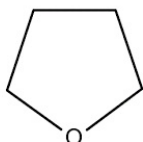


Tétrahydrofurane

Fiche toxicologique n°42 - Edition Mars 2024

Généralités

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
Tétrahydrofurane	Famille chimique	Éthers hétérocycliques
	Numéro CAS	109-99-9
	Numéro CE	203-726-8
	Numéro index	603-025-00-0
	Synonymes	THF ; Oxolane ; 1,4-Époxybutane

Étiquette



TÉTRAHYDROFURANE

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- EUH019 - Peut former des peroxydes explosifs

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
203-726-8

Selon l'annexe VI du règlement CLP. Cet étiquetage harmonisé et la classification associée sont d'application obligatoire. Cette classification harmonisée doit être complétée le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et la substance étiquetée en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").

Caractéristiques

Utilisations

[1, 4]

Le tétrahydrofurane est principalement utilisé dans les applications suivantes :

- solvant pour résines et matières plastiques (en particulier pour résines vinyliques) dans les industries des encres, peintures, vernis, colles... ;
- intermédiaire de synthèse organique (butyrolactone, acide succinique...);
- solvant pour d'autres applications (laboratoire, industrie pharmaceutique).

Propriétés physiques

Le tétrahydrofurane est un liquide incolore, très volatil, d'odeur éthérée. Son seuil de détection olfactif se situe entre 20 et 50 ppm.

Il est miscible à l'eau, très soluble dans l'éther éthylique, l'acétone, l'éthanol, le benzène, ainsi que dans la plupart des solvants organiques.

Nom Substance	Détails	
Tétrahydrofurane	Formule	C₄H₈O
	N° CAS	109-99-9
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	72,1 g/mol
	Point de fusion	-108 °C
	Point d'ébullition	66 °C
	Densité	0,89
	Densité gaz / vapeur	2,5 (air = 1)
	Pression de vapeur	15,2 kPa à 15 °C 19,3 kPa à 20 °C 26,3 kPa à 30 °C
	Indice d'évaporation	8 (acétate de n-butyle = 1)
	Point d'éclair	-14,5 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	321 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 2 % limite supérieure : 11,8 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	0,46

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 2,95 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 5]

Le tétrahydrofurane est un composé relativement stable. Cependant, au contact de l'oxygène de l'air, il donne naissance à des peroxydes, composés instables qui peuvent exploser sous l'effet d'une élévation de température, voire même spontanément, lors d'une distillation par exemple. La lumière ainsi que la chaleur favorisent et accélèrent la formation de peroxydes. Le tétrahydrofurane peut être à l'origine d'une explosion lorsqu'il est en contact avec le potassium, les oxydants puissants. Il peut réagir violemment avec les acides forts.

Pour diminuer et retarder la formation de peroxydes, le tétrahydrofurane commercialisé peut être stabilisé par addition d'hydroquinone ou de 2,6-di-tert-butyl-p-crésol.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[6]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le tétrahydrofurane.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)	VLEP Description
Tétrahydrofurane	France (VLEP réglementaires contraignantes - 2007)	50	150	100	300	Mention peau
Tétrahydrofurane	Union européenne (2000)	50	150	100	300	Mention peau
Tetrahydrofuran	Allemagne (Valeurs MAK)	20	60	40	120	Mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[7 à 9]

- Prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de charbon actif. Désorption à l'aide de disulfure de carbone. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme ou par spectrométrie de masse [7 à 9].
- L'utilisation, possible en toute première approche, d'appareils à réponse instantanée équipés d'un tube réactif colorimétrique (par exemple GASTEC Tetrahydrofuran n° 159) n'assure ni la sélectivité ni la précision nécessaires à la comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle.

Incendie - Explosion

[1, 2, 4, 10 à 12]

Le tétrahydrofurane est un liquide très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée : -14,5 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 2 à 11,8 % en volume. Les vapeurs peuvent se propager sur de longues distances et s'enflammer si une source d'inflammation est présente. Sous certaines conditions, des peroxydes peuvent se former (voir : Propriétés chimiques). L'ajout de stabilisants permet d'éviter la formation des peroxydes.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont 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 général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients peu exposés au feu et disperser les vapeurs.

Les intervenants qualifiés et entraînés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[13, 14]

Le tétrahydrofurane pénètre par voies respiratoire, orale et cutanée. Il se distribue largement, est transformé essentiellement en CO₂ et éliminé dans l'air expiré (inchangé et CO₂) et dans l'urine (inchangé).

Chez l'animal

Absorption

Le tétrahydrofurane est absorbé par voies respiratoire (60 à 70 % de la quantité inhalée), cutanée et digestive. Quelle que soit la voie d'entrée, le passage sanguin est rapide (dès 15 minutes après l'exposition) et important. Chez le rat, le pic plasmatique est atteint après 4 à 8 heures selon la dose, mais sa valeur n'est pas proportionnelle à la dose administrée. L'absorption est plus rapide chez la souris ; le pic plasmatique est atteint 15 minutes après une exposition orale à 50 mg/kg. Il y a peu d'information sur le passage cutané du tétrahydrofurane. Il a été constaté *in vitro* avec de la peau humaine dermatomée [15]. *In vivo*, seule la toxicité observée en est la preuve : les rats exposés sur une surface de peau supérieure à 10 % de la surface totale absorbent des concentrations létales (concentration sanguine égale à 3000 - 4000 mg/L).

Distribution

Après exposition orale, les plus fortes concentrations sont dans le foie, le tissu adipeux et les surrénales chez le rat, les surrénales, le foie et les reins chez la souris avec une accumulation dans le tissu adipeux. Immédiatement après exposition par voie respiratoire, les concentrations de tétrahydrofurane dans les organes du rat sont, par ordre de concentration décroissante, sang > cerveau, reins, cœur > foie, rate, thymus, poumons ; les différences entre tissus disparaissent 3 heures après l'exposition. Immédiatement après une exposition prolongée (12 semaines), la distribution est : thymus > rate > cerveau, cœur > poumons > sang > foie, reins. Une accumulation dans la rate est notée après 6 semaines d'exposition et dans le thymus après 12 semaines ; les concentrations reviennent à la normale après arrêt de l'exposition. La demi-vie sanguine du tétrahydrofurane est d'environ 5 heures chez le rat et le lapin ; chez le rat et la souris exposés à du tétrahydrofurane radiomarqué, la demi-vie sanguine des molécules radiomarquées est de 50 heures environ.

Métabolisme

La détoxification serait due à une série d'oxydations et de réductions (voir fig. 1). Les intermédiaires étant instables, on ne peut que préfigurer le métabolisme. L'oxydation d'un carbone adjacent à l'oxygène produirait la γ -butyrolactone, puis par ouverture du cycle, l'acide γ -hydroxybutyrique, dont les effets neurologiques centraux cliniques et électriques sont semblables à ceux du tétrahydrofurane [16].

Excrétion

Le CO₂ est le métabolite final majeur : 58,2 à 74,6 % chez la souris mâle-femelle et 47 à 48 % chez le rat, ce pourcentage diminue avec l'augmentation de la dose suggérant une saturation du métabolisme à forte dose ; les substances organiques volatiles expirées (probablement du tétrahydrofurane non métabolisé) représentent 17,8 à 24,5 % de la dose administrée.

Chez le rat et la souris, le tétrahydrofurane, éliminé inchangé, représente 3 à 5 % de la dose administrée dans les urines et 1 % dans les fèces.

Chez l'homme

Le tétrahydrofurane est bien absorbé par voie respiratoire (60 % en conditions normales et 70 % en cas de travaux lourds) et légèrement absorbé par la peau ; les vapeurs absorbées par la peau, après exposition de volontaires avec et sans masque respiratoire à 150 ppm pendant 4h, correspondent à 1 - 2 % de la charge corporelle. Il n'y a pas de donnée sur l'absorption gastrointestinale.

La distribution et le métabolisme n'ont pas été étudiés chez l'Homme, mais un passage sanguin ainsi qu'une élimination urinaire du tétrahydrofurane ont été montrés. Des expositions de 8 heures à des concentrations jusqu'à 200 ppm montrent que le taux de tétrahydrofurane dans l'air expiré, le sang ou l'urine décline rapidement après l'exposition et atteint la ligne de base en environ 12 heures.

Surveillance biologique de l'exposition

[13]

Le tétrahydrofurane urinaire en fin d'exposition ou fin de poste est l'indicateur à privilégier. Les concentrations mesurées en fin de poste reflètent l'exposition du jour même. C'est un indicateur spécifique, absent des urines des sujets non exposés.

Des valeurs biologiques d'interprétation pour le milieu professionnel sont établies sur la base de la relation entre les concentrations urinaires et atmosphériques de tétrahydrofurane.

Schéma métabolique

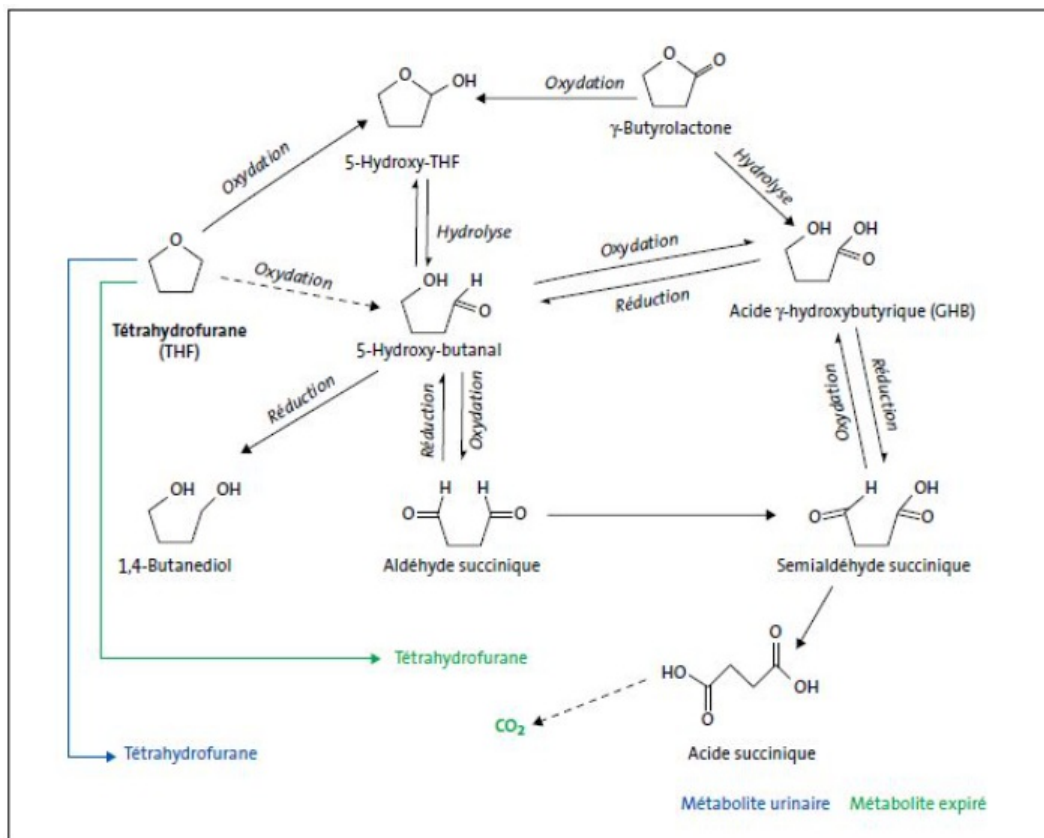


Fig. 1 Métabolisme probable du tétrahydrofurane [14]

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[3, 14]

Quelle que soit la voie d'exposition, le tétrahydrofurane a un effet irritant local et un effet déprimeur sur le système nerveux central.

Voie	Espèce	DL50/CL50	Durée
Inhalatoire	Rat	180 - 243 mg/L	1 h
		78 mg/L	2 h
		63 mg/L	3 h
		54 - 66 mg/L	4 h
		53 mg/L	8 h
	Souris	72 mg/L	2 h
Chien	74 mg/L	8 h	

Orale	Rat	1650 - 4430 mg/kg	
	Souris	2000 - 2500 mg/kg	
	Lapin	3120 mg/kg	
	Cobaye	2300 - 2600 mg/kg	
	Chat	3120 mg/kg	

Tableau I : Toxicité aiguë du tétrahydrofurane pour l'animal [3].

Symptômes

Les effets systémiques de l'intoxication aiguë par le tétrahydrofurane sont une irritation locale, une dépression du système nerveux central objectivée par une somnolence passagère, des myoclonies et des convulsions [17].

Chez le rat, l'administration par inhalation à des concentrations supérieures à 15 mg/L pendant 3 heures provoque une irritation locale avec œdème ou opacité cornéenne, sécrétion de mucus ou hémorragie de la muqueuse nasale. Par la suite surviennent catalepsie, coma et spasmes musculaires cloniques. La récupération de l'effet sédatif est relativement rapide après la fin de l'exposition (24 heures après une exposition à 2500 ppm, soit 7,5 mg/L pendant 2 heures). Les premiers signes de narcose apparaissent, en exposition cutanée chez le rat et le lapin, à partir de 600 mg/L et, en exposition orale chez le lapin, à partir de 1000 mg/kg.

Chez le lapin, l'administration orale d'une solution à 20 % est responsable d'une gastrite hémorragique et d'ulcérations de l'estomac.

Irritation - sensibilisation

Chez le lapin, on observe une irritation qui est dépendante de la concentration. À 10 %, le tétrahydrofurane n'entraîne aucun effet sur la peau, mais il induit dans l'œil une conjonctivite réversible en 20 minutes. À 20 %, l'action sur la peau est modérée alors qu'au niveau de l'œil on note conjonctivite aiguë, kératite et œdème cornéen. À 50 %, l'action sur l'œil devient encore plus sévère (hémorragies de la conjonctive) et elle reste simplement irritante sur la peau de cet animal [3].

En phase vapeur, des signes d'irritation de la peau, des muqueuses oculaires et respiratoires sont notés dès 200 ppm chez le rat. À 5000 ppm, l'irritation des voies aériennes et des muqueuses oculaires du lapin est sévère [17].

Le tétrahydrofurane n'est pas sensibilisant pour la peau du cobaye [18].

Toxicité subchronique, chronique

[14, 19]

En cas d'exposition répétée ou prolongée, le tétrahydrofurane est également irritant local et déprimeur pour le système nerveux central. Ce dernier effet diminue avec la prolongation de l'exposition.

L'exposition orale (dans l'eau de boisson) répétée au tétrahydrofurane entraîne à la forte dose, chez le rat (0 - 1 - 10 - 100 - 1000 mg/L pendant 4 semaines), une irritation gastrique avec anisocaryose (inégalité de taille des noyaux) des hépatocytes et inclusions cytoplasmiques dans les tubes rénaux et chez la souris (0 - 40 - 100 mg/L pendant 45 jours), baisse de poids, paralysie des membres antérieurs, hyperleucocytose et baisse du taux d'hémoglobine. La NOAEL est de 100 mg/L pour le rat et de 40 mg/L pour la souris.

Par inhalation, les rats et les souris exposés pendant 90 jours (0 - 66 - 200 - 600 - 1800 - 5000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem) présentent, en plus de l'irritation des voies respiratoires, une dépression du système nerveux central (narcose) pendant l'exposition aux fortes concentrations (narcose, ataxie) dont l'intensité diminue lorsque l'exposition est prolongée et dont la durée est liée à la concentration. Chez le rat, à 5 000 ppm, il y a également baisse de poids relatif et absolu du thymus et de la rate, modification des paramètres sanguins hématologiques et biochimiques et augmentation de poids du foie chez les femelles. Les souris montrent une augmentation de poids du foie et une baisse de poids du thymus chez les mâles à partir de 600 ppm. À l'autopsie, on observe, chez les souris exposées à la forte concentration, une cytomégalie centrolobulaire du foie, minimale à modérée dans les deux sexes, une dégénérescence du cortex interne des surrénales et une atrophie de l'utérus chez les femelles. La NOAEL est de 1800 ppm pour le rat et de 600 ppm pour la souris.

Effets génotoxiques

[19]

Le tétrahydrofurane est considéré comme non mutagène dans les tests pratiqués in vitro et in vivo .

Le potentiel génotoxique du tétrahydrofurane a été évalué dans de nombreux tests *in vitro* et *in vivo*, avec ou sans activateurs métaboliques (cf. tableau II). Presque tous les résultats sont négatifs, quelques essais ont des résultats équivoques.

Test	Cellules/Animal	Résultat (avec ou sans activation métabolique)
<i>In vitro</i>		
Mutation génique Bactéries	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	-/-
Clastogénèse Micronoyaux	Cellules embryonnaires de hamster syrien	Non testé/-
Clastogénèse Aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes de hamster chinois	-/±

Lésions de l'ADN Échanges entre chromatides sœurs	Cellules ovariennes de hamster chinois	-/-
Transformation cellulaire	Cellules BALB/c-3T3	-/Non testé
	Cellules embryonnaires de hamster syrien	-/Non testé
	Cellules NIH/3T3	-/Non testé
<i>In vivo</i>		
Mutation génique Létalité récessive liée au sexe	<i>D. mélanogaster</i>	-
Clastogénèse Micronoyaux	Erythrocytes de souris (inhalation)	±
Clastogénèse Aberrations chromosomiques	Moelle osseuse de souris	-
Lésions de l'ADN Échanges entre chromatides sœurs	Moelle osseuse de souris	-
Lésions de l'ADN Synthèse non programmée de l'ADN	Hépatocytes de souris	-

Tableau II. Effets génotoxiques du tétrahydrofurane

Effets cancérogènes

[19]

Le tétrahydrofurane est cancérogène pour le rat mâle (adénomes/carcinomes rénaux) par un mécanisme vraisemblablement spécifique et pour la souris femelle (néoplasmes hépatiques) ; il n'est pas cancérogène pour le rat femelle ou la souris mâle.

Une exposition pendant 2 ans au tétrahydrofurane (0 - 200 - 600 - 1 800 ppm 6 h/j, 5 j/sem) ne diminue ni la survie ni le poids corporel du rat. Le taux d'adénomes ou de carcinomes (ou combinés) de l'épithélium du tube rénal chez le mâle augmente, aux deux plus fortes concentrations, au-delà de la valeur des témoins historiques. Cet effet, qui n'est pas statistiquement significatif, pourrait être dû à une néphropathie chronique progressive sévère liée, chez le rat, à un processus régénératif avec présence d'alpha-2-microglobuline ; ce mécanisme n'existe pas chez l'Homme [20].

Une exposition de 2 ans, dans les mêmes conditions, affecte la survie de la souris mâle à la forte concentration sans modifier le poids corporel. Les souris mâles exposées à 1800 ppm sont dans un état narcotique pendant l'exposition et jusqu'à 1 heure après arrêt de l'exposition. Le taux et le nombre de néoplasmes hépatocellulaires par animal sont significativement augmentés chez les femelles exposées à 1800 ppm. Chez le mâle, à la même concentration, on note une augmentation des néphropathies et des lésions non néoplasiques du tractus urogénital.

Effets sur la reproduction

[21]

Le tétrahydrofurane n'est pas toxique pour la fertilité et la reproduction du rat et de la souris à des concentrations non toxiques pour les mères. Il n'est pas tératogène.

Dans une étude sur deux générations, des rats, exposés pendant au moins 70 jours au tétrahydrofurane dans l'eau de boisson (0 - 1 000 - 3 000 - 9 000 ppm soit env. 100 - 300 - 700 mg/kg/j mâles et femelles avant accouplement, 100 - 300 - 800 mg/kg/j femelles pendant la gestation, 200 - 500 - 1 300 mg/kg/j femelles pendant la lactation), ont une perte de poids ainsi qu'une diminution de la consommation de nourriture à la forte dose. À cette dose, la prise de poids des petits pendant la lactation est réduite dans les deux générations et l'ouverture des paupières est retardée à la 1^{re} génération ; il n'y a pas de malformation. La NOAEL est de 9000 ppm pour la fertilité et de 3 000 ppm pour la toxicité parentale et le développement [22].

Des rates gestantes, exposées au tétrahydrofurane (0 - 600 - 1 800 - 5000 ppm, 6 h/j, 7 j/sem, du 6^e au 19^e jour de gestation) présentent des signes de toxicité maternelle (perte de poids, baisse de la prise de poids et du poids de l'utérus) à la forte concentration. Il n'y a aucun effet sur l'embryon ou le fœtus jusqu'à 1 800 ppm ; à la forte concentration, le poids fœtal est réduit. Il n'y a pas de malformation.

Des souris gestantes, exposées aux mêmes concentrations du 6^e au 17^e jour de gestation, montrent des effets toxiques dès 1800 ppm (narcose, létalité à 5000 ppm, baisse de poids, corporel et utérin, et de la prise de poids). À cette concentration et au-dessus, le nombre de petits vivants par portée est réduit avec une augmentation correspondante du taux de résorption (95 % à 5000 ppm) ; les fœtus survivants ont un retard d'ossification des sternèbres. Il n'y a ni baisse de poids fœtal ni malformation.

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë est responsable de troubles neurologiques (céphalées, somnolence) et d'une irritation respiratoire et oculaire. Le contact cutané provoque des éruptions cutanées. Lors d'exposition répétée, des dermatoses chroniques ainsi que des atteintes hépatiques et neurologiques (polynévrites, psycho syndrome organique) ont pu être rapportées. Aucune étude de qualité suffisante ne montre d'augmentation de cancers chez des salariés exposés au tétrahydrofurane.

Toxicité aiguë

[23 à 27]

Les intoxications aiguës ou subaiguës humaines par le tétrahydrofurane n'ont fait l'objet que d'un petit nombre de publications. Les symptômes le plus souvent rapportés, après une exposition prolongée à des concentrations atmosphériques élevées, sont des céphalées, une irritation des muqueuses oculaires et respiratoires, un syndrome ébrieux et une élévation transitoire des transaminases. Des éruptions cutanées érythémateuses des parties découvertes semblent assez fréquentes chez les travailleurs exposés : elles sont dues au tétrahydrofurane lui-même et/ou aux peroxydes qui se forment lorsque le solvant s'oxyde au contact de l'oxygène de l'air. Dans un cas, des convulsions sont survenues au réveil d'une anesthésie à l'enflurane, chez un homme exposé préalablement au tétrahydrofurane.

En cas d'ingestion, on peut observer des douleurs digestives, des nausées et des vomissements, puis des troubles de conscience avec un coma parfois mortel. Une atteinte hépatique et rénale est alors retrouvée [28].

Toxicité chronique

Une élévation de l'activité de la γ -glutamyltransférase et de celle de l'alanine-aminotransférase a été observée chez un cordonnier exposé au tétrahydrofurane, mais aussi au trichlorométhane et au trichloroéthylène. La ponction biopsie hépatique a montré une stéatose modérée et une sidérose. L'exposition simultanée à plusieurs solvants et le caractère succinct de l'observation empêchent d'évaluer la responsabilité du tétrahydrofurane [29].

Une neuropathie périphérique distale, sensitivomotrice est apparue chez un homme de 55 ans, exposé depuis 2 ans au tétrahydrofurane et à la 2-butanone, avec des protections insuffisantes. Le malade n'était pas alcoolique et ne prenait pas de médicament. La 2-butanone n'a pas de neurotoxicité périphérique. La neuropathie a guéri en 3 mois à l'arrêt de l'exposition [30]. Tous ces éléments rendent probable la responsabilité du tétrahydrofurane.

On ne dispose d'aucune étude épidémiologique publiée de populations humaines exposées au tétrahydrofurane. Une étude de cohorte non publiée, rapportée par l'ACGIH, ne montre pas d'augmentation significative de l'incidence des cancers œsophagiens, cette étude est cependant trop limitée pour permettre de conclure [31].

Le tétrahydrofurane peut être responsable, comme de nombreux solvants organiques, d'atteintes cutanées à type de dermoépidermite irritative récidivante, avec sécheresse de la peau, et d'atteintes neurologiques (psycho syndrome organique) se manifestant notamment par une ébriété, des sensations de vertige, des troubles de la mémoire et de l'humeur.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : mars 2024.

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 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).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000 (JOCE du 16 juin 2000).

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 ; tableau n° 84.

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.

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.

Classification et étiquetage

a) **substance** tétrahydrofurane

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU E L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du tétrahydrofurane figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Liquides inflammables, catégorie 2 ; H225
- Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
- Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
- EUH019 (peut former des peroxydes explosifs)

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals> et <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/classification>).

b) **mélanges** contenant du tétrahydrofurane

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour le tétrahydrofurane quant à l'irritation oculaire et l'irritation des voies respiratoires.

Pour plus d'informations, consulter le guide de l'Echa sur l'application des critères CLP (<https://echa.europa.eu/fr/guidance-documents/guidance-on-clp>).

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 autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Le tétrahydrofurane est un solvant irritant, très volatil. En raison de son inflammabilité et de sa tendance à former des peroxydes explosifs, des mesures strictes de prévention et de protection s'imposent lors de son stockage et de son utilisation.

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.
- 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.
- **Lutte contre l'incendie** : former les opérateurs à la manipulation des moyens de première intervention (extincteurs, robinets d'incendie armés...).
- Former les opérateurs au risque lié aux **atmosphères explosives** (risque ATEX) [10].

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. 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 [32].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au tétrahydrofurane.
- Éviter tout rejet atmosphérique de tétrahydrofurane.

- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés au tétrahydrofurane présent dans l'air par un **organisme accrédité, sauf dans le cas où** l'évaluation des risques a conduit à un **risque faible** (§ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de tétrahydrofurane 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 [33].
- 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 du tétrahydrofurane doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [34].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [35].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du tétrahydrofurane sans prendre les précautions d'usage [36].
- 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) [37, 38]. 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 [39 à 42].

- 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 [43].
- Gants : les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : les matériaux multicouches AlphaTec® 02-100, Silvershield® PE/EVAL/PE et Kembrook®. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs butyle, naturel, neoprène et nitrile, le polychlorure de vinyle, les élastomères fluorés Viton® et Viton®/caoutchouc butyle [44, 45].
- 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** [46].
- 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 [47].

Stockage

- Stocker le tétrahydrofurane dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes et de toute autre source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires et de la lumière).
- Le stockage du tétrahydrofurane s'effectue généralement dans des récipients en acier. En l'absence de stabilisant, le stockage doit s'effectuer sous atmosphère inerte (protection contre l'oxygène de l'air). Les matières plastiques sont à éviter.
- **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** le tétrahydrofurane des produits comburants, des oxydants et des acides forts. Si possible, le 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 le tétrahydrofurane.
- 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 le plus régulièrement possible afin d'éviter la formation de peroxydes explosifs.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant** [48]. Laver à grande eau la surface ayant été souillée.
- 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** [49].

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**
 - Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents de pathologies cutanée, oculaire, respiratoire, ou neurologique chronique, des symptômes évocateurs d'une atteinte neurologique centrale (syndromes ébrioux ou narcotique), ainsi que des signes d'irritation de la peau ou des muqueuses oculaire et respiratoire.
 - La fréquence des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (contrôle des fonctions hépatique, etc.) 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.
 - Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de tétrahydrofurane.
- **Surveillance biologique de l'exposition professionnelle**

- Le dosage du tétrahydrofurane urinaire en fin d'exposition ou fin de poste est à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés. Des valeurs biologiques d'interprétation pour le milieu professionnel sont établies par plusieurs organismes [13].
- Femmes enceintes et/ou allaitantes**
 - Exposer le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou allaitantes en raison de l'effet famille des solvants organiques. Dans tous les cas, l'exposition ne devra pas dépasser le niveau déterminé en appliquant les recommandations de la Société française de médecine du travail. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
 - Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- En cas de contact cutané**, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin. Tenir compte du risque associé d'inhalation en fonction des circonstances d'exposition et appliquer la conduite à tenir correspondante le cas échéant.
- 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. Tenir compte du risque associé d'inhalation en fonction des circonstances d'exposition, et appliquer la conduite à tenir correspondante le cas échéant.
- En cas d'inhalation de vapeurs**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant 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 la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- 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 | Tetrahydrofuran. In : HSDB. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 2 | Tétrahydrofurane. Fiche IPCS. ICSC 0578, International Labour Organization (ILO), 2014 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- 3 | Tetrahydrofuran. Substance evaluation / CoRAP. ECHA, 2023 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 4 | Pohanish RP, Greene SA - Wiley guide to chemical incompatibilities, 3rd ed., 2009 : 995.
- 5 | Tetrahydrofuran. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 6 | Tétrahydrofurane. In : Base de données Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques. INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 7 | Tétrahydrofurane. Fiche M-44. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2018 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metro-pol.html>).
- 8 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2014.
- 9 | Tetrahydrofuran. Method 1609. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 10 | Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (Atex). Guide méthodologique. Brochure INRS ED 945 (<https://www.inrs.fr>).
- 11 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique. Brochure INRS ED 970 (<https://www.inrs.fr>).
- 12 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixe. Brochure INRS ED 6054 (<https://www.inrs.fr>).
- 13 | Tétrahydrofurane. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2024 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 14 | US EPA. IRIS Toxicological Review of Tetrahydrofuran (THF) (External Review Draft). US Environmental Protection Agency, Washington, DC, NCEA-S-1620, 2007 (<https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm>).
- 15 | Percutaneous Penetration of Methyl Ethyl Ketone, Tetrahydrofuran and Acetone. In : In vitro dermal absorption of liquids. Prepared by the Skin Research Group Department of Environmental and Occupational Medicine University of Newcastle for the Health and Safety Executive. RESEARCH REPORT 350/2001.
- 16 | Marcus RJ, Winters WD, Hultin E - Neuropharmacological effects induced by butanol, 4-hydroxybutyrate, 4-mercaptobutyric acid thiolactone, tetrahydrofuran, pyrrolidine, 2-deoxy-d-glucose and related substances in the rat. *Neuropharmacology*. 1976 ; 15 : 29-38.
- 17 | Katahira T, Teramoto K, Horiguchi S - Experimental studies on the acute toxicity of tetrahydrofuran in animals. *Japanese Journal of Industrial Health*. 1982 ; 24 : 373-378.
- 18 | Tetrahydrofuran. In : Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - List of MAK and BAT values 2009. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Report 45. Weinheim : Wiley-VCH Verlag ; 2009, 250 p.
- 19 | NTP. (1998) Toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice. Public Health Service, US Department of Health and Human Services ; NTP TR- 475 (<https://ntp.niehs.nih.gov/publications/reports/tr/400s/tr475>).
- 20 | Bruner RH et al. - Histopathologic changes in the kidneys of male F344 rats from a 2-year inhalation carcinogenicity study of tetrahydrofuran : a pathology working group review and re-evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 ; 58 (1) :100-5.
- 21 | NTP (1988) Inhalation Developmental Toxicology Studies : Teratology Study of Tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in Mice and Rats. Public Health Service, US Department of Health and Human Services ; NTP TER88047 (résumé) (<https://ntp.niehs.nih.gov>).
- 22 | Hellwig J, Gemhardt C, Jasti S - Tetrahydrofuran : two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. *Food Chem Toxicol*. 2002, Oct ; 40 (10) : 1515-23.

- 23 | Stoughton RW, Robbins BH - The anaesthetic properties of tetrahydrofuran. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1936 ; 58 : 171-173.
- 24 | Browning E - Toxicology and metabolism of industrial solvents. Amsterdam : Elsevier ; 1965 : 700-701.
- 25 | Tolot E et al. - Accidents causés par le tétrahydrofurane (œdème de Quincke et malaises lipothymiques). *Revue Médicale de la Suisse romande*. 1968 ; 88 : 182-187.
- 26 | Juntunen J, Kaste M, Härkönen H - Cerebral convulsion after enfluran anaesthesia and occupational exposure to tetrahydrofuran. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1984 ; 47 : 1258.
- 27 | Garnier R et al. - Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989 ; 46 : 677-678.
- 28 | Tetrahydrofuran. Proposal for harmonised classification and labelling - Annex VI report, 2009, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 29 | Edling C - Interaction between drugs and solvents as a cause of fatty change in the liver. *British Journal of Industrial Medicine*. 1982 ; 39 : 198199.
- 30 | Viader E, Lechevalier B, Morin P - Polynévrite toxique chez un travailleur du plastique. *Nouvelle Presse Médicale*. 1975 ; 4 : 1813-1814.
- 31 | Tetrahydrofuran. Update 2008. In : Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2010.
- 32 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 33 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 35 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 36 | 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).
- 37 | 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>).
- 38 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 39 | 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>).
- 40 | 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>).
- 41 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 42 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 43 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 44 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 45 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7 ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 46 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 47 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 48 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 49 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1966
2 ^e édition (mise à jour complète)	1982
3 ^e édition (mise à jour partielle)	1997
<ul style="list-style-type: none"> ■ Réglementation 	
4 ^e édition (mise à jour complète)	2011
5 ^e édition (mise à jour partielle)	Mars 2024
<ul style="list-style-type: none"> ■ Usage ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle ■ Incendie - Explosion ■ Surveillance biologique de l'exposition ■ Réglementation ■ Recommandations techniques et médicales ■ Bibliographie 	