Pathologie respiratoire

- ◆ Rhinite et/ou asthme rythmés par le travail, rapportés dans la population exposée
- ◆ Dans quelques cas
  - ◆ TPB ou TPN positifs, avec réponse précoce et/ou tardive
  - ◆ ↓ Débit de pointe rythmée par l'exposition
  - ◆ ↑ IgE spécifiques
- ◆ Mécanisme ?

# GLUTARALDEHYDE

## ■ Valeur limite d'exposition

◆ VLE : 0,2 ppm (0,8 mg/m<sup>3</sup>)

## ■ Indemnisation

◆ 65, 66, et 84 TRG et 48 TRA

# ACROLEINE - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$

- liquide jaunâtre d'odeur désagréable
- miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques
- intermédiaire de synthèse
- produit par la **dégradation thermique des graisses**

# ACROLEINE

- **Irritation respiratoire +++**
  - ◆ lésions des voies aériennes
    - œdème sous-muqueux,
    - décollement muqueux en lambeaux,
    - obstruction lumière arbre respiratoire,
    - œdème hémorragique alvéolaire
  - ◆ surinfection, fonte purulente des tissus nécrosés
  - ◆ séquelles possibles
  
- Irritation oculaire et cutanée

# ACROLEINE

## ■ Toxicité aiguë

- ◆ troubles hémodynamiques
- ◆ coma, myoclonies, convulsions
- ◆ atteintes hépatiques
- ◆ cystites hémorragiques

# ACROLEINE

- Toxicité à terme
  - ◆ Irritation
  
- Mutagène
  
- Cancérogénicité
  - ◆ non évaluable pour l'espèce humaine
  - ◆ IARC : groupe 3
  
- Tératogène et embryotoxique chez l'animal

# ACROLEINE

## ■ Valeur limite d'exposition

◆ VLE = 0,1 ppm (0,25 mg/m<sup>3</sup>)

## ■ Indemnisation

◆ 84 TRG et 48 TRA

# GLYOXAL - OHC-CHO

- **Liquide qui cristallise à 15°C**
- **Polymérisation spontanée**
- **Utilisé comme**
  - ◆ **biocide**
  - ◆ **agent de réticulation**

# GLYOXAL

- **Irritation**
- **Toxicité systémique mal connue**
- **Sensibilisation : eczéma de contact**
- **Mutagène**

# FURFURAL (2-FURALDEHYDE)

- Liquide incolore, odeur d'amande amère (devient brun en s'oxydant à l'air et à la lumière)
- Utilisations :
  - ◆ Solvant
  - ◆ Fabrication de phénoplastes (résines furfurol-phénol)
  - ◆ Agent de conservation et de désinfection

# FURFURAL

- Toxicité aiguë
  - ◆ proche de celle du formaldéhyde
- Toxicité chronique
  - ◆ irritation respiratoire et oculaire
  - ◆ diminution de l'odorat et du goût
  - ◆ atteintes hépatiques
  - ◆ troubles mentaux organiques

# FURFURAL

- Manifestations allergiques
  - ◆ photo-dermatoses
  - ◆ eczémas de contact
  - ◆ rhinites
  - ◆ asthmes
  - ◆ conjonctivites

# FURFURAL

- mutagène pour une souche de salmonelles
- induit échanges de chromatides sœurs (lymphocytes humains en culture)
- cancérogénicité
  - ◆ adénomes et adénocarcinomes hépatiques (voie orale, souris)
  - ◆ tumeurs des voies biliaires (voie orale, rat)
  - ◆ non évaluable dans l'espèce humaine
    - IARC : groupe 3

# FURFURAL

- **Valeur limite d'exposition**
  - ◆ VLE = 2 ppm (0,25 mg/m<sup>3</sup>)
- **Indemnisation : 74 TRG**
  - ◆ Rhinite
  - ◆ Asthme
  - ◆ Conjonctivite
  - ◆ Dermite eczématiforme
  
  - ◆ Liste indicative des travaux

# PHENOL

- **Utilisations**
- Intermédiaire de synthèse chimique
  - ◆ matières plastiques, phénoplastes
  - ◆ produits phytosanitaires, explosifs, colorants, médicaments, nettoyeurs...
- Désinfectants
- Décapants industriels
- Peeling chimique en dermatologie

# PHENOL

## ■ Toxicité aiguë

- ◆ Irritant ou caustique en fonction de la concentration de la solution
- ◆ Intoxication systémique : atteinte polyviscérale
  - Coma, myoclonies, convulsions
  - Troubles du rythme et de l'excitabilité cardiaques, hypotension, collapsus
  - OAP lésionnel et/ou cardiogénique

# PHENOL

## ■ Toxicité aiguë

### ◆ Intoxication systémique : atteinte polyviscérale

- Rhabdomyolyse
- Méthémoglobinémie, hémolyse
- Cytolyse hépatique
- Nécrose tubulaire rénale

Urines colorées en brun par l'hémoglobine, la myoglobine, le phénol et ses métabolites

- Acidose métabolique
- Coagulopathie de consommation

# PHENOL

## ■ Toxicité chronique

- ◆ Irritation respiratoire, oculaire, cutanée
- ◆ Eczéma de contact
- ◆ Atteintes rénales (tubulaires et glomérulaires)
- ◆ Cytolyse hépatique
- ◆ Anorexie, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée

# PHENOL

## ■ Toxicité chronique

- ◆ Céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, myalgies
- ◆ Troubles mentaux organiques
- ◆ Ochronose (coloration verdâtre des cartilages) après applications cutanées répétées

# PHENOL

## ■ Cancérogénicité

- ◆ Tumeurs cutanées bénignes, épithélioma (souris)
- ◆ Pas de donnée chez l'homme
- ◆ IARC : groupe 3

## ■ Effets sur la reproduction chez l'animal

- ◆ Embryo-foetotoxicité seulement aux doses toxiques pour la mère

# PHENOL

- **Valeur limite d'exposition**
  - ◆ VME = 5 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)
- **Pas de tableau de maladie professionnelle**

# AMMONIUMS QUATERNAIRES

## ■ Utilisations

- ◆ Désinfectants, stérilisants
- ◆ Nettoyant ménagers domestiques ou industriels

# AMMONIUMS QUATERNAIRES

## ■ Toxicité

- ◆ Irritation cutanéomuqueuse
- ◆ Intoxication systémique (à fortes doses)
  - Dépression du SNC, convulsions
  - Paralysie des muscles respiratoires
  - Méthémoglobinémie, hémolyse (cétrimide)

# AMMONIUMS QUATERNAIRES

- **Sensibilisation**
  - ◆ Eczéma de contact
  - ◆ Rhinite et asthme
- **Indemnisation**
  - ◆ 65 et 66 TRG