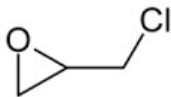


Epichlorhydrine

Fiche toxicologique n°187 - Edition Avril 2022

Généralités

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails
Epichlorhydrine	Numéro CAS 106-89-8
	Famille chimique Epoxydes
	Numéro CE 203-439-8
	Numéro index 603-026-00-6
	Synonymes 1-Chloro-2,3-époxypropane, Chlorométhylloxirane

Etiquette



EPICHLORHYDRINE

Danger

- H226 - Liquide et vapeurs inflammables
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H311 - Toxique par contact cutané
- H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H331 - Toxique par inhalation
- H350 - Peut provoquer le cancer

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
203-439-8

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301, H311 et H331, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 3]

L'épichlorhydrine est une matière première utilisée dans la fabrication :

- de résines époxydiques ou phénoxydiques ;
- de résines échangeuses d'ions ;
- de polyétherpolyols pour mousses de polyuréthane ignifuges ;
- d'alkylglycéryléthersulfonates pour détergents ;
- d'élastomères ;
- de résines spéciales pour le traitement du papier ;
- du glycérol et de ses dérivés.

Propriétés physiques

[1 à 3]

L'épichlorhydrine est un liquide incolore dont l'odeur légèrement piquante rappelle celle du chloroforme. Elle est modérément soluble dans l'eau (6,4 g/100 mL à 20 °C), soluble dans de nombreux solvants organiques (alcools, éthers...etc.), mais insoluble dans les hydrocarbures.

Nom Substance	Détails	
Epichlorhydrine	Formule	C₃H₅ClO
	N° CAS	106-89-8
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	92,53
	Point de fusion	-48 °C
	Point d'ébullition	116 °C
	Densité	1,18
	Densité gaz / vapeur	3,19
	Pression de vapeur	17 hPa à 20 °C 29 hPa à 30 °C 80 hPa à 50 °C
	Point d'éclair	28 °C
	Viscosité	1,12 mPa.s à 20 °C
	Température d'auto-inflammation	385 - 416 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 3,8 % Limite supérieure : 21 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	0,3 - 0,45

À 20 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 3,85 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 3]

L'épichlorhydrine possède une forte réactivité liée à la présence de chlore et d'un pont époxyde dans sa structure chimique.

Le produit s'hydrolyse lentement au contact de l'eau à température ambiante mais le processus est accéléré par la chaleur ou par des traces d'acides.

L'épichlorhydrine se polymérise à chaud (aux températures supérieures à 325 °C) et au contact de diverses substances jouant le rôle de catalyseurs : halogénures de métaux, acides, bases...

Des réactions violentes ou des explosions peuvent survenir en présence de métaux alcalins et alcalinoterreux, certaines poudres métalliques (zinc, aluminium...), des chlorures de fer et d'aluminium ou de l'amidure de sodium.

L'épichlorhydrine peut réagir vivement avec les acides forts, les bases et les oxydants puissants. Sa réaction avec les produits possédant un hydrogène actif (alcools, phénols, amines, acides...) s'accompagne d'un dégagement de chaleur et peut provoquer un débordement ou une rupture des récipients.

La décomposition thermique de l'épichlorhydrine conduit à la formation de produits toxiques ou corrosifs, notamment le phosgène, le chlorure d'hydrogène et l'oxyde de carbone.

Certaines catégories de plastiques, de caoutchoucs et de revêtements peuvent être attaqués par cette substance.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[4, 5]

Des valeurs limite d'exposition professionnelle dans l'air des lieux de travail ont été établies pour l'épichlorhydrine.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP Description
Epichlorhydrine	France (VLEP contraignantes - 2021)		1,9	mention peau
Epichlorhydrine	Etats-Unis (ACGIH - 2001)	0,5	1,9	mention peau
Epichlorhydrine	Union européenne (2019)		1,9	mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Prélèvement à 0,2 L/min au travers d'un tube rempli de charbon actif, dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme précédé par une désorption au disulfure de carbone [6,7].

Ou alors prélèvement à 20 L/h à l'aide d'un tube rempli de charbon actif, dosage par chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons à la suite d'une désorption à l'acétone [7,8].

Afin de s'assurer de l'applicabilité de ces méthodes, il est recommandé de prélever pendant 8h aux débits cités ci-dessus [7].

Utilisation d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques Draeger (Epichlorhydrin 5/c) et Gastec (Ethylene oxide n° 163L). Ces tubes ne sont pas sélectifs, ainsi d'autres substances peuvent donner une réponse semblable.

Incendie - Explosion

[2,3]

L'épichlorhydrine est un liquide inflammable (point d'éclair égal à 28 °C) qui va former presque systématiquement lorsqu'il est manipulé, une atmosphère explosive à moins de s'assurer d'être très en dessous de son point d'éclair (moins de 13 °C).

Par ailleurs, l'épichlorhydrine est un liquide réactif, impliqué dans de nombreuses réactions pouvant être très exothermiques voire explosives (voir la partie "propriétés chimiques").

Pour combattre un incendie dans lequel l'épichlorhydrine serait impliquée, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement la mousse ou la poudre, voire l'eau pulvérisée avec additif (par exemple un AFFF, agent formant un film flottant) ou du dioxyde de carbone. L'eau pulvérisée peut être utilisée pour refroidir des récipients exposés au feu.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de l'épichlorhydrine (contenant notamment du monoxyde de carbone, du phosgène et du chlorure d'hydrogène), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[9]

Quelle que soit la voie d'exposition, l'épichlorhydrine est rapidement absorbée puis métabolisée, avant d'être éliminée dans l'air exhalé ou sous forme de dérivés mercapturiques urinaires.

Chez l'animal

Absorption

Que ce soit par inhalation ou par voie orale chez le rat, l'épichlorhydrine est rapidement absorbée puis distribuée (plus de 90 % de la dose initiale). Même si l'absorption cutanée n'a pas été quantifiée, celle-ci est confirmée d'une part, par la mort de souris dont la queue a été trempée dans l'épichlorhydrine pendant 15 à 60 min, et d'autre part par la mort de rats, suite à son application sur la peau pendant 1 heure [10].

Distribution

L'épichlorhydrine est ensuite distribuée dans l'organisme des rats en 2 à 4 heures. Après son application sur la peau, les concentrations les plus importantes sont retrouvées dans les reins, l'intestin, le foie, les glandes lacrymales, le pancréas et la rate (épichlorhydrine marquée au ¹⁴C). Suite à son inhalation, les niveaux de radioactivité les plus élevés sont mesurés dans la muqueuse nasale [11] ; par voie orale, les niveaux les plus importants sont détectés dans l'estomac, le foie et les reins [12].

Métabolisme

Chez le rat, l'épichlorhydrine est rapidement métabolisée selon 2 voies (Figure 1) :

- formation de 3-chloro-1,2-propanediol par hydrolyse spontanée ou catalysée par l'hydrolase époxyde,
- après conjugaison avec le glutathion, métabolisation au niveau d'un des deux sites réactifs de la molécule conduisant à la formation de dérivés de l'acide mercapturique : N-acétyl-S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-L-cystéine, S-(2,3-dihydroxypropyl)-L-cystéine et N-acétyl-S-(2,3-dihydroxypropyl)-L-cystéine [9].

Chez le rat, après administration par voie orale, les principaux métabolites sont la N-acétyl-S-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-L-cystéine (36 % de la dose) et le 3-chloro-1,2-propanediol (α-Chlorhydrine, 4 % de la dose) [12].

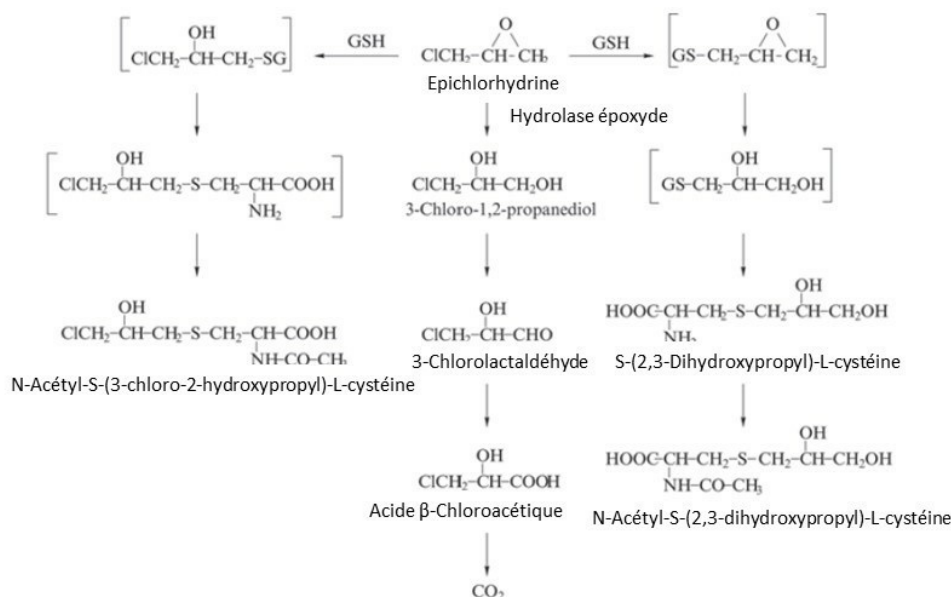


Figure 1. Métabolisme de l'épichlorhydrine chez les rongeurs

Excrétion

À différentes doses et avec différents types d'administration d'épichlorhydrine marquée au ^{14}C , 90 % de la radioactivité a été excrétée en 72 heures : 46 à 54 % dans les urines (métabolites dérivés de l'acide mercapturique), 25 à 40 % par les poumons (CO_2) et au maximum 4 % dans les fèces [12]. La demi-vie d'élimination dans l'urine et l'air exhalé est d'environ 2 heures.

Chez l'homme

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme mais la détection d'adduits à l'hémoglobine et à l'ADN confirme son absorption par inhalation ou par voie orale ; le principal adduit à l'hémoglobine identifié est le N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine [13].

Surveillance biologique de l'exposition

Les adduits à l'hémoglobine N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine et N-(2,3-dihydroxypropyl)valine dans le sang ont été proposés comme indicateurs biologiques d'exposition à l'épichlorhydrine mais peu de données sont disponibles [14, 15].

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[9]

L'épichlorhydrine provoque une hémolyse et une atteinte rénale aiguë. Il s'agit d'un irritant pour la peau, l'œil et les voies respiratoires.

La DL50 par voie orale chez le rat est de 220 mg/kg pc. La DL50 par voie cutanée chez le lapin est comprise entre 515 et 1528 mg/kg pc. La CL50 est de 1920 mg/m³ chez le rat pour une exposition de 4 heures.

Chez le lapin, une hémolyse est constatée. Une atteinte rénale aiguë est possible ; elle se traduit par une anurie ou une oligurie, une néphrose tubulaire à l'examen histologique et une diminution de l'activité de certaines enzymes.

Irritation, sensibilisation

L'épichlorhydrine non diluée entraîne une irritation sévère, voire une nécrose de la peau des lapins, 2 à 24 heures après l'exposition [9]. Une irritation marquée est observée suite à l'application d'une solution à 5 % pendant 24 heures sous pansement occlusif, les solutions inférieures à 0,3 % étant sans effet [16].

De la même manière, les solutions inférieures à 10 % sont légèrement irritantes pour les yeux de lapins, alors que les solutions à 80 % entraînent une irritation sévère et des dommages de la cornée [16].

Concernant l'irritation respiratoire de l'épichlorhydrine, une RD50 de 1342 ppm a été déterminée chez le rat [10].

Concernant la sensibilisation cutanée, un test de maximisation donne un résultat positif chez 9 des 15 cobayes testés [17].

Toxicité subchronique, chronique

L'exposition répétée par voie orale entraîne une atteinte hématologique chez le rat. Par inhalation, les principaux organes cibles sont les voies respiratoires et les reins.

Dans une étude sur le rat (injections ip, 11-22-56 mg/kg pc, 3 fois /semaine, 12 semaines), des modifications dose-dépendantes de certains paramètres hématologiques ont été notées comme une diminution du taux de l'hémoglobine, une réduction de la proportion de lymphocytes et une augmentation du nombre de leucocytes. Une augmentation du poids du cœur, des reins et du foie a aussi été rapportée aux deux plus fortes doses testées [16].

Des effets similaires ont aussi été observés chez des rats exposés par gavage (3-7-19-46 mg/kg pc/j, 10 jours ou 1-5-25 mg/kg pc/j, 90 jours). Chez les mâles, les niveaux d'érythrocytes, d'hémoglobine et d'hématocrite ont été diminués à 25 et 46 mg/kg pc/j ; à ces doses, le poids de plusieurs organes, dont les reins et le foie, a été augmenté chez les deux sexes. Les observations histopathologiques ont par ailleurs révélé une augmentation dose-dépendante des acanthoses et hyperkératoses de la muqueuse du pré-estomac chez les mâles et femelles [18].

Suite au gavage de rats avec 0-3,3-10 et 30 mg/kg pc/j (10 semaines avant et pendant la période d'accouplement pour les mâles, 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 21^{ème} jour de lactation pour les femelles), l'observation de signes cliniques, en lien avec le traitement, a été rapportée : à la plus forte dose, les animaux ont présenté des écoulements nasaux, une diminution de leur activité ou une piloérection transitoire. À cette même dose, les poids des reins, du foie, du cœur et des épiphyse ont augmenté chez les mâles ; chez les femelles, cette hausse n'a concerné que les reins et le cœur. Des atteintes histopathologiques rénales, telles qu'une nécrose, une dégénérescence ou une vacuolisation dans les cellules tubulaires, ont été observées chez les mâles traités à 30 mg/kg pc/j [19].

Des rats et des souris ont été exposés par inhalation à 0-20-100 et 200 mg/m³ d'épichlorhydrine (6 h/j, 5 j/sem, pendant 90 jours) [20 cité dans le SCOEL [21]]. Chez la souris, des réactions inflammatoires observées dans les régions trachéobronchiolaire et pulmonaire, qui pourraient être liées au traitement, ont été observées chez quelques animaux des groupes exposés à de fortes concentrations. Chez le rat, une inflammation au niveau de la région pulmonaire a été observée aussi bien chez la plupart des témoins que chez les rats exposés, rendant difficile l'interprétation de ces résultats [22]. Les principaux effets ont été rapportés au niveau du nez. À partir de 100 mg/m³, des changements inflammatoires et dégénératifs ont été observés dans les cornets nasaux, notamment une rhinite, des érosions focales, une hyperplasie et une métaplasie avec un aspect squameux (mâles et femelles des deux espèces). Une augmentation du poids relatif des reins, associée à des lésions dégénératives tubulaires modérées à sévères, ont été observées chez les rats exposés à 200 mg/m³.

L'exposition 6 h/j pendant 30 jours de rats à des concentrations de 384 mg/m³ a entraîné une inflammation, une suppuration et la destruction des cornets nasaux, en plus de l'inflammation du larynx et de la trachée. Les troubles pulmonaires étaient principalement un œdème, une congestion et une pneumonie. Aux concentrations de 38 et 115 mg/m³, une augmentation des effets pulmonaires a été rapportée : congestion, pneumonie et bronchiolectasie. Des atteintes rénales ont aussi été observées pour 14 – 37 et 65 % des animaux, respectivement pour les concentrations de 38-115 et 384 mg/m³ : leur sévérité était similaire aux deux concentrations les plus élevées, avec notamment des lésions dégénératives tubulaires, la présence de gouttelettes hyalines, une atrophie rénale, une vacuolisation graisseuse, et occasionnellement, une atrophie des glomérules [23].

Effets génotoxiques

[24]

De nombreux tests bactériens et cellulaires ont donné des résultats positifs.

■ In vitro

Des résultats positifs ont été obtenus dans de nombreux tests bactériens et cellulaires, avec et sans activation métabolique : l'épichlorhydrine (qui a une action alkylante directe) cause des lésions de l'ADN, des mutations géniques et chromosomiques, des recombinaisons, des cassures simple brin et des échanges de chromatides sœurs.

■ In vivo

Des adduits à l'ADN ont été détectés chez le rat et la souris, dans plusieurs organes dont le foie, les poumons, les reins. Suite à des injections intra-péritonéales d'épichlorhydrine radiomarquée, le principal adduit identifié était le N7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)guanine [25]. Il a aussi été identifié dans des lymphocytes de travailleurs exposés à l'épichlorhydrine [26].

Des tests de génotoxicité réalisés chez la souris donnent des résultats :

- soit positifs : aberrations chromosomiques (cellules de moelle osseuse, 1 injection ip, 1 mg/kg pc), échanges de chromatides sœurs (cellules de moelle osseuse, 1 injection ip, 6 mg/kg pc) ;

- soit négatifs : aberrations chromosomiques (cellules de moelle osseuse, voie orale, 1 dose de 200 mg/kg pc), micronoyaux (2 injections ip de 100 à 200 mg/kg pc), mutations létales dominantes (1 injection ip de 20 ou de 150 mg/kg pc ; voie orale, dose unique de 40 mg/kg pc ou 5 doses de 20 mg/kg pc).

Effets cancérogènes

[24]

Différents types de tumeurs ont été mis en évidence chez la souris et le rat, au niveau du site de contact.

Il a été possible d'obtenir des tumeurs locales chez le rat et la souris par différentes voies d'administration, à des niveaux d'exposition généralement élevés.

L'épichlorhydrine a été administrée chez le rat par voie orale, provoquant des papillomes et des carcinomes du préestomac, et par inhalation, provoquant des papillomes et des carcinomes de la cavité nasale. Elle a également été testée chez la souris : des sarcomes locaux ont été obtenus après injection sous-cutanée et des tumeurs pulmonaires par injection intrapéritonéale.

Des résultats négatifs ont été rapportés suite à une application en continue sur la peau de souris ; toutefois, une étude d'initiation-promotion a mis en évidence le rôle d'initiation de l'épichlorhydrine sur la peau, lors d'une exposition à un agent promoteur (le phorbol 12-myristate 13-acétate) [27].

Effets sur la reproduction

L'épichlorhydrine entraîne une diminution de la fertilité masculine ; le peu d'études disponibles concernant les effets sur le développement ou le comportement des nouveau-nés ne met en évidence aucun effet.

Fertilité

Des rats et des lapins mâles ont inhalé 0,5-25 ou 50 ppm d'épichlorhydrine pendant 10 semaines (6 h/j, 5 j/sem) avant d'être accouplés avec des femelles non exposées. À 50 ppm chez le rat, le nombre de femelles fécondées a diminué, malgré un taux d'accouplement constant ; à 25 ppm, une baisse du nombre d'implantations a été rapportée. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le lapin [28].

Des injections intra-péritonéales de 3 ou 6 mg/kg pc/j d'épichlorhydrine, pendant 4 jours chez des rats mâles, ont entraîné une diminution du nombre de corps jaunes et du nombre d'implantations chez les femelles non traitées inséminées [29].

Par voie orale, des rats mâles ont reçu 0-12,5-25 et 50 mg/kg pc/j d'épichlorhydrine, pendant 21 jours, avant d'être accouplés avec des femelles non traitées. Aucun effet n'a été observé sur l'accouplement, sur le nombre de spermatozoïdes dans le sperme, sur leur motilité ou sur leur morphologie. À la plus forte dose, malgré les accouplements confirmés, aucune femelle n'a été gestante. Les analyses histopathologiques ont mis en évidence une baisse du nombre de spermatozoïdes dans la queue de l'épididyme, ainsi qu'une diminution de leur vigueur ou de leur capacité à nager [30]. L'absence de fécondation des ovules serait due à une atteinte du métabolisme énergétique des spermatozoïdes au niveau de l'épididyme, causée par le métabolite 3-chloro-1,2-propanediol [31].

Des études menées avec ce métabolite ont confirmé sa responsabilité dans l'incapacité des spermatozoïdes à féconder les ovules, notamment en diminuant les niveaux d'ATP dans les spermatozoïdes ce qui entrave leur motilité, et baisse leur capacité à pénétrer dans les ovules [32, 33].

Dans une étude récente de reprotoxicité sur une génération, des rats ont été gavés avec 0-3,3-10 ou 30 mg/kg pc/j, soit 10 semaines avant et pendant la période d'accouplement pour les mâles, soit 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 21^e jour de lactation pour les femelles. Aux 2 plus fortes doses, la quasi-totalité des mâles était dans l'incapacité de féconder les femelles : le nombre de femelles gestantes, de corps jaunes et d'implantations était nul. La baisse de la fertilité masculine et du taux de gestation des femelles était déjà observée à 3,3 mg/kg pc/j, mais non statistiquement significative [19].

Développement

Aucune toxicité prénatale n'a été mise en évidence chez des rats et des lapins exposés par inhalation à 2,5 et 25 ppm [34]. Par voie orale, aucun effet tératogène n'a été rapporté chez des rats et des souris exposés à des doses toxiques pour les mères et entraînant une diminution du poids foetal (jusqu'à 160 mg/kg pc/j) [35].

Aucun effet sur le développement des nouveau-nés ou sur leur comportement n'a été rapporté dans l'étude sur une génération [19].

Toxicité sur l'Homme

L'exposition, aussi bien aiguë que chronique, à l'épichlorhydrine est à l'origine d'une irritation des muqueuses respiratoire et oculaire. L'intoxication aiguë par inhalation se traduit par des symptômes digestifs, neurologiques et respiratoires, pouvant se compliquer d'œdème pulmonaire lésionnel. Le contact direct est à l'origine de brûlures d'apparition retardée et de lésions oculaires graves. Une sensibilisation cutanée est possible. Un effet génotoxique a été observé chez les travailleurs exposés.

Toxicité aiguë

[36 à 39, 19]

Les vapeurs et aérosols d'épichlorhydrine ont un effet irritant important, voire corrosif, pour les muqueuses respiratoire et oculaire et pour la peau. La présentation clinique et la gravité des symptômes sont fonction de la concentration et du temps d'exposition, associant diversement une sensation d'irritation des yeux, du nez et de la gorge, des éternuements et épistaxis, ainsi que des troubles respiratoires pouvant se compliquer d'un œdème pulmonaire lésionnel. L'exposition à de fortes concentrations s'accompagne de symptômes neurologiques et digestifs (céphalées, respiration laborieuse, nausées, vomissements, tremblements).

Des cas isolés de séquelles respiratoires (Syndrome de Brooks, trouble ventilatoire obstructif avec augmentation des infections des voies aériennes supérieures) et hépatiques (troubles fonctionnels et infiltration graisseuse du foie) ont été rapportés.

Le contact direct peut être à l'origine de graves brûlures chimiques cutanées, survenant souvent après un certain délai, ainsi que des lésions oculaires irréversibles. Un érythème polymorphe a été rapporté chez un travailleur préalablement sensibilisé à l'épichlorhydrine [40].

L'ingestion provoque des brûlures du tractus digestif, céphalées, vomissements et diarrhée, pouvant se compliquer d'un coma.

Toxicité chronique

[38]

L'exposition chronique à l'épichlorhydrine a été associée à la prévalence de symptômes d'irritation des voies respiratoires [41, 38] et à des anomalies de certains paramètres de la fonction respiratoire (Débit Expiratoire Maximal Médian), pour des expositions moyennes de 1,1 ppm [intervalle : 0,2-5,9 ppm] [41]. Le rôle des polymorphismes génétiques est avancé (paramètres ventilatoires plus mauvais en l'absence de GSTM1) [42].

Le contact prolongé ou répété peut provoquer une sensibilisation cutanée, mais les dermatites de contact allergique sont moins fréquentes que les irritatives [43].

Au niveau oculaire, l'exposition répétée peut entraîner une inflammation chronique avec sténose ou obstruction du canal lacrymal, accompagnée de symptômes d'irritation, traduisant une kératite [44].

Un excès de décès par maladie cardiovasculaire chez des travailleurs exposés à l'épichlorhydrine dans les années 40-60 avait été suspecté, mais le taux restait similaire à celui de la population générale et les études postérieures n'ont pas montré d'association.

Effets génotoxiques

Des études de cytogénétique menées dans les années 70-90 chez des travailleurs exposés à l'épichlorhydrine ont mis en évidence un effet génotoxique de celle-ci, notamment une augmentation des aberrations chromosomiques, mais aussi chromatiniennes et de la fréquence de cellules aberrantes par rapport aux groupes contrôle [45 à 51].

Effets cancérigènes

[24, 51, 21]

Quatre cohortes de travailleurs exposés à l'épichlorhydrine dans les années 40-90 ont fait l'objet d'études épidémiologiques. Un excès de risque de décès par cancer du poumon a été initialement retrouvé chez un petit nombre de travailleurs employés dans la production d'épichlorhydrine, mais l'étude cas-témoins nichée n'a pas retrouvé d'association avec le niveau ou la durée d'exposition. Un léger excès de cancer du poumon a été observé dans une autre cohorte, mais dans une troisième aucun excès n'a été observé. Enfin, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de travailleurs de la chimie a mis en évidence une diminution significative du risque de cancer du poumon.

Un excès de décès par mélanome, cancer de la prostate et leucémie a aussi été observé dans une des cohortes, chez les travailleurs exposés depuis plus de 20 ans, sans qu'aucune relation avec les niveaux d'exposition n'ait pu être mise en évidence ; ces risques n'ont pas été confirmés. Un excès de risque non significatif de cancers du système nerveux central a aussi été noté.

Au total, les données disponibles, basées sur un petit nombre de cas et sans contrôle précis des possibles facteurs de confusion, ne permettent pas une évaluation adéquate du risque cancérogène de l'épichlorhydrine chez l'Homme.

Effets sur la reproduction

Une possible toxicité testiculaire de l'épichlorhydrine a été discutée mais non retrouvée dans des études anciennes [52, 53, 54]. Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour conclure définitivement sur l'absence d'association entre une exposition à l'épichlorhydrine et des anomalies du spermogramme.

Aucune autre étude chez des travailleurs exposés à l'épichlorhydrine sur les éventuels effets sur la fertilité féminine, la grossesse, le développement pré- et postnatal 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 : avril 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 cancérogènes, 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).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Française)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2021-1849 du 28 décembre 2021.

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° 51 et 65.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 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.

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** épichlorhydrine :

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

- Liquide inflammable catégorie 3 ; H226
- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (*) ; H311
- Corrosion cutanée catégorie 1B ; H314
- Sensibilisation cutanée catégorie 1 ; H317
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 (*) ; H331
- Cancérogénicité catégorie 1B ; H350

(*) 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.

Cependant, certains fournisseurs proposent d'ajouter en plus de la classification inscrite à l'annexe VI, la mention de danger :

- Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361

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

b) **mélanges** contenant de l'épichlorhydrine :

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

Interdiction / Limitations d'emploi

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

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 la toxicité, de l'inflammabilité et de la grande réactivité de l'épichlorhydrine, des mesures strictes de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation de cette substance.

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) [55].
- 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 et 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 [56].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à l'épichlorhydrine.

- Éviter tout rejet atmosphérique d'épichlorhydrine.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés à l'épichlorhydrine 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 d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de l'épichlorhydrine 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 [57].
- 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 l'épichlorhydrine doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [58].
- Au besoin, les espaces dans lesquels l'épichlorhydrine est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [59].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'épichlorhydrine sans prendre les précautions d'usage [60].
- 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) [61, 62]. 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 [63 à 66].

- 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 [67].
- Gants : les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : le caoutchouc butyle, l'élastomère Viton[®]/caoutchouc butyle, les matériaux multicouches AlphaTec[®]02-100 et Kemblok[®]. Certains matériaux sont à éviter : les caoutchoucs naturel, néoprène, nitrile et le polychlorure de vinyle [68 à 70].
- 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** [71].
- 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 [72].

Stockage

- Stocker l'épichlorhydrine 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'épichlorhydrine (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'épichlorhydrine 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'épichlorhydrine.
- 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 [73].
- 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** [74].
- 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 de pathologies respiratoires et cutanées. Lors des visites périodiques, rechercher particulièrement des symptômes d'irritation de la peau et des muqueuses oculaire et respiratoire, ainsi qu'une allergie cutanée, et une atteinte de la fonction respiratoire.
 - **Examens complémentaires** : la périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (notamment des épreuves fonctionnelles respiratoires) 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.

- **Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes** : informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention. 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.
Il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle, maternelle ou paternelle. 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. L'exposition à cette substance doit être évitée pendant toute la grossesse et l'allaitement du fait de son mode d'action en tant qu'agent alkylant, à l'origine d'une génotoxicité directe. 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.
- **Autres** : déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de la substance.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. 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. Informer du risque de brûlures d'apparition retardée.
- **En cas de projection oculaire**, appeler immédiatement un SAMU. 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. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant 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). Informer du risque de survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel dans les 48 heures suivant l'exposition.
- **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 | Épichlorhydrine. In : Echa (<https://echa.europa.eu/fr/home>)
- 2 | Épichlorhydrine. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 3 | Épichlorhydrine. In : HSDB. US NLM, 2016 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Courtois B et al. - Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 5 | Épichlorhydrine. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?reflNRS=outil65>).
- 6 | Épichlorhydrine. Method 1010. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 7 | Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des méthodes de mesure de cinq substances listées par la directive européenne (UE) 2019/130, 170 p. ANSES, 2020 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 8 | 1-Chloro-2,3-epoxypropane (Epichlorohydrin) method 1. In : Analyses of Hazardous Substances in Air, Volume 2, 91-99, 9 p. DFG, 1982.
- 9 | Epichlorohydrin. In : List of MAK and BAT values 2003. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2003.
- 10 | Epichlorohydrin. 1997. In : TLVs and BEIs with 9th edition documentation. Cincinnati : ACGIH, 2021.
- 11 | Weigel WW, Plotnik HB et Conner WL - Tissue distribution and excretion of ¹⁴Cepichlorohydrin in male and female rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1978 ; 20 : 275- 286.
- 12 | Gingell R, Mitschke HR, Dzidic I, Beatty PW et al. - Disposition and metabolism of [¹⁴C]epichlorohydrin after oral administration to rats. Drug Metab Dispos. 1985 ; 13 : 333-341.
- 13 | Bader M, Rosenberger W, Gutzki FM et Tsikas D - Quantification of N-(3-chloro-2-hydroxypropyl)valine in human haemoglobin as a biomarker of epichlorohydrin exposure by gas chromatography-tandem mass spectrometry with stable-isotope dilution. J Chromato B. 2009 ; 877 : 1402-1415.
- 14 | Bader M, Rosenberger W, Tsikas D, Gutzki FM - N-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-valine in blood as haemoglobin adduct of epichlorohydrin. In : Göen T, Hartwig A (Eds.) Biomonitoring Methods. The MAK Collection for Occupational Health and Safety Part IV, DFG (German Research Foundation), vol. 13. 2013, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 63-83.
- 15 | Müller M - N-(2,3-Dihydroxypropyl)-valine in blood as haemoglobin adduct of glycidol. In : Göen T, Hartwig A (Eds.) Biomonitoring Methods. The MAK Collection for Occupational Health and Safety Part IV, DFG (German Research Foundation), vol. 13. 2013, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 101-122.
- 16 | Lawrence WH, Malik M, Turner JE et Autian J - Toxicity profile of epichlorohydrin. J Pharm Sci. 1972 ; 61 : 1712-1717.
- 17 | Thorgeirsson A et Fregert S - Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. Acta Derm Venereol. 1977 ; 57 : 252-256.
- 18 | Daniel FB, Robinson M, Olson GR et Page NP - Toxicity studies of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. Drug Chem Toxicol. 1996 ; 19(1-2) : 41-58.
- 19 | Shin IS, Park NH, Lee JC, Kim KH et al. - One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. Drug Chem Toxicol. 2010 ; 33(3) : 291-301.
- 20 | Quast JF, Henck JW et McKenna MJ - A 90-day inhalation toxicity study of epichlorohydrin in laboratory rodents (Abstract Meeting). 1979.
- 21 | Recommendation from the Scientific Committee on occupational Exposure Limits for Epichlorohydrin. SCOEL/SUM/169, 2011 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

- 22 | Epichlorohydrin. Environmental Protection Agency (US EPA), 2010.
- 23 | Laskin S, Sellakumar AR, Kuschner M, Nelson N *et al.* – Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. *J Natl Cancer Inst.* 1980 ; 65 : 751-757.
- 24 | Epichlorohydrin. In : Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. IARC, 1999 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 25 | Hindso Landin H, Osterman-Golkar S, Zorcec V et Törnqvist M – Biomonitoring of epichlorohydrin by haemoglobin adducts. *Anal Biochem.* 1996 ; 240 : 1-6.
- 26 | Pina K, Osterman-Golkar S, Nogradi E et Segerback D - 32P-post-labelling of 7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)guanine in white blood cells of workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Carcinogenesis.* 2000 ; 21 : 275-280.
- 27 | Epichlorohydrin. In : Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anesthetics. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 11. IARC, 1976 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 28 | John JA, Quast JF, Murray FJ, Calhoun LG *et al.* – Inhalation toxicity of epichlorohydrin : Effects on fertility in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983 ; 68 : 415-423.
- 29 | Klinefelter GR, Laskey JW, Ferrell J, Suarez JD *et al.* – Discriminant analysis indicates a single sperm protein (SP22) is predictive of fertility following exposure to epididymal toxicants. *J Androl.* 1997 ; 18(2) : 139-150.
- 30 | Toth GP, Zenick H et Smith MK - Effects of epichlorohydrin on male and female reproduction in Long-Evans rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1989 ; 13 : 16-25.
- 31 | Lee JC, Kim KH, Kim SH, Baek HS *et al.* – Apoptotic cell death in rat epididymis following epichlorohydrin treatment. *Hum Exp Toxicol.* 2013 ; 32(6) : 640-646.
- 32 | Jelks K, Berger T, Horner C et Miller MG - α -Chlorohydrin induced changes in sperm fertilizing ability in the rat : association with diminished sperm ATP-levels and motility. *Reprod Toxicol.* 2001 ; 15 : 11-20.
- 33 | Slott VL, Jeffay SC, Dyer CJ, Barbee RR *et al.* - Sperm motion predicts fertility in male hamsters treated with α -chlorohydrin. *J Androl.* 1997 ; 18 : 708-716.
- 34 | John JA, Gushow TS, Ayres JA, Hanley Jr TR *et al.* - Teratologic evaluation of inhaled epichlorohydrin and allyl chloride in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1983b ; 3 : 437-442.
- 35 | Marks TA, Gerling FS et Staples RE – Teratogenic evaluation of epichlorohydrin in the mouse and rat and glycidol in the mouse. *J Toxicol Environ Health.* 1982 ; 9 : 87-96.
- 36 | Testud F – Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. Editions ESKA Paris (2018).
- 37 | Epichlorohydrin. Fiche IPCS. ICSC 0043. International Labour Organization (ILO), 2015 (<https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- 38 | Epichlorohydrin. Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Selected Airborne Chemicals. Volume 17. Environmental Protection Agency (US EPA), 2014 (<https://www.epa.gov/chemicals-under-tsca>)
- 39 | Hirakawa B – Epichlorohydrin, Editor(s) : Philip Wexler, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), Academic Press, 2014, Pages 431-432, ISBN 9780123864550,
- 40 | Newman BL, Etefagh L, Korman N, Nedorost S – Erythema multiforme associated with probable contact dermatitis from epichlorohydrin. *Contact Dermatitis.* 2004 Jul ; 51(1) :40. doi : 10.1111/j.0105-1873.2004.0378g.x. PMID : 15291837.
- 41 | Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJ – Pulmonary function abnormality and respiratory tract irritation symptoms in epichlorohydrin-exposed workers in Taiwan. *Am J Ind Med.* 2003 Apr ; 43(4) :440-6. doi : 10.1002/ajim.10177. PMID : 12645100.
- 42 | Luo JC, Cheng TJ, Kuo HW, Chang MJ – Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms. *J Occup Environ Med.* 2004 Mar ; 46(3) :280-6.
- 43 | Swen J, Johansen J, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach H (editors). (2020). Kanerva's Occupational Dermatology. 10.1007/978-3-319-68617-2.
- 44 | Zhang Y, Li M, Le Q, Funk RD, Gong L – What are the manifestations of ocular exposure to epichlorohydrin ? *J Occup Environ Med.* 2014 Aug ; 56(8) :e60-1.
- 45 | Kucerová M, Zhurkov VS, Polívková Z, Ivanova JE – Mutagenic effect of epichlorohydrin. II. Analysis of chromosomal aberrations in lymphocytes of persons occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat Res.* 1977 Jul ; 48(3-4) :355-60.
- 46 | Srám RJ, Zudová Z, Kuleshov NP – Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat Res.* 1980 Mar ; 70(1) :115-20.
- 47 | Picciano D – Cytogenetic investigation of occupational exposure to epichlorohydrin. *Mutat Res.* 1979 Feb ; 66(2) :169-73.
- 48 | Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJ – Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol.* 1999 Jun-Jul ; 73(4-5) :282-7.
- 49 | Landin H, Grummt T, Laurent C, Bates A – Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adducts. *Mutat Res.* 1997 Nov 28 ; 381(2) :217-26. doi : 10.1016/s0027-5107(97)00171-1. PMID : 9434878.
- 50 | Giri AK – Genetic toxicology of epichlorohydrin : a review. *Mutat Res.* 1997 Mar ; 386(1) :25-38
- 51 | Venable JR, McClimans CD, Flake RE, Dimick DB – A fertility study of male employees engaged in the manufacture of glycerine. *J Occup Med.* 1980 Feb ; 22(2) :87-91.
- 52 | Kolman A, Chovanec M, Osterman-Golkar S – Genotoxic effects of ethylene oxide, propylene oxide and epichlorohydrin in humans : update review (1990-2001). *Mutat Res.* 2002 Dec ; 512(2-3) :173-94.
- 53 | Milby TH, Whorton D – Epidemiological assessment of occupationally related, chemically induced sperm count suppression. *J Occup Med.* 1980 Feb ; 22(2) :77-82.
- 54 | Schrag SD, Dixon RL – Occupational exposures associated with male reproductive dysfunction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985 ; 25:567-92.
- 55 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 56 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 57 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 58 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).

- 59 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 60 | 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).
- 61 | 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>).
- 62 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 63 | 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>).
- 64 | 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>).
- 65 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 66 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 67 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 68 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 69 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 70 | Epichlorhydrine. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 71 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 72 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 73 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 74 | 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 ^e Edition	2009
2 ^e édition (Mise à jour partielle) ■ recommandations médicales	2016
3 ^e édition (mise à jour complète)	Avril 2022