

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 33

EPICHLORHYDRINE

Publié sous la triple égide
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail et de
l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1986

Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4 254093 5

© Organisation mondiale de la Santé, 1986

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

IMPRIMÉ EN FINLANDE
84/6149 — VAMMAI A — 1700

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR L'EPICHLORYDRINE	
PREFACE.	7
1. RESUME	9
2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE.	11
2.1 Propriétés physico-chimiques.	11
2.2 Méthodes d'analyse.	12
3. SOURCES ENVIRONNEMENTALES, TRANSPORT ET DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT	14
3.1 Production industrielle, utilisations, élimination des déchets	14
3.1.1 Production industrielle.	14
3.1.2 Utilisations	14
3.1.3 Elimination des déchets.	15
3.2 Transport et distribution dans l'environnement	15
4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES.	17
4.1 Sources	17
4.2 Exposition professionnelle.	17
4.3 Exposition du grand public.	17
5. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME.	19
5.1 Absorption.	19
5.2 Distribution.	19
5.3 Métabolisation et excrétion	20
6. EFFETS SUR LES ORGANISMES PRESENTS DANS L'ENVIRONNEMENT.	22
7. EFFETS SUR LES ANIMAUX	25
7.1 Expositions de courte durée.	25
7.1.1 Exposition par voie orale.	26
7.1.2 Exposition par voie sous-cutanée	26
7.1.3 Exposition par inhalation.	27
7.1.4 Effets sur les yeux et la peau	28

	<u>Page</u>
7.2 Cancérogénicité	29
7.2.1 Etudes de courte durée	29
7.2.1.1 Exposition par voie orale	29
7.2.2 Etudes prolongées.	29
7.2.2.1 Exposition par voie orale	29
7.2.2.2 Exposition par inhalation	30
7.2.2.3 Exposition par voie sous- cutanée	31
7.2.2.4 Exposition par voie intrapéri- tonéale	31
7.2.2.5 Exposition par voie cutanée	32
7.3 Mutagénicité.	32
7.4 Effets sur la reproduction.	35
7.5 Tératogénicité	36
8. EFFETS SUR L'HOMME	37
8.1 Etudes contrôlées	37
8.2 Expositions accidentelles	37
8.3 Etudes épidémiologiques	38
8.3.1 Sensibilisation.	38
8.3.2 Effets cancérogènes.	38
8.3.3 Effets mutagènes	39
8.3.4 Effets sur la reproduction	40
9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE HUMAINE	42
10. QUELQUES EXEMPLES DE REGLEMENTATION, DIRECTIVES ET NORMES EN VIGUEUR.	44
10.1 Exposition professionnelle.	44
10.2 Concentration atmosphérique	44
10.3 Concentration dans les eaux superficielles.	44
10.4 Concentration dans les denrées alimentaires	44
10.5 Etiquetage et emballage	45
10.6 Stockage et transport	45
BIBLIOGRAPHIE.	46

GROUPE DE TRAVAIL DES CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT
POUR L'EPICHLORHYDRINE

Membres

- Dr C.M. Bishop, Health and Safety Executive, Londres,
Angleterre
- Dr. V Hristeva-Mirtcheva, Institut d'Hygiène et de Médecine du
Travail, Sofia, Bulgarie
- Dr R. Lonngren, Office national de contrôle des produits
chimiques, Solna, Suède (Président)
- Dr M. Martens, Institut d'Hygiène et d'épidémiologie,
Bruxelles, Belgique
- Dr W.O. Phoon, Département de médecine sociale et de santé
publique, Faculté de Médecine, Université de Singapour,
République nationale de Singapour
- Dr L. Rosenstein, Assessment Division, Office of Toxic
Substances, US Environmental Protection Agency, Washington
DC, Etats-Unis d'Amérique
- M.C. Satkunanathan, Consultant, Colombo, Sri Lanka
(Rapporteur)
- Dr G.O. Sofoluwe, Oyo State Institute of Occupational Health,
Ibadan, Nigéria
- Dr A. Takanaka, Division de pharmacologie, Centre de recherche
sur la sécurité des produits biologiques, Institut
national des sciences de l'hygiène, Tokyo, Japon
- Dr R.G. Tardiff, Life Systems, Inc., Arlington, VA, Etats-Unis
d'Amérique

Représentant d'autres organisations

- Dr J.P. Tassignon, Centre européen d'écologie et de toxicologie
de l'industrie chimique, Bruxelles, Belgique

Observateurs

- Dr M. Nakadate, Division de l'information sur la sécurité des
produits chimiques, Institut national des sciences de
l'hygiène, Tokyo, Japon
- Dr R. McGaughy, Carcinogen Assessment Division, US
Environmental Protection Agency, Washington, DC,
Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat

- Dr M. Gilbert, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'environnement, Genève, Suisse
- Dr K.W. Jager, Spécialiste scientifique, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr M. Mercier, Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr F. Valič, Spécialiste scientifique, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (Secrétaire)
- Dr G.J. Van Esch, Institut national de santé publique, Bilthoven, Pays-Bas (Conseiller temporaire)
- Dr T. Vermeire, Institut national de santé publique, Bilthoven, Pays-Bas (Conseiller temporaire)

Le Groupe de travail des Critères d'hygiène de l'environnement pour l'épichlorhydrine s'est réuni à Bruxelles, du 19 au 22 septembre 1983. Le Professeur A. Lafontaine a ouvert la réunion et souhaité la bienvenue aux participants au nom du Gouvernement hôte, tandis que le Dr M. Mercier, Administrateur de l'IPCS, en faisait de même pour le compte des Directeurs des trois Organisations qui assurent conjointement le patronage de l'IPCS (OIT/OMS/PNUE). Après avoir étudié et révisé le second avant-projet du document de la série des Critères consacré à l'épichlorhydrine, le Groupe de travail a procédé à l'évaluation des risques qui découlent pour la santé de l'exposition à ce produit.

Que tous ceux qui ont contribué à la préparation et à la mise au point définitive du présent document soient remerciés comme il convient, et plus particulièrement les rédacteurs de l'avant-projet, le Dr G.J. Van Esch et le Dr T. Vermeire.

* * *

La publication de ce document de la série des Critères d'hygiène de l'environnement a été financée en partie par le Department of Health and Human Services des Etats-Unis d'Amérique, au titre d'un contrat conclu avec un centre collaborateur de l'OMS pour les effets de l'environnement sur la santé, le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique).

PREFACE

Le présent numéro de la série Critères d'hygiène de l'environnement inaugure une conception légèrement différente, visant à d'avantage de concision. Bien que le document soit fondé sur un dépouillement exhaustif de la littérature scientifique originale disponible, seules les références essentielles ont été citées. On peut se procurer un profil de données détaillé ainsi qu'un fichier juridique concernant l'épichlorhydrine en s'adressant au Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Palais des Nations, 1211 Genève 10, Suisse (n° de tél. : 98 84 00 ou 98 58 50).

L'accent est mis dans ce qui suit sur la description et l'évaluation des dangers que l'épichlorhydrine fait peser sur la santé humaine et sur l'environnement.

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

1. RESUME

L'épichlorhydrine est un corps chimique extrêmement réactif et inflammable. Il sert d'intermédiaire dans la production de nombreuses substances, notamment du glycérol et des résines époxy. La chromatographie en phase gazeuse permet de déceler sa présence à des concentrations ne dépassant pas 0,25 mg/m³ dans l'air et 40 µg/litre dans l'eau.

L'exposition humaine se produit principalement sur les lieux de travail, par inhalation et par contact avec la peau.

On ne dispose que de données limitées sur la présence d'épichlorhydrine dans l'air, en milieu professionnel et dans l'environnement, ainsi que dans les aliments et dans l'eau. Sur les lieux de travail, la concentration atmosphérique de l'épichlorhydrine semble généralement inférieure à 18,9 mg/m³. Ce composé est déversé dans l'environnement à l'occasion de sa fabrication, de son utilisation ou de son élimination. L'épichlorhydrine étant utilisée comme agent de réticulation de certains matériaux d'emballage et des résines époxy, elle est susceptible de migrer dans les aliments et dans l'eau de boisson, mais vraisemblablement dans de faibles proportions.

Dans la troposphère, il est probable que l'épichlorhydrine subit une photodégradation. Elle s'élimine probablement assez vite de l'eau et des milieux aqueux, par hydrolyse ou évaporation. Elle est biodégradable. Une bioaccumulation semble improbable et la toxicité aiguë de l'épichlorhydrine pour les organismes aquatiques est modérée à faible.

L'absorption est rapide au niveau de la peau, des voies digestives et, sous forme de vapeurs, au niveau des poumons. Le composé se distribue largement dans tout l'organisme. Chez les rongeurs, une rétention tissulaire se produit principalement au niveau de la porte d'entrée, à savoir l'épithélium nasal en cas d'inhalation et l'estomac à la suite d'une exposition orale. L'importance de l'alkylation des macromolécules par l'époxyde n'est pas connue. Chez le rat, la majeure partie de l'épichlorhydrine absorbée est rapidement métabolisée, en partie à l'état de dioxyde de carbone lequel est excrété par les poumons et en partie à l'état de métabolites urinaires, principalement des conjugués. L'hydrolyse constitue très probablement la première réaction du métabolisme de l'épichlorhydrine, aboutissant à la formation d'un produit beaucoup moins toxique, le chloro-3 propanediol-1,2.

Les quelques études sur l'homme montrent, tout comme les expériences conduites sur l'animal, que ce composé a des effets sur le système nerveux central, les voies respiratoires, le foie, le sang, les yeux et la peau. La

dégénérescence induite au niveau des tubules rénaux, une nécrose corticale notamment, n'a jusqu'ici pas été observée chez l'homme, alors qu'elle est très nette chez les rongeurs. La vapeur d'épichlorhydrine est extrêmement irritante pour les yeux et les voies respiratoires, tandis qu'un contact local provoque des brûlures cutanées longues à guérir, encore que les effets ne soient pas toujours immédiats. L'épichlorhydrine peut sensibiliser la peau. Chez le rat, les effets toxiques de ce composé s'exercent d'abord au niveau de l'épithélium du nez et de l'estomac où apparaissent une inflammation et une dégénérescence caractérisée par une hyperplasie et une métaplasie des cellules pavimenteuses. En fin de compte, au bout d'une longue période de latence, on voit apparaître des papillomes et des épithéliomas spinocellulaires. Chez la souris, l'épichlorhydrine détermine localement des cancers cutanés après injections sous-cutanées et peut se comporter comme un initiateur peu énergique après application sur la peau. Jusqu'ici, les études épidémiologiques n'ont pas révélé chez l'homme de tumeur maligne secondaire à l'exposition à l'épichlorhydrine. Toutefois, les données épidémiologiques ne portent pas sur un nombre suffisant de décès pour qu'on puisse mettre en évidence un effet cancérigène faible. Il faudra donc poursuivre les observations avant de pouvoir se prononcer définitivement sur ce point.

Dans la plupart des épreuves de courte durée, l'épichlorhydrine se révèle mutagène. La recherche d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de sujets professionnellement exposés à des concentrations inférieures à 18,9 mg/m³ a donné des résultats contradictoires.

Le composé a provoqué des cas de stérilité chez des souris et des rats mâles. En revanche, une étude sur la fécondité de travailleurs de sexe masculin n'a fait apparaître aucun effet sur l'appareil reproducteur. Rien n'indique non plus que l'épichlorhydrine soit embryotoxique, fétotoxique ou tératogène.

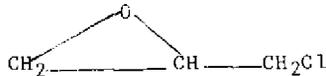
Sur la base des données ci-dessus, on peut admettre que l'épichlorhydrine est mutagène et cancérigène chez les animaux. Il convient donc d'éviter l'exposition à ce composé par suite de son éventuelle cancérigénicité pour l'homme, comme l'a également indiqué le CIRC (1982). Lorsqu'on a à travailler avec ce produit, il faut porter des vêtements protecteurs imperméables et un masque respiratoire. Le caoutchouc et le cuir ne conviennent pas à cette fin. Il faut retirer les vêtements contaminés et se laver soigneusement.

2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

2.1 Propriétés physico-chimiques

L'épichlorhydrine (C_3H_5ClO) est un liquide incolore dont la vapeur forme un mélange explosif avec l'air. Au cours de la combustion, il y a libération de phosgène, d'acide chlorhydrique et de monoxyde de carbone. Les acides, les solutions caustiques et les halogénures déclenchent des réactions de polymérisation. Ce composé réagit vivement sur des métaux comme le zinc et l'aluminium ainsi que sur les halogénures métalliques anhydres, les bases et les acides forts et les produits contenant des alcools. En présence d'humidité, l'épichlorhydrine attaque l'acier.

Structure chimique :



Numéro d'enregistrement
au CAS :

106-89-8

Numéro d'enregistrement
au RTECS :

TX4900000

Synonymes courants :

alpha-épichlorhydrine, CEP,
chloro-1 époxy-2,3 propane,
chloro-3 époxy-1,2 propane
(IUPAC), oxyde de
(chlorométhyl)éthylène,
chlorométhoxyiranne,
(chlorométhyl)-2 oxiranne,
oxyde de chloro-1 propène,
oxyde de chloro-3 propène,
oxyde de chloro-3
propylène-1,2,
(DL)-alpha-épichlorhydrine,
ECH, ECHH, EPI,
épichlorhydrine-1, époxy-1,2
chloro-3 propane, chlorure
d'époxy-2,3 propyle, oxyde de
gamma-chloropropylène,
épichlorhydrine du glycérol,
chlorure de glycidyle

Marques déposées :

SKEKHG

Quelques données physiques et chimiques sur l'épichlorhydrine

état physique	liquide
couleur	incolore
odeur	rappelant le chloroforme, seuil olfactif 38-95 mg/m ³ d'air
masse moléculaire relative	92,53
point de fusion	-26°C
point d'ébullition	115°C
solubilité dans l'eau	66 g/litre, à 20°C
coefficient de partage entre l'eau et l'octanol-1 (sous forme logarithmique)	0,30
masse volumique	1,18 g/ml, à 20°C
densité de la vapeur	3,21
tension de vapeur	1,7 kPa (12,5 mm Hg), à 20°C
point d'éclair (coupe ouverte)	34°C
limites d'inflammabilité	0,15-0,82 g/litre

Facteur de conversion pour l'épichlorhydrine :

épichlorhydrine 1 ppm = 3,78 mg/m³

2.2 Méthodes d'analyse

Les méthodes d'échantillonnage et de dosage de l'épichlorhydrine dans l'air, l'eau et les aliments sont récapitulées au tableau 1.

Tableau I. Échantillonnage, préparation, analyse

Milieu	Méthode d'échantillonnage	Méthode d'analyse	Seuil de détection	Observations	Références
air (milieu professionnel)	échantillonnage sur charbon de bois	désorption en présence de sulfure de carbone, chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme	1 µg (échantillon de 2-30 litres)	méthode recommandée pour des concentrations allant de 60 mg/m ³ (échantillon de 20 litres)	NIOSH (1984)
air (milieu professionnel)	échantillonnage dans de l'acide sulfurique à 40%, avec oxydation en formaldéhyde	colorimétrie	0,5 mg/m ³	substances gênantes : formaldéhyde et composés à groupements hydroxylés terminaux ou vicinaux	Jaraczewska & Kaszper (1967) ou Daniel & Gage (1956)
air	échantillonnage sur polymère poreux (Ténax)	désorption par chauffage chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme			Brown & Purnell (1979)
eau		extraction par le tétrachlorure de carbone, spectroscopie infrarouge	3 mg/litre	la glycérine, le glycidol, la monochlorhydrine ne gênent pas	Adamek & Peterka (1971)
eau		titrage potentiométrique		réaction sur le sulfite de sodium et titrage de l'hydroxyde de sodium libéré; les aldéhydes gênent	Swan (1954)
eau		chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse	40 µg/litre	analyse par la technique de l'espace de tête, rapport signal/bruit égal à 5 au seuil de détection	Piringer (1980)
aliments	extraction par distillation sous vide gazeuse en circuit fermé	chromatographie en phase gazeuse		dosage de l'épichlorhydrine dans l'amidon de maïs, avec un seuil de 30 mg/kg	Daniels et al. (1981)

3. SOURCES ENVIRONNEMENTALES, TRANSPORT ET DISTRIBUTION
DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1 Production industrielle, utilisations,
élimination des déchets

3.1.1 Production industrielle

On ne dispose pas de statistiques sur la production mondiale globale. Aux États-Unis d'Amérique, la production est passée de 156 kilotonnes en 1973 (Santodonato et al., 1980) à 250 kilotonnes en 1975 (NIOSH, 1976) pour retomber à 213 kilotonnes en 1978 (Rose & Lane, 1979).

Il existe également une production d'épichlorhydrine en République fédérale d'Allemagne, en France, aux Pays-Bas, en Tchécoslovaquie et en URSS (Fishbein, 1976).

En général, la production s'opère à partir du propène, qui est chloré en chlorure d'allyle. La chloration de ce dernier dans l'eau, sous l'action de l'acide hypochloreux, fournit un mélange de chlorhydrines du glycérol isomères. Après déshydrochloration en milieu alcalin, on peut séparer l'épichlorhydrine par entraînement à la vapeur. Cette opération laisse subsister diverses impuretés : éthers chlorés, hydrocarbures aliphatiques chlorés à courte chaîne, saturés ou insaturés, dichloro-1,4 hexane, dichloropropanols, dichloro-1,2 propène, dichloro-1,3 propène cis et trans, glycidol, alpha- et bêta-monochlorhydrine et trichloro-1,2,3 propène. Le produit commercial a un degré de pureté dépassant 98% (OMS, 1978; Santodonato et al., 1980).

3.1.2 Utilisations

La principale utilisation de l'épichlorhydrine est la fabrication de glycérine et de résines époxy. Elle intervient également dans la fabrication d'élastomères, d'éthers glycidiliques, d'amidon réticulé de qualité alimentaire, de résines résistant à l'humidité, pour l'industrie du papier, de résines pour le traitement de l'eau, d'agents tensio-actifs, de résines échangeuses d'ions, de plastifiants, de colorants, de produits pharmaceutiques, d'émulsifiants de l'huile, de lubrifiants et de colles et adhésifs. Elle est également utilisable comme solvant pour les résines, les gommes, la cellulose, les esters, les peintures et les laques et comme stabilisant des produits chlorés, par exemple des caoutchoucs, des pesticides et des solvants (Santodonato et al., 1980).

3.1.3 Elimination des déchets

Les déchets aqueux contenant de l'épichlorhydrine sont saponifiés par des solutions caustiques et le glycérol ainsi obtenu est biodégradé dans les installations de traitement des effluents (Anon, 1971). Les déchets concentrés sont détruits dans des incinérateurs spéciaux équipés d'un dispositif de lavage des gaz de carneau pour éviter la formation et le rejet de phosgène (Ottinger et al., 1973).

3.2 Transport et distribution dans l'environnement

La contamination de l'environnement par l'épichlorhydrine intervient principalement au niveau des gaines de ventilation et lors de l'élimination des déchets constitués de fractions lourdes, dans les industries productrices ou utilisatrices d'épichlorhydrine. En admettant que la production industrielle s'est élevée à 181 kilotonnes aux Etats-Unis d'Amérique, on a pu estimer à 273 et 193 tonnes respectivement les quantités rejetées en 1977 dans l'environnement par ces deux voies. D'autres contaminants sont associés à ces procédés industriels, à savoir le chlorure d'allyle, les trichloropropanes, les chloroéthers et les dichlorhydrines. De l'épichlorhydrine peut également s'échapper dans l'environnement avec les eaux résiduelles industrielles, lors du transport et du stockage du produit, du fait de sa volatilisation en cours d'emploi et à l'occasion d'une production industrielle mal conduite (Santodonato et al., 1980).

Le temps de demi-hydrolyse de l'épichlorhydrine à la température ambiante, réaction qui conduit à la formation de chloro-3 propanediol-1,2 (alpha-chlorhydrine), s'élève respectivement à 148, 79 et 62 h en solution neutre, acide ou alcaline, avec au départ 9 mg de composé par litre. La vitesse d'hydrolyse est multipliée par 7 quand la température est portée à 40°C. La présence d'ions nucléophiles accélère également l'hydrolyse (Piringer, 1980). Une fois le produit parvenu dans la troposphère, il y a photodégradation (Dilling et al., 1976).

On a constaté que l'épichlorhydrine était lentement biodégradée sous l'action de bactéries aérobies provenant des effluents d'une installation de traitement des déchets biologiques, après adaptation. Cinq jours après l'ensemencement, la demande biologique d'oxygène se situait à 14% de la valeur théorique (Bridie, 1979b). En faisant incuber une solution d'épichlorhydrine de concentration égale à 169 mg/litre en présence de micro-organismes provenant de boues activées, on a observé la disparition de 89% du composé

dans les 24 h (estimation d'après le taux de diminution de la demande chimique d'oxygène). Des contre-épreuves ont montré que cette perte pouvait s'expliquer à raison de 73% par l'évaporation (Matsui et al., 1975).

4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES

4.1 Sources

Aucune donnée ne permet de supposer que l'épichlorhydrine existe à l'état naturel, dans l'air ambiant, l'eau, le sol ou les biotes.

Compte tenu des propriétés physico-chimiques de l'épichlorhydrine et de ses utilisations, on peut considérer que l'exposition humaine intervient essentiellement en milieu professionnel, par inhalation de vapeurs, parfois accompagnée d'un contact cutané direct. Une légère exposition est possible par l'intermédiaire des aliments.

4.2 Exposition professionnelle

D'après les statistiques réunies depuis 1973 pour 7 usines des Etats-Unis d'Amérique travaillant à la production d'épichlorhydrine, de glycérol ou de résines époxy, il ressort que l'exposition moyenne pondérée, sur 7 ou 8 h, à l'épichlorhydrine allait de moins de 0,04 mg/m³ d'air à 57 mg/m³, avec une valeur médiane inférieure à 8 mg/m³ (NIOSH, 1976; Oser, 1980). Dans 2 autres usines productrices de résines époxy, le personnel a été exposé, de 1973 à 1976, à une concentration atmosphérique moyenne pondérée généralement inférieure à 3,8 mg/m³, sauf dans le cas du personnel de laboratoire d'une de ces usines, où cette concentration allait de 3,8 à 18,9 mg/m³ (Shellenberger et al., 1979). Une étude de l'exposition à l'épichlorhydrine dans des unités de production européennes a montré que, pour la période 1977-78, l'exposition individuelle était inférieure ou égale à 3,8 mg/m³ (CMP) (Tassignon et al., 1983). En URSS, dans des usines de production de glycérol, les concentrations allaient de 12 à 21 mg/m³. Mais on ignore s'il s'agit de concentrations moyennes pondérées sur la durée du poste de travail (Petko et al., 1966).

4.3 Exposition du grand public

A 100-200 m d'une usine d'URSS rejetant de l'épichlorhydrine dans l'atmosphère, on a relevé une concentration de ce composé allant de 0,5 à 1,2 mg par mètre cube d'air. A 400 m, 5 échantillons sur 29 avaient une teneur dépassant 0,2 mg/m³, tandis qu'aucune trace d'épichlorhydrine n'a pu être décelée à 600 m (Fomin, 1966). On dispose de deux rapports sur la migration de l'épichlorhydrine dans l'eau ou dans les aliments à partir de

divers produits revêtus de résine époxy. Dans un cas, aucune trace d'épichlorhydrine n'a été trouvée dans l'eau. Le seuil de détection était de 3 µg/litre d'eau (Lierop, 1978). Dans les autres cas, on a trouvé de l'épichlorhydrine, du phénol et du formaldéhyde dans des aliments de conserve conservés dans des boîtes revêtues d'une laque époxyphénolique (Pestova, 1979).

5. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME

5.1 Absorption

En plongeant la queue de souris dans l'épichlorhydrine non diluée pendant 15 à 60 min, on a observé des signes d'intoxication générale sévère, suivis de la mort de la plupart des animaux (Kremneva & Tolgskaja, 1961; Pallade et al., 1967). Chez des lapins, 50% des animaux ont succombé dans les 7 jours à l'application, pendant 24 h, d'épichlorhydrine sur la peau rasée, sous pansement occlusif, à raison de 0,75 g/kg de poids corporel (Lawrence et al., 1972).

Huit heures après administration orale d'épichlorhydrine à des rats, par voie orale, moins de 10% de la dose administrée ont été retrouvées dans le tractus gastro-intestinal; les concentrations tissulaires ont atteint leur maximum environ 2 h après administration du produit chez les mâles et 4 h chez les femelles (Weigel et al., 1978). La quasi-totalité de l'épichlorhydrine ingérée par voie orale a été absorbée dans les voies digestives des rats. Chez ces animaux, la concentration plasmatique de l'épichlorhydrine ou de ses métabolites s'élevait à 36,1 mg/litre 3 h après administration orale du produit à raison de 100 mg/kg de poids corporel et 18,3 mg/litre immédiatement après inhalation du produit à la concentration de 378 mg/m³ (Smith et al., 1979). Chez des souris à qui l'on avait administré de l'épichlorhydrine par voie orale à raison de 200 mg/kg de poids corporel, la concentration sanguine a atteint son maximum, de 0,5 mg/litre seulement, dans les 5 min suivant l'administration (Rossi et al., 1983b).

La conclusion est que l'épichlorhydrine est bien absorbée par toutes les voies chez toutes les espèces étudiées.

5.2 Distribution

Après absorption par des rats, l'épichlorhydrine s'est largement répartie dans de nombreux tissus. Dans divers organes - l'estomac et les intestins, les reins, la prostate, les glandes lacrymales et le foie - la concentration relevée au bout d'un certain temps était au moins le double de la concentration sanguine observée 2-4 h après ingestion par voie orale. Immédiatement après inhalation, on a trouvé des niveaux comparables principalement dans l'épithélium des cornets du nez, dans les glandes lacrymales, les reins, le foie et le gros intestin (Weigel et al., 1978; Smith et al., 1979).

5.3 Métabolisation et excrétion

Après administration unique à des rats, par voie orale, de 1 ou de 100 mg d'épichlorhydrine marquée par kg de poids corporel ou exposition pendant 6 h à des concentrations atmosphériques de 3,78 ou de 378 mg/m³, environ 90% du produit absorbé a été excrété dans les 72 h, quelle que soient l'intensité ou la voie d'exposition. L'excrétion s'est faite sous forme de dioxyde de carbone au niveau des poumons (25-42% de la dose absorbée) ou sous forme d'autres métabolites dans les urines (46-54% de la dose absorbée). Aucune excrétion de l'épichlorhydrine n'a eu lieu telle quelle par ces voies. Les résultats n'ont pas été modifiés par la position du carbone radioactif (carbone-13) ce qui montre que lorsqu'une liaison carbone-carbone est rompue, toute la molécule est métabolisée en dioxyde de carbone. L'excrétion urinaire était de type biphasique, la phase lente commençant 24 h après l'exposition (Smith et al., 1979).

Jusqu'ici, on a identifié les métabolites suivants dans l'urine du rat : dihydroxy-2,3 propyl-cystine et acide mercapturique correspondant, acide bêta-chlorolactique, acide oxalique et (bis-mercaptyl)-1,3 propanediol-2. Les deux premiers composés ont également été trouvés dans l'urine des rats ayant reçu du chloro-3 propanediol-1,2 (alpha-chlorhydrine) (Jones et al., 1969; Fakhouri & Jones, 1979). Dans des études *in vitro*, on a montré que l'épichlorhydrine était hydrolysée en chloro-3 propanediol-1,2 par l'époxyde-hydrolase microsomiale (EC 3.3.2.3) du foie de souris en l'absence de NADPH, les protéines ou le glutathion n'ayant qu'un rôle négligeable dans cette détoxification (Rossi et al., 1983a). Dans les 20 min suivant l'administration orale ou intrapéritonéale d'épichlorhydrine à des souris, la présence du composé est devenue impossible à déceler dans le sang par chromatographie gazeuse utilisant un spectromètre de masse comme détecteur, tandis que la concentration du chloro-3 propanediol-1,2 atteignait son maximum. Ce dernier composé était encore décelable 5 h après l'exposition (Rossi et al., 1983b). On a émis l'hypothèse que la biodégradation de la molécule d'épichlorhydrine commençait par une hydrolyse, enzymatique ou non enzymatique, donnant peut-être également de l'hydroxy-1 époxy-2,3 propane (glycidol), après quoi interviendrait une conjugaison avec le glutathion sous l'action des glutathion-transférases (EC 2.5.1.18). On a également fait l'hypothèse d'une conjugaison directe de l'épichlorhydrine avec le glutathion. Une réaction d'importance mineure pourrait consister dans l'oxydation en acide oxalique, par l'intermédiaire du chloro-3 propanediol-1,2 et de l'acide bêta-chlorolactique (Shram et al., 1981a; Fakhouri & Jones, 1979).

L'épichlorhydrine est un agent alkylant qui réagit in vitro sur certaines bases nucléiques, à savoir la désoxyguanosine et la désoxyadénosine (Hemminki et al., 1980).

6. EFFETS SUR LES ORGANISMES PRESENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Les données sur la toxicité aiguë de l'épichlohydrine vis-à-vis des organismes et des végétaux aquatiques sont récapitulées au tableau 2. La question de la biodégradation a déjà été abordée à la section 3.3.2.

Tableau 2. Toxicité aiguë pour les biotes aquatiques

Organisme	Description	T (°C)	pH	Dureté (mg de CaCO ₃ par litre)	Méthode en continu ou statique ¹	Paramètre	Concentra- tion (mg/ litre)	Références
algues	algues bleues (<u>Microcystis aeru- ginosa</u>)	27	7,0		stat	CM1 8 jours ²	6,0	Bringmann (1975) ³
algues	algues vertes (<u>Scenedesmus quadricauda</u>)	27	7,0		stat	CM1 8 jours	5,4	Bringmann & Kühn (1977a) ⁴
bactéries	<u>Pseudomonas putida</u>	25	7,0		stat	CM1 16 heures	55	Bringmann & Kühn (1977a) ⁴
protozoaires	<u>Entosiphon sulcatum</u>	25	6,9		stat	CM1 72 heures	35	Bringmann (1978) ^{4,7}
protozoaires	<u>Chilomonas paramecium</u>	25	7		stat	CM1 72 heures	29	Bringmann & Kühn (1981) ^{3,7}
protozoaires	<u>Uronema parduczi</u>	25	7		stat	CM1 72 heures	57	Bringmann & Kühn (1981) ^{6,7}
crustacés	puce d'eau (<u>Daphnia magna</u>)	20-22	7,6-7,7		stat	CL ₅₀ sur 24 h	30	Bringmann & Kühn (1977b) ^{8,11}
poisson	poisson rouge (<u>Carassius auratus</u>)	20	6-8		stat	CL ₅₀ sur 24 h	23	Prédié et al. (1979a) ⁹
poisson	ide (<u>Leuciscus idus</u>)		7,5		stat	CL ₅₀ sur 48 h	24	Juhnke & Lüdemann (1978) ^{10,11}
poisson	poisson pyjama (<u>Brachydanio rerio</u>)		7,5		stat	CL ₅₀ sur 96 h	30,5	Wellens (1982) ^{11,11*}

4
3
1

Tableau 2. (suite)

Organisme	Description	T (°C)	pH	Durée (mg de CaCO ₃ par litre)	Méthode en continu ou statique	Paramètre	Concentration (mg/ litre)	Références
poisson	perche d'Amérique (grand poisson soleil) (<i>Lepomis macrochirus</i>)	23	7,6	55	stat	CL50 sur 96 h	35	Dawson et al. (1977) ^{1,2,14}
poisson	rasbora (<i>Rasbora heteromorpha</i>)	20	7,2	20	continue	CL50 sur 48 h	36	Alabaster (1969) ¹⁴
poisson	athérine marine (<i>Menidia beryllina</i>)	20	7,9	55	stat	CL50 sur 96 h	18	Dawson et al. (1977) ^{1,2,14}

Remarques

- Méthode en continu ou méthode statique.
- CMI = concentration minimale inhibitrice de la multiplication cellulaire.
- Mesure de la croissance par turbidimétrie, aucune indication sur le dosage de l'épichlorhydrine.
- Flagellés bactériovores, bêta-mésosaprobiques.
- Flagellés saprozoïques.
- Ciliés bactériovores, holozoïques.
- Croissance mesurée au moyen d'un compteur électronique de cellules, aucune indication sur le dosage de l'épichlorhydrine.
- L'eau servant à l'expérience, saturée en oxygène, avait une dureté de 16 degrés hydrotimétriques allemands, CL0 égale à 20 mg/litre, CL100 égale à 44 mg/litre.
- Six poissons pour chaque concentration, aucune aération, dosage de l'épichlorhydrine par chromatographie en phase gazeuse ou par dosage du carbone organique total.
- Aération, CL0 de 12 mg/litre, CL100 de 35 mg/litre.
- Pas d'aération, CL0 de 25 mg/litre, CL100 de 31 mg/litre.
- Aération discontinue.
- Espèce marine, aération continue, eau saumâtre de densité égale à 1,018.
- Aucune indication n'a été donnée sur le dosage de l'épichlorhydrine.

7. EFFETS SUR LES ANIMAUX

7.1 Expositions de courte durée

Après intoxication aiguë à la suite d'une exposition par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée, la mort fait généralement suite à une insuffisance respiratoire (Freuder & Leake, 1941). Aux doses létales, des altérations histopathologiques ont été observées chez la souris et le rat au niveau des poumons, du foie, des reins, des surrénales et de la thyroïde (Grigorowa et al., 1974). Une irritation respiratoire aiguë accompagnée d'hémorragies et d'un oedème sévère est survenue chez des rats après inhalation ou application orale (Kremneva & Tolgskaja, 1961; Laskin et al., 1980).

De façon générale, les rats se sont montrés plus sensibles que les souris à l'épichlorhydrine, spécialement s'agissant de son action néphrotoxique (Quast et al., 1979a,b).

Les données correspondantes concernant la mortalité aiguë figurent au tableau 3.

Tableau 3. Mortalité aiguë après ingestion ou inhalation d'épichlorhydrine

Espèce	Voie	Véhicule	Paramètre étudié	Valeur	Références
rat	orale	aucun	DL ₅₀	260 (mg/kg de poids corporel)	Lawrence et al. (1972)
rat	inhalation	-	CL ₅₀ sur 6 h	1360 (mg/m ³)	Laskin et al. (1980)
rat	inhalation	-	CL ₅₀ sur 4 h	2400 (mg/m ³)	Grigorowa et al. (1974)
souris	orale	aucun	DL ₅₀	236 (mg/kg de poids corporel)	Lawrence et al. (1972)
souris	inhalation	-	CL ₅₀ sur 2 h	3000 (mg/m ³)	Grigorowa et al. (1974)
lapin	dermique	néant	CL ₅₀ sur 24 h	754 (mg/kg de poids corporel)	Lawrence et al. (1972)

7.1.1 Exposition par voie orale

Chez des rats à qui l'on avait administré 11-80 mg d'épichlorhydrine par kg de poids corporel, par voie orale ou intrapéritonéale, de 3 à 7 fois par semaine pendant 2-12 semaines consécutives, on a observé une diminution de la prise de poids, une augmentation du poids relatif des reins, du cœur et du foie et des altérations hématologiques. Une dégénérescence des tubules rénaux a été notée quand la dose d'exposition dépassait 40 et 80 mg/kg de poids corporel. Deux animaux sont morts (1 à 40 mg/kg et 1 à 80 mg/kg). Les altérations hématologiques les plus fréquemment observées consistaient dans une baisse du taux d'hémoglobine, une diminution de l'hématocrite et une modification de la formule sanguine blanche (Lawrence et al., 1972; Van Esch, 1981). Chez des rats recevant une dose de 80 mg/kg de poids corporel par voie orale, on a signalé une baisse de concentration du cytochrome P-450 dans le foie, les reins et les testicules (Moody et al., 1982).

Une atteinte rénale accompagnée de vacuolisation et de dégénérescence graisseuse du foie a été notée chez des rats et des souris après administration d'épichlorhydrine par voie orale, à raison de 325 ou de 500 mg/kg de poids corporel. Des foyers nécrotiques ont en outre été observés dans les voies digestives (Kremneva & Tolgskaja, 1961).

7.1.2 Exposition par voie sous-cutanée

Les reins constituent le principal organe-cible, même aux doses non létales. Chez des rats ayant reçu une seule injection sous-cutanée de 150 ou 180 mg d'épichlorhydrine par kg de poids corporel (soit l'équivalent approximatif de la DL₅₀), on a observé dès les premiers jours suivant l'exposition une dégénérescence néphrotoxique de l'épithélium des tubules proximaux accompagnée d'une nécrose corticale ischémique (Pallade et al., 1967). Cette phase s'est accompagnée d'anurie ou d'oligurie et a abouti à la mort, à la dose de 100-125 mg/kg de poids corporel (Pallade et al., 1967, 1968; Fakhouri & Jones, 1979). Une insuffisance rénale a en outre été attestée, à la dose de 125 mg/kg, par divers troubles fonctionnels - protéinurie, augmentation de la concentration urinaire de l'ion sodium et de la concentration sérique de l'ion potassium (Pallade et al., 1968). L'activité de plusieurs enzymes - cytochrome-c-oxydase (EC 1.9.3.1), catalase (EC 1.11.1.6), transaminase glutamique-pyruvique (EC 2.6.1.2) et, dans une moindre mesure, phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) et transaminase glutamique-oxalo-acétique (EC 2.6.1.1) - a été inhibée dans les tissus rénaux, tandis que

l'activité catalasique était accrue dans les urines (Pallade et al., 1970). Chez les rats survivants, la régénérescence rénale a commencé 5 jours après l'exposition (Pallade et al., 1967).

L'administration d'épichlorhydrine à des rats, à la dose de 50 ou de 75 mg/kg de poids corporel, a provoqué une polyurie et l'excrétion de grandes quantités de glucose. La polyurie s'accompagnait de la présence dans les urines de nombreux cristaux d'oxalate de calcium (Fakhouri & Jones, 1979).

7.1.3 Exposition par inhalation

Après une seule exposition par inhalation, la mortalité des rats à 14 jours a très fortement augmenté avec la concentration : de 5% à 1280 mg/m³, le taux de mortalité observé atteignait 75% à 1395 mg/m³ (Laskin et al., 1980).

Vingt-quatre heures après exposition unique par inhalation pendant 4 h à des concentrations de 7-350 mg/m³, une polyurie a été observée chez des rats, accompagnée d'une augmentation du poids des reins et de l'accroissement de la densité des urines et de leur teneur en protéine et en chlorures. Dans cette étude, la rétention de la bromosulfonéphthaléine a diminué tandis que le poids du foie augmentait (Szumskaja, 1971).

De légères altérations histopathologiques ont également été observées au niveau du foie chez des souris exposées pendant 2 h par inhalation, à la concentration de 1680 mg/m³ (Grigorowa et al., 1974). Comme autres signes de toxicité hépatique, on a relevé un allongement de la durée de sommeil induit par le pentobarbital chez des souris (Lawrence et al., 1972) et une baisse d'activité de l'histaminase (EC 1.4.3.6), proportionnée à la dose, chez des rats (Soloimskaja, 1967).

L'exposition de rats pendant 4 semaines à raison de 4 h par jour à de l'épichlorhydrine, à la concentration atmosphérique de 30 mg/m³, a également déterminé des signes de toxicité hépatique et rénale (Grigorowa et al., 1977). Ces effets n'ont pas été observés après exposition de rats, en permanence, à 0,2 mg/m³ pendant 98 jours. A 2 mg/m³, on a noté une augmentation du nombre de leucocytes altérés tandis qu'à 20 mg/m³ on observait de légères altérations histopathologiques au niveau des poumons, des reins, du cœur et des neurones, ainsi qu'une réduction de la prise de poids (Fomin, 1966).

Après exposition de rats à l'épichlorhydrine, à des concentrations atmosphériques pouvant atteindre 377 mg/m³, à 9-18 reprises pendant 1,5-4 semaines, à raison de 4-7 h par jour, aucun animal n'a succombé. A 102 mg/m³, on a constaté une légère irritation nasale. L'effet le plus intense a

consisté dans une inflammation et une dégénérescence de l'épithélium des cornets du nez, accompagnées d'hyperplasie et de métaplasie des cellules pavimenteuses à 377 mg/m³. A partir d'une concentration de 211 mg/m³, la prise de poids a été ralentie. A 377 mg/m³, les tubules rénaux étaient dilatés tandis que les cellules épithéliales tubulaires étaient oedématisées et qu'on observait une protéinurie. A cette même concentration de 377 mg/m³, d'autres modifications se sont produites : une leucocytose, une congestion hépatique, un oedème, une condensation, une congestion et une inflammation pulmonaires et des modifications du poids relatif, dans le sens d'une augmentation des surrénales, une légère desquamation épithéliale et un oedème de la thyroïde, enfin une atrophie du thymus (Cage, 1959; Grigorowa et al., 1974; Quast et al., 1979b).

Dans une étude poursuivie pendant 90 jours, des rats ont été exposés 6 h par jour et 5 jours par semaine à de l'épichlorhydrine, à la concentration atmosphérique de 19, 94 ou 189 mg/m³. Parmi les rats survivants, certains ont été sacrifiés à 30 jours et d'autres à la fin de l'étude. Aucune altération n'a été constatée sur le plan hématologique, urinaire ou biochimique. Aux deux concentrations les plus élevées, l'épithélium des cornets a présenté certaines altérations, en rapport avec la dose, semblables à celles que l'on a décrites plus haut, tandis que le poids relatif des reins était accru. A 189 mg/m³, la prise de poids a été diminuée tandis qu'on observait une néphrose tubulaire focale accompagnée de dilatation des tubules rénaux. Des altérations minimes ont été constatées au niveau des surrénales et du foie et en ce qui concerne le contenu de l'épididyme (Quast et al., 1979a). Dans une étude comparable, les altérations intéressant le nez et les reins ont semblé irréversibles (John et al., 1983b).

7.1.4 Effets sur les yeux et la peau

L'application d'une solution d'épichlorhydrine à 80% dans l'huile de coton a déterminé des lésions cornéennes chez le lapin. Une solution à 20% a provoqué une vive irritation conjonctivale et palpébrale accompagnée d'oedème.

Une irritation cutanée sévère a été observée chez des lapins, après application pendant 24 h d'une solution d'épichlorhydrine à 5% dans de l'huile de coton, par badigeonnage du dos rasé des animaux avec pose d'un pansement occlusif (Lawrence et al., 1972).

Le traitement cutané de 15 cobayes par une solution éthanolique d'épichlorhydrine à 5% a entraîné une sensibilisation chez 9 de ces animaux, comme on l'a constaté

deux semaines plus tard lors d'une épreuve de contrôle utilisant une solution à 1% pendant 24 h (Thorgeirsson & Fregert, 1977). L'utilisation d'une solution à 0,01% dans de l'huile de coton a donné des résultats négatifs dans une épreuve cutanée maximale (Lawrence et al., 1972).

7.2 Cancérogénicité

7.2.1 Etudes de courte durée

7.2.2.1 Exposition par voie orale

Des groupes de 20 rats mâles de race Wistar ont reçu 0, 20, 40 ou 80 mg d'épichlorhydrine par kg de poids corporel dans de l'eau distillée, par tubage gastrique, 5 fois par semaine pendant 12 semaines. Les animaux ont été sacrifiés à 1, 2, 4 ou 12 semaines. A la dose maximale, 2 rats sont morts et l'on a observé une moindre prise de poids. A partir de la première semaine, on a noté une intensification, fonction de la dose et de la durée, des altérations au niveau de la couche des cellules basales de la portion cardiaque de l'estomac - par exemple épaissement de la paroi stomacale, formation d'hémorragies, hyperplasie et augmentation du nombre de mitoses et de noyaux. Après 12 semaines à la dose de 80 mg/kg de poids corporel, 2 des 5 rats étaient atteints de papillome et d'épithélioma spinocellulaire (Van Esch & Wester, 1982b).

7.2.2 Etudes prolongées

7.2.2.1 Exposition par voie orale

Des groupes de 18 rats mâles de race Wistar ont reçu de l'épichlorhydrine pendant 81 semaines, par incorporation à leur eau de boisson à la concentration de 0, 375, 750 ou 1500 mg/litre. Périodiquement, on interrompait l'exposition quelques jours pour permettre aux animaux de se rétablir un peu. En moyenne, l'apport total a été de 0, 8,8, 15,7 et 26,6 mg par animal et par jour, respectivement. Tous les rats survivants ont été examinés à 81 semaines. Les taux correspondants de survie ont été de 55, 50, 55 et 67%. On a noté une perte de poids proportionnée à la dose.

L'incidence de l'hyperplasie épithéliale au niveau de la portion cardiaque de l'estomac a été respectivement de 0, 78, 90 et 100% à 0, 375, 750 et 1500 mg/litre. Pour les mêmes concentrations, l'incidence des papillomes s'est élevé à 0, 0, 10 et 58% respectivement et celle des épithéliomas à 0, 0, 10 et 17% respectivement. Le nombre de tumeurs de la portion

cardiaque de l'estomac est passé de 5,6 par animal à la dose la plus faible à 32,8 à la dose la plus forte. Sur les 12 rats ayant survécu à la concentration de 1500 mg/litre, 2 étaient porteurs d'un épithélioma spino-cellulaire de la cavité buccale (Konishi et al., 1980).

Des groupes de 50 rats et 50 rattes Wistar ont reçu 0, 2 ou 10 mg d'épichlorhydrine par kg de poids corporel dans de l'eau distillée, par tubage gastrique, pendant 104 semaines, à raison de 5 fois par semaine. Des études macroscopiques et histopathologiques ont été effectuées sur la totalité des animaux; tandis que des études hématologiques étaient limitées à 10 rats par sexe et par dose, à la 55^e semaine.

Chez les mâles, la prise de poids a été notablement diminuée, de façon proportionnée à la dose. On a noté une élévation du taux de mortalité, atteignant un maximum de 60%. Le taux de mortalité élevé entre la 20^e et la 50^e semaine, spécialement chez les femelles, était dû à une occlusion intestinale provoquée par des boules de poils et explicable par la composition de l'alimentation. Chez les femelles, l'on a observé une baisse du nombre de leucocytes fonction de la dose. L'incidence de l'hyperplasie épithéliale au niveau de la portion cardiaque de l'estomac s'est élevée chez les femelles et chez les mâles à 6 et 10%, 24 et 43% et 14 et 12% aux doses respectives de 0, 2 et 10 mg/kg de poids corporel. L'incidence des papillomes de même localisation s'est située à 4 et 2%, 4 et 12% et 0 et 4% respectivement, les chiffres correspondants pour les carcinomes étant de 0%, 4 et 12% et 48 et 70%. Les femelles ont été moins touchées que les mâles. Les premiers carcinomes sont apparus au bout de 20 mois d'exposition (Van Esch & Wester, 1982a).

7.2.2.2 Exposition par inhalation

Des groupes de 100 rats mâles de race Sprague-Dawley ont été exposés toute leur vie (16-136 semaines, à raison de 6 h par jour et 5 jours par semaine à des vapeurs d'épichlorhydrine à la concentration de 38 ou de 113 mg/m³ d'air. Les animaux témoins comprenaient 100 rats exposés au même air et 50 rats non traités. La survie a été médiocre, tant chez les rats exposés que chez les autres. Un taux de mortalité de 15% a été atteint la 45^e semaine à la concentration atmosphérique de 38 mg/m³ et la 60^e semaine à la concentration de 113 mg/m³. Au-delà de la 40^e semaine, on a constaté une diminution de la prise de poids en présence d'une concentration atmosphérique de 113 mg/m³. Dans la totalité des cas, on a noté une congestion pulmonaire sévère, une bronchiolectasie et une pneumonie. A la concentration maximale, 1 papillome des

fosses nasales a été observé après 57 semaines et l'épithélioma spino-cellulaire au bout de 107 semaines. A 38 mg/m³, on a observé l'adénome hypophysaire contre 2 adénomes à 113 mg/m³. Aucune tumeur n'a été décelée chez les animaux témoins. Les tubules rénaux étaient dilatés et présentaient une dégénérescence chez 24% des rats exposés à l'air et chez 37% et 65% des rats exposés à l'épichlorhydrine à la concentration atmosphérique de 38 mg/m³ et de 113 mg/m³ respectivement (Laskin et al., 1980).

Un groupe de 140 rats mâles de race Sprague-Dawley a été exposé pendant 30 jours à raison de 6 h par jour à de la vapeur d'épichlorhydrine à la concentration de 318 mg/m³ et mis en observation jusqu'à la mort des animaux. Les animaux témoins comprenaient 100 rats traités par l'air et 50 rats non traités. Pratiquement tous ont montré une inflammation de la muqueuse des cornets, du larynx et de la trachée. La dilatation des tubules rénaux, corticaux et médullaires, qui étaient remplis de cylindres hyalins, a été observée plus fréquemment chez les rats exposés que chez les témoins. Entre le 330^e et le 933^e jour à partir du début de l'exposition, 17 des rats exposés étaient porteurs de 15 épithéliomas spino-cellulaires et de 2 papillomes de l'épithélium nasal. Au 583^e jour après le début de l'exposition, on a relevé un papillome bronchique. Quatre rats exposés étaient atteints d'un adénome hypophysaire et un rat d'un épithélioma spino-cellulaire de la partie antérieure de l'estomac. Aucun de ces types de tumeurs n'a été décelé chez les témoins (Laskin et al., 1980).

7.2.2.3 Exposition par voie sous-cutanée

Chacune des 50 souris femelles d'un groupe de 50 souris de race suisse ICR/HA a reçu par voie sous-cutanée 1,0 mg d'épichlorhydrine dans de la tricapyryline, une fois par semaine, pendant une durée allant jusqu'à 580 jours. Un groupe de 100 souris n'a été soumis à aucun traitement tandis qu'un groupe de 50 souris a reçu uniquement le véhicule. On a observé un sarcome cutané local chez 6 des souris traitées et chez 1 des souris exposées uniquement au véhicule. Un adénocarcinome local a été noté chez 1 des souris traitées. La durée moyenne de survie a atteint 86 jours (Van Duuren et al., 1974).

7.2.2.4 Exposition par voie intrapéritonéale

Chacun des animaux d'un groupe de 30 souris femelles de race suisse ICR/HA a reçu par voie intrapéritonéale 1,0 mg d'épichlorhydrine dans de la tricapyryline, une fois par semaine, pendant une durée totale pouvant atteindre

450 jours. Un groupe de 100 souris n'a été soumis à aucun traitement tandis qu'un groupe de 50 souris recevait uniquement le véhicule. Des tumeurs papillaires ont été observées dans les poumons de 11 souris exposées et de 10 souris témoins exposées uniquement au véhicule (Van Duuren et al., 1974).

7.2.2.5 Exposition par voie cutanée

Chacun des animaux d'un groupe de 40 souris C3H a été badigeonné 3 fois par semaine à de l'épichlorhydrine non diluée appliqué au moyen d'un unique coup de pinceau sur la partie centrale du dos passé à la tondeuse, pendant une durée pouvant atteindre 25 mois. Au 17^e mois, 30 souris étaient encore en vie mais une seule au 24^e mois. Aucune tumeur n'a été observée (Weil et al., 1963).

Les souris femelles constituant un groupe de 50 souris de race suisse ICR/HA ont reçu chacune 2,0 mg d'épichlorhydrine dans l'acétone par application sur la peau préalablement rasée, 3 fois par semaine pendant une durée totale allant jusqu'à 580 jours. Un groupe de 100 souris n'a été soumis à aucun traitement tandis qu'un groupe de 50 souris recevait uniquement le véhicule. Aucune tumeur n'a été constatée. La durée médiane de survie a été de 506 jours (Van Duuren et al., 1974).

Dans une étude d'initiation-promotion, chacune des 30 femelles d'un groupe de souris suisse ICR/HA a reçu une dose unique de 2,0 mg d'épichlorhydrine dans l'acétone, par application sur la peau, suivie deux semaines plus tard de l'application de 2,5 µg de myristate-acétate de phorbol dans de l'acétone, 3 fois par semaine, pendant une durée allant jusqu'à 385 jours. On a constitué plusieurs groupes témoins. Au bout de 106 semaines, des papillomes cutanés ont été observés chez 9 des souris exposées et 3 des souris d'un groupe de 30 animaux ayant reçu uniquement le promoteur, tandis qu'aucun papillome n'était observé chez les témoins qui avaient été exposés uniquement au véhicule. Aucun cancer de la peau n'a été noté chez les témoins, contre 1 cas chez les souris exposées. La durée médiane de survie a dépassé 385 jours (Van Duuren, 1974).

7.3 Mutagénicité

Les épreuves de mutagénicité ayant donné un résultat positif sont récapitulées au tableau 4. L'épichlorhydrine, qui est un alkylant direct (Hemminki et al., 1980), a déterminé des mutations géniques dans tous les systèmes cellulaires et des lésions chromosomiques, notamment des échanges entre chromatides-soeurs chez les eucaryotes.

Tableau 4. Epreuve de mutageniciteé ayant donné des résultats positifs

	Description de l'épreuve	Description du système souche	Références
M	mutants d' <u>geotrichum</u>	orge	Lundqvist et al. (1968)
U	mutations réverses	<u>Escherichia coli</u> WP2 uvra	Kline et al. (1982)
A	mutations réverses (substitutions de paires de base, décalage du cadre de lecture)	<u>Salmonella typhimurium</u> TA1535, TA100, G466	Shram et al. (1976) Lambach et al. (1977) Bridges (1978)
I	mutations réverses dans une épreuve par passage sur hôte	<u>Salmonella typhimurium</u> TA1535, TA100, G46, dans l'urine) et chez l'homme (dans l'urine)	Andersen et al. (1978) ^b Stolzberg & Hine (1979) ^b Voogd et al. (1981) ^b Shram et al. (1976) Kilian et al. (1978)
S	mutations réverses	<u>Klebsiella pneumoniae</u> <u>Neurospora crassa</u>	Knaap et al. (1982) Kolmark & Giles (1955)
G	mutations réverses, conversion génique, enjambement (crossing over) à la mitose	<u>Saccharomyces cerevisiae D7</u>	Vashhat et al. (1980)
N	mutations	<u>Schizosaccharomyces pombe</u> pl	Migliore et al. (1982) ^b Ressi et al. (1983a, b)
I	mutations lérales récessives	<u>Drosophila melanogaster</u>	Knaap et al. (1982)
Q	lignes au sexe mutations	cellules de lymphome de souris	Knaap et al. (1982)
U	exposition in utero mutations	hamster syrien cellules embryonnaires	Shram et al. (1981b)
S			

Tableau 4. (suite)

L	aberrations chromosomiques	végétaux	Extrémité de la racine de	Loveless (1951)
E			Vicia faba	
S	cassures chromosomiques	cellules mammaliennes	Cellules de hamster chinois	Sasaki et al. (1980)
I	cassures de chromatides		Lymphocytes humains	Kucherova et al. (1976)
O	et de chromosomes			
N	cassures de chromatides et de			
S	chromosomes et échanges entre		Lymphocytes humains	Norppa et al. (1981)
	chromatides-sœurs			
C S	échanges entre chromatides-sœurs		Lymphocytes humains,	White (1980) ^b
H O	échanges entre chromatides-sœurs		Lymphocytes humains	Carbone et al. (1981) ^b
R M	aberrations chromosomiques	cellules mammaliennes, expo-	cellules médullaires de	Shram et al. (1976)
O I		sition <u>in vivo</u> par voie intra-	souris et lymphocytes de rat	Shram et al. (1981a)
M Q		péritonéale ou par inhalation		
O U	aberrations et anomalies	exposition <u>in vivo</u> par inha-	spermatogonie et sperme de	Shram et al. (1981a)
E	morphologiques	lation	souris	
S				
R				
F	épreuve Rec	bactéries	Bacillus subtilis	Kada (1981)
P	épreuve <u>POI</u>		Escherichia coli	Rosekranz (1981)
A D				
R E				
A				
T L'				
I A				
O D				
N N				

a. L'épichlorhydrine a en outre été soumise à des épreuves rapides de cancérogénicité dans le cadre du Programme concerté international (De Serres & Ashby, 1980). De l'avis général, l'épichlorhydrine : a) a donné des résultats positifs dans toutes les épreuves de mutagenicité sur bactéries, dans toutes les épreuves de réparation de l'ADN chez les micro-organismes et dans toutes les épreuves sur levures, à deux exceptions près, à savoir des résultats douteux dans une épreuve sur salmonelles et des résultats douteux dans une épreuve rec; b) a intensifié la synthèse anarchique d'ADN (dans deux épreuves sur trois) et les échanges entre chromatides-sœurs et déterminé des mutations ponctuelles en cellules mammaliennes in vitro; c) a généralement donné des résultats négatifs in vivo, à l'exception de l'épreuve d'échange entre chromatides-sœurs.

b. L'activation métabolique a atténué ou supprimé l'activité mutagène et accru le taux de survie.

Des épreuves de létalité dominante ont été négatives chez la souris (Epstein et al., 1972; Shram et al., 1976), de même que la recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules de moelle osseuse de rat après exposition in vivo (Dabney et al., 1979; Shram et al., 1981a). Contrairement aux autres épreuves, l'une des expériences conduites sur des cellules médullaires de souris n'a fait apparaître aucune aberration chromosomique (Rossi et al., 1983b). Une épreuve de réparation de l'ADN sur l'hépatocyte de rat n'a de même fait apparaître aucun effet mutagène (Probst et al., 1981).

7.4 Effets sur la reproduction

L'épichlorhydrine a exercé chez les rats mâles des effets négatifs sur la fécondité, analogues à ceux que détermine l'alpha-chlorhydrine après administration d'une dose unique, par voie orale ou intrapéritonéale, de 50 mg/kg de poids corporel (Jones et al., 1969). La fécondité des mâles a également été affaiblie après administration quotidienne, par voie orale, de 10 mg/kg de poids corporel pendant 3 mois à raison de 5 jours par semaine, tandis qu'une dose de 2 mg/kg n'a eu aucun effet (Van Esch, 1981). Après administration de 7 doses orales quotidiennes de 15 mg/kg de poids corporel, l'effet a été réversible chez les rats dans un délai d'une semaine (Hahn, 1970). Alors que 5 doses orales de 20 mg/kg de poids corporel ont déterminé chez les rats mâles une stérilité réversible, la stérilité a été permanente après administration de 5 doses quotidiennes de 50 mg/kg de poids corporel ou d'une dose unique de 100 mg/kg. Chez des rats mâles définitivement stériles, on a observé au niveau des organes reproducteurs la présence de gros kystes de rétention dans les canaux efférents et le caput proximale (Cooper et al., 1974). Après exposition pendant 10 semaines, à raison de 5 jours par semaine et 6 h par jour, de lapins mâles et de rats, mâles ou femelles, à de la vapeur d'épichlorhydrine aux concentrations de 0, 19,7, 93,4 et 189,0 mg/m³ d'air, on a constaté aux deux concentrations les plus élevées une stérilité transitoire fonction de la dose chez les rats mâles, à l'exclusion des rats femelles ou des lapins mâles. L'examen microscopique n'a révélé aucune anomalie dans les organes reproducteurs. L'analyse du sperme des lapins n'a fait apparaître aucun effet nocif (John et al., 1983b). Chez les rats ayant reçu par voie orale 25 ou 50 mg d'épichlorhydrine par kg de poids corporel, le sperme contenait un pourcentage accru de coiffes spermatozoïdales anormales à la dose la plus élevée et un nombre réduit de coiffes à la dose la plus faible, tandis qu'aucune modification n'a été constatée dans le poids et l'aspect microscopique des testicules (Cassidy et al., 1983).

7.5 Tératogénicité

De l'épichlorhydrine dans de l'huile de coton a été administrée par voie orale à des rattes et à des souris femelles, aux concentrations de 0, 40, 80 ou 160 mg par kg de poids corporel dans le premier cas et de 0, 80, 120 ou 160 mg/kg dans le second cas. Si les doses les plus élevées ont été toxiques pour les femelles, aucun effet embryotoxique, fétotoxique ni tératogène n'a été observé (Marks et al., 1982). Les résultats ont également été négatifs dans une expérience où l'on a fait respirer à des rattes et à des lapines des vapeurs d'épichlorhydrine à la concentration de 0, 9,4 ou 94,5 mg/m³ d'air pendant 7 h par jour, du 6^e au 15^e ou 18^e jour de la gestation (John et al., 1983a).

5. EFFETS SUR L'HOMME

5.1 Etudes contrôlées

En URSS, 5 volontaires ont présenté des altérations importantes de l'électroencéphalogramme (tension des pointes en rythme alpha) après avoir été exposés 18 min au maximum à de la vapeur d'épichlorhydrine à la concentration de 0,3 mg/m³ d'air (Fomin, 1956).

À la concentration de 70 mg/m³, les vapeurs d'épichlorhydrine ont déterminé des brûlures au niveau des yeux et de la muqueuse nasale tandis que, à 151 mg/m³, on a observé une irritation de la gorge qui a duré 46 h (Merian, 1971).

Le pouvoir sensibilisant de l'épichlorhydrine a été étudié sur un volontaire. Après mise en place pendant 2 jours d'un pansement occlusif recouvrant une zone badigeonnée d'une solution à 0,1-1,0% d'épichlorhydrine éthanolique, on a observé une réaction tardive au bout de 8-11 jours. Une exposition d'épreuve pendant 2 jours au moyen d'une solution à 0,01% a immédiatement fait apparaître un érythème; une solution à 0,1% a donné une "réaction positive" (Fragert & Gruvberger, 1970).

5.2 Expositions accidentelles

Sept cas d'exposition à la suite d'une délabousseuse accidentelle d'épichlorhydrine sur les mains, les cuisses ou les pieds ont été abondamment décrits. Dans 2 d'entre eux, l'épichlorhydrine était mélangée à du méthanol. Dans tous les cas, on a observé des brûlures chimiques longues à guérir au bout d'une période de latence allant de 10 min à plusieurs heures après l'apparition des premiers symptômes et d'un érythème. Un médecin a été consulté dans un délai variable, allant de 2 h à 5 jours. Les signes les plus fréquents étaient un érythème, une enflure, un œdème, une érosion et une ulcération cutanées. Deux des sujets exposés l'ont de nouveau été au bout de 8 jours et de 20 mois, respectivement. Aucune sensibilisation n'a été observée. On a constaté que l'épichlorhydrine avait traversé le caoutchouc des gants et le cuir des chaussures (von Ippen & Mathies, 1970).

Un cas d'exposition accidentelle concerne un homme de 39 ans qui avait, pendant quelques inspirations profondes, inhalé de la vapeur d'épichlorhydrine. Au départ, il a ressenti une légère irritation oculaire et laryngée accompagnée de céphalées, de nausées et de vomissements; plus tard, une bronchite asthmatique chronique s'est installée. Plusieurs biopsies effectuées sur une durée de 2 ans ont

révélé une dégénérescence graisseuse qui s'accompagnait de dysfonctionnement hépatique (Schultz, 1964).

8.3 Etudes épidémiologiques

8.3.1 Sensibilisation

Dans un groupe de 34 ouvriers présentant une hypersensibilité vis-à-vis des résines époxy, 6 se sont révélés également hypersensibles à l'épichlorhydrine à 1% (Jirásek & Kalensky, 1962). On a par ailleurs signalé un cas de dermatite allergique de contact liée à la présence d'épichlorhydrine dans une colle dissolvante (Beck & King, 1983).

8.3.2 Effets cancérogènes

Une étude rétrospective de cohorte a été effectuée aux Etats-Unis d'Amérique auprès de 864 ouvriers qui avaient été exposés à l'épichlorhydrine, lors de sa fabrication, pendant plus de 3 mois, avant 1966; il s'agissait de déterminer la mortalité enregistrée au cours de la période 1966-77. Aucune donnée n'était disponible au sujet de l'exposition. La population de référence comprenait des hommes de race blanche de Louisiane et du Texas. Au total, on a enregistré 52 décès. Le nombre total de décès observés dans la cohorte était inférieur au nombre escompté pour toutes les causes, à l'exception du cancer pulmonaire primitif (9 cas) et de la leucémie (2 cas). En revanche, lorsqu'on a uniquement tenu compte des 31 décès survenus au sein d'une cohorte de 715 hommes relativement jeunes et ayant été exposés pendant plus de 15 ans, on a relevé une surmortalité pour l'ensemble des cancers (13 cas), pour le cancer pulmonaire primitif (8), pour la leucémie (2) et pour le suicide, mais l'augmentation n'était significative dans aucun de ces cas. Pour le cancer pulmonaire, dans 4 cas, il y avait également eu exposition à l'alcool isopropylique (Enterline, 1977; Enterline & Henderson, 1978). Lors d'une mise à jour ultérieure de cette étude, de façon à prolonger jusqu'à 1979, on a relevé 13 décès supplémentaires, dont 1 par cancer du poumon. Dans 2 cas où le diagnostic posé à l'origine était celui du cancer primitif du poumon, on a constaté ultérieurement qu'il s'agissait d'un réticulosarcome pour l'un d'eux et d'un adénocarcinome de localisation primitive inconnue, pour l'autre. L'augmentation de l'incidence des cancers pulmonaires n'était cependant toujours pas significative. Dans les 7 cas de cancer pulmonaire confirmé, tous concernaient des fumeurs à une exception près. Quatre des 6 cas de cancer pulmonaire notés dans une usine avaient également travaillé auparavant dans une

unité de fabrication d'alcool isopropylique. La surmortalité par cancer du poumon concernait seulement les ouvriers ayant précédemment occupé cet emploi. Cependant, on a également observé dans l'autre usine un léger excédent des cas de cancer pulmonaire (4, contre un chiffre attendu de 3,09) (Enterline & Hartley, 1981).

Une autre étude rétrospective a également été effectuée pour étudier la mortalité enregistrée au cours de la période 1957-76 au sein d'une cohorte de 553 employés de race blanche qui pouvaient avoir été exposés à l'épichlorhydrine dans une usine où l'on fabriquait des résines époxy et du glycérol. La concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de l'épichlorhydrine allait de moins de 3,8 mg/m³ d'air à 18,9 mg/m³. L'exposition avait duré de 1 mois à 15 ans. En outre, les ouvriers en question pouvaient avoir été exposés au chlorure d'allyle et à des solvants. La population de référence était composée d'hommes de race blanche originaires du Texas. Au total, on a noté 12 décès. Le nombre observé était inférieur ou égal au nombre escompté, pour l'ensemble des causes à l'exception des accidents (Shellenberger et al., 1979).

Une autre étude a porté sur la mortalité enregistrée jusqu'en 1978 parmi 606 ouvriers dont l'âge moyen était de 42 ans et qui avaient été exposés pendant au moins un an, avant 1968, dans 4 usines européennes fabriquant de l'épichlorhydrine, des résines époxy, de la glycérine et d'autres dérivés de l'épichlorhydrine. Pendant la période 1977-78, l'exposition individuelle avait été égale ou inférieure à une concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de 3,78 mg/m³. Antérieurement, l'exposition avait occasionnellement atteint un niveau suffisant pour avoir des effets irritants (38-95 mg/m³). La durée moyenne d'exposition à l'épichlorhydrine était de 9,3 ans. Parmi les membres de la cohorte, 45% avaient été exposés pendant plus de 10 ans. Les statistiques de mortalité pour les pays où se situaient les usines en question ont servi d'élément de référence. Au total, on a enregistré 10 décès. Aucune surmortalité par cancer (4 décès) n'a été observée pour l'ensemble de la cohorte ni pour les deux sous-groupes de sujets comptant plus de 10 ans d'exposition ou 10 ans d'exposition au maximum (Tassignon et al., 1983).

8.3.3 Effets mutagènes

On dispose des résultats d'analyses cytogénétiques effectuées sur les lymphocytes périphériques de 3 groupes d'ouvriers. Dans un groupe de 35 ouvriers travaillant en Tchécoslovaquie dans une usine de fabrication d'épichlorhydrine, où ils avaient été exposés pendant 2 ans à

des concentrations allant de 0,5 à 5,9 mg/m³ d'air, on a observé une augmentation du nombre de cellules aberrantes et de cassures au niveau des chromatides et des chromosomes, d'autant plus importantes que l'exposition avait été longue. Comme données de référence, on s'est servi des valeurs enregistrées avant l'exposition (Kucherova et al., 1977). Lors d'une seconde étude portant sur le même groupe, deux ans plus tard, en utilisant des témoins appariés et en présence d'une concentration moyenne inférieure à 1 mg/m³ d'air, on a constaté que le nombre de cassures par cellule n'était pas modifié et que le nombre de cellules aberrantes n'était que très légèrement augmenté (Sbram, 1981). Quatre ans plus tard, alors que l'exposition était tombée à une concentration inférieure à 0,4 mg/m³ d'air, aucun effet clastogène notable n'a été constaté. Il semble donc que l'effet clastogène de l'épichlorhydrine sur les lymphocytes humains soit en rapport avec la durée de l'exposition la plus récente (Sbram et al., 1983). Chez un autre groupe de 23 ouvriers des Etats-Unis d'Amérique, probablement exposés à des concentrations moyennes inférieures à 18,9 mg/m³ d'air, on a enregistré une augmentation du taux des aberrations par comparaison avec 75 ouvriers n'ayant pas encore occupé cet emploi. Des différences significatives ont été constatées en ce qui concerne la distribution des sujets porteurs de cassures au niveau des chromatides et des chromosomes, de cellules aberrantes et de cellules gravement lésées (Picciano, 1979). Dans les lymphocytes de 191 ouvriers probablement exposés à une concentration moyenne inférieure à 18,9 mg/m³ d'air, aucune augmentation notable du taux des aberrations n'a été constatée par rapport à un groupe témoin de 73 sujets n'ayant pas encore occupé cet emploi (Barnes-Hoyd et al., 1977).

8.3.4 Effets sur la reproduction

Aux Etats-Unis d'Amérique, on a comparé la fécondité de 64 ouvriers exposés à l'épichlorhydrine, au chlorure d'allyle et au dichloro-1,3 propène et de 63 ouvriers constituant un groupe témoin, n'ayant pas eu à manipuler d'hydrocarbures chlorés depuis plus de 5 ans. Aucune lien n'a été constaté entre l'intensité de l'exposition, sa durée ou sa fréquence et les caractéristiques du sperme ou les taux d'hormones. La proportion des volontaires atteignait dans ce groupe 64% (Venable et al., 1980). De même, aucune modification n'a été constatée en ce qui concerne le nombre de spermatozoïdes et les taux d'hormones chez un groupe de 128 ouvriers travaillant dans 2 usines et chez le personnel d'autres usines chimiques où il n'y avait pas d'exposition à des produits chimiques toxiques pour les testicules. Dans l'une de ces usines, l'exposition à l'épichlorhydrine était inférieure, pour la

plupart des employés, à 3,8 mg/m³ d'air. Dans les 2 usines, le taux de participation a été faible puisque 172 ouvriers au total ont refusé de prendre part à l'étude (Milby et al., 1981).

9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE HUMAINE

D'après les observations faites à la suite d'exposition de courte durée à l'épichlorhydrine, il est probable que l'irritation oculaire et l'irritation des voies respiratoires supérieures commencent à se faire sentir chez l'homme à une concentration d'environ 76 mg/m³ (Wexler, 1971).

Si l'homme était aussi sensible à l'épichlorhydrine que les animaux, la dose létale par inhalation serait chez l'homme, par extrapolation des résultats obtenus sur les animaux (Lawrence et al., 1972; Grigorowa et al., 1974; Laskin et al., 1980) de l'ordre de 1360 à 3000 mg/m³, dans l'hypothèse d'une exposition de quelques heures. En présence de telles concentrations, il est probable que les organes cibles sont les poumons, les reins et le foie. Cependant, pareille concentration n'est possible que dans le cas d'un déversement accidentel massif.

L'épichlorhydrine peut déterminer chez l'homme une sensibilisation cutanée (Jirasek & Kalénsky, 1962; Von Ippen & Mathies, 1970; Fregert & Gruvberger, 1970; Beck & King, 1983).

Les observations faites sur des animaux de laboratoire montrent que l'exposition à l'épichlorhydrine pendant une courte durée, allant de quelques semaines à quelques mois, devrait déterminer des lésions rénales (Gage, 1959; Lawrence et al., 1972; Grigorowa et al., 1974; Quast et al., 1979b; Van Esch, 1981). Jusqu'ici, aucune lésion rénale n'a été signalée chez l'homme.

L'exposition de rongeurs mâles à l'épichlorhydrine a déterminé leur stérilité (Jones, 1969; Hahn, 1970; Van Esch, 1981; John et al., 1983b). Si l'homme était aussi sensible que les rongeurs à l'épichlorhydrine, on devrait voir apparaître une baisse de fécondité réversible chez les sujets de sexe masculin après exposition pendant quelques mois à une concentration de l'ordre de 90 mg/m³ d'air. Il est peu probable qu'une exposition aussi intense puisse être tolérée par l'homme durablement étant donné l'irritation oculaire et respiratoire qui se produit à une concentration plus faible. Des doses beaucoup plus élevées sont nécessaires pour déterminer une stérilité permanente ou des anomalies au niveau de la coiffe du spermatozoïde (Cooper et al., 1974; Cassidy et al., 1983). Les quelques études épidémiologiques effectuées à ce jour n'ont pas révélé d'influence de l'épichlorhydrine sur la fécondité des travailleurs de sexe masculin (Venable et al., 1980; Milby et al., 1981).

Chez les animaux, l'épichlorhydrine est cancérogène quand elle est administrée par inhalation, par voie orale ou par injection sous-cutanée. La tumeur induite se situe au niveau où l'épichlorhydrine a été administrée, à savoir l'épithélium

nasal en cas d'inhalation, l'épithélium gastrique après gavage ou administration d'eau de boisson et le point d'injection en cas d'inoculation (Konishi et al., 1980; Laskin et al., 1980; Van Esch & Wester, 1982a, b). Compte tenu de ces observations et du fait qu'on a décelé des effets mutagènes avec plusieurs types d'épreuve rapide, on peut conclure que l'épichlorhydrine risque d'être cancérigène pour l'homme. Jusqu'ici, les études épidémiologiques n'ont pas révélé chez l'homme de tumeurs malignes imputables à l'exposition à ce composé. Mais le nombre de décès enregistrés dans ces études est trop faible pour qu'on puisse déceler une réponse cancérigène faible. Il faudra effectuer des observations sur une plus longue durée avant qu'on puisse se prononcer définitivement sur ce point (Enterline & Henderson, 1978; Shellienberger et al., 1979; Enterline & Hartley, 1981; Tassignon et al., 1983).

10. QUELQUES EXEMPLES DE REGLEMENTATION, DIRECTIVES ET NORMES EN VIGUEUR

10.1 Exposition professionnelle

Les concentrations maximales admissibles fixées par la loi² vont de 1 mg/m³ (0,25 ppm, valeur maximale) en URSS et de 2 mg/m³ (0,5 ppm, CMP) en Suède, à 4 mg/m³ (1 ppm, CMP) au Royaume-Uni, en passant par une valeur moyenne de 4 mg/m³ (1 ppm, CMP) et une valeur de pointe de 19 mg/m³ (5 ppm) aux Pays-Bas. Aux Etats-Unis d'Amérique, l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists recommande une valeur moyenne de 10 mg/m³ (2 ppm, CMP). Dans l'hypothèse d'une exposition de courte durée, les limites sont fixées à 20 mg/m³ (5 ppm) au Royaume-Uni et à 4 mg/m³ (1 ppm) en Suède. Dans la plupart des réglementations et des directives, des mises en garde sont formulées au sujet de la nature cancérigène de l'épichlorhydrine et de son pouvoir de pénétration cutanée (RISCPT, 1984).

10.2 Concentration atmosphérique

En URSS, la concentration maximale admissible est fixée et moyenne à 0,2 mg/m³ par jour (RISCPT, 1984).

10.3 Concentration dans les eaux superficielles

En URSS, la concentration maximale admissible est de 0,01 mg/litre (RISCPT, 1984).

10.4 Concentration dans les denrées alimentaires

Aux Etats-Unis d'Amérique, ce composé est exempté des conditions imposées aux produits végétaux lorsqu'il est employé conformément à de bonnes pratiques agricoles sous forme de matière inerte (ou occasionnellement active) dans les pesticides utilisés pour certains traitements particuliers des plantes cultivées (RISCPT, 1984).

² Valeurs indiquées dans les listes nationales.

10.5 Étiquetage et emballage

La réglementation de la Commission économique européenne stipule que l'étiquette doit porter les indications suivantes : l'épichlorhydrine est inflammable et toxique par inhalation, par contact cutané et par ingestion; le récipient doit être entreposé soigneusement fermé et dans un endroit bien ventilé; les contacts avec les yeux sont à éviter; en cas de sensation de malaise, il convient de consulter un médecin (RISCPT, 1984).

10.6 Stockage et transport

Un organe des Nations Unies, le Comité d'experts pour le transport des marchandises dangereuses, considère dans son rapport de 1984 que l'épichlorhydrine est une substance toxique (de classe 6.1) comportant un risque moyen aux fins de l'emballage (Groupe d'emballage II). Il préconise certaines méthodes d'emballage et l'utilisation de l'étiquette ci-dessous :



De son côté, l'Organisation intergouvernementale consultative de la navigation maritime^a (1981) qualifie également l'épichlorhydrine de substance toxique et préconise des méthodes d'emballage, d'arrimage et d'étiquetage aux fins du transport maritime. Les étiquettes recommandées sont les suivantes :



sur fond rouge

^a Re baptisée de l'Organisation maritime internationale (OMI).

BIBLIOGRAPHIE

ADAMEK, P. & PETERKA, V. (1971) The determination of epichlorohydrin in aqueous solutions in the presence of glycerin, monochlorohydrin and glycidol. Analyst, 96: 807-809.

ALABASTER, J.S. (1969) Survival of fish in 164 herbicides, insecticides, fungicides, wetting agents, and miscellaneous substances. Int. Pest Control, 2: 29-35.

ANON (1971) Treatment of waste water from the production of polyhydric organics, Freeport, Texas, Dow Chemical Company (Water Pollution Control Research Series, No. 12020 EEQ 10/77; issued for the US Environmental Protection Agency).

ANDERSON, M., KIEL, P., LARSEN, H., & MAXILD, J. (1978) Mutagenic action of aromatic epoxy resins. Nature (Lond.), 276: 391-392.

BARNA LLOYD, T., DABNEY, E.J., DANIEL, R.L., FLAKE, F.E., & MCCLIMANS, C.D. (1979) Cytogenetic findings from epoxy resins and glycerine employees, Midland, Michigan, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory.

BECK, M.H. & KING, C.M. (1983) Allergic contact dermatitis to epichlorohydrin in a solvent cement. Contact Dermatitis, 9: 315.

BRIDGES, B.A. (1978) On the detection of volatile liquid mutagens with bacteria: experiments with dichlorvos and epichlorohydrin. Mutat. Res., 54: 367-371.

BRIDIE, A.L., WOLFF, C.J.M., & WINTER, M. (1979a) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. Water Res., 13: 623-626.

BRIDIE, A.L., WOLFF, C.J.M., & WINTER, M. (1979b) BOD and COD of some petrochemicals. Water Res., 13: 627-630.

BRINGMANN, G. (1975) [Détermination de l'action biologique nocive de substances dangereuses pour les eaux du fait de l'inhibition de la multiplication cellulaire dans l'algue bleue Microcystis.] Ges.-Ing., 96: 238-241 (en allemand).

BRINGMANN, G. (1978) [Détermination de l'action biologique nocive des substances dangereuses pour les eaux du fait de leur action sur les protozoaires.] Z. Wasser-Abwasser Forsch., 11: 210-215 (en allemand).

BRINGMANN, G. & KUHN, R. (1977a) [Valeurs limites de l'action nocive des substances dangereuses pour les eaux du fait de leur action sur les bactéries (Pseudomonas putida) et sur les algues (Scenedesmus quadricauda) dans l'épreuve d'inhibition de la multiplication cellulaire.] Z. Wasser-Abwasser Forsch., 10: 87-98 (en allemand).

BRINGMANN, G. & KUHN, R. (1977b) [Observation concernant l'action nocive des substances dangereuses pour les eaux du fait de leur action sur Daphnia magna.] Z. Wasser-Abwasser Forsch., 10: 161-166 (en allemand).

BRINGMANN, G. & KUHN, R. (1981) [Comparaison de l'action des polluants sur les protozoaires flagellés et ciliés, ainsi que sur les protozoaires saprozoïques et holozoïques bactérivores.] GWf Wasser- Abwasser, 122: 308-313 (en allemand).

BROWN, R.H. & PURNELL, C.J. (1979) Collection and analysis of trace organic vapour pollutants in ambient atmospheres. The performance of a Tenax-GC absorbent tube. J. Chromatogr., 178: 79-90.

CARBONE, P., BARBARA, G., MARCIOTTA, G., TOMASINO, A., & GRANATA, G. (1981) Low epichlorohydrin concentrations induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. Caryologia, 34: 261-266.

CASSIDY, S.L., DIX, K.M., & JENKINS, T. (1983) Evaluation of testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phtalate (DMEP), glycerol α -Monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). Arch. Toxicol., 53: 71-78.

CIRC (1982) Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (Monographies sur l'évaluation des la cancérogénicité sur l'homme des substances chimiques, Supplément 4).

COMITE D'EXPERTS DES NATIONS UNIES POUR LE TRANSPORT DES MATIERES DANGEREUSES (1984) Transport des matières dangereuses, 3^e éd. révisée, New York, Nations Unies.

COOPER, E.R.A., JONES, A.R., & JACKSON, H. (1974) Effects of α -chlorohydrin and related compounds on the reproductive organs and fertility of the male rat. J. Reprod. Fert., 33: 379-386.

DABNEY, B.J., JOHNSTON, R.V., QUAST, J.F., & PARK, C.N. (1979) Epichlorohydrin - subchronic studies. III. Cytogenetic evaluation of bone marrow cells from rats exposed by inhalation to epichlorohydrin for four weeks, Midland, Michigan, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory and Freeport, Texas, Texas Bio-Medical Research Laboratory.

DANIEL, J.W. & GAGE, J.C. (1956) The determination of epichlorohydrin in air. Analyst (Lond.), 81: 594-598.

DANIELS, D.H., WARNER, C.R., & BIRKEL, T.J. (1981) Use of closed-system vacuum distillation for isolation of moderately volatile compounds. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 64: 769-771.

DAWSON, G.W., JENNINGS, A.L., BROZDOWSKI, D., & RIDER, E. (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and salt water fishes. J. hazard. Mater., 1: 303-318.

DE SERRES, F.J. & ASHBY, J., réd. (1980) Short-term test for carcinogens, report of the international collaborative program, Amsterdam, Pays-Bas, Elsevier/North-Holland.

DILLING, W.L., BREDEWEG, C.J., & TEFERTILLER, N.B. (1976) Simulated atmospheric photodecomposition rates of methylene chloride, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene, and other compounds. Environ. Sci. Technol., 10: 351-356.

ENTERLINE, P.E. (1977) Mortality in workers exposed to epichlorohydrin, University of Pittsburgh (Rapport à la Shell Oil Company).

ENTERLINE, P.E. & HENDERSON, V.L. (1978) Updated mortality in workers exposed to epichlorohydrin, University of Pittsburgh (Rapport à la Shell Oil Company).

ENTERLINE, P.E. & HARLEY, J. (1981) Further update of mortality among workers exposed to epichlorohydrin, Pittsburgh, Pennsylvania, University of Pittsburgh (Rapport à la Shell Oil Company).

EPSTEIN, S.S., ARNOLD, E., ANDREA, J., BASS, W., & BISHOP, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. Toxicol. appl. Pharmacol., 23: 288-325.

ESCH, G.J. VAN (1981) Induction of preneoplastic lesions in the forestomach of rats after oral administration of 1-chloro-2,3-epoxypropane. II. Carcinogenicity study, Bilthoven, Pays-Bas, Institut national de santé publique.

ESCH, G.J. VAN & WESTER, P.W. (1982a) Induction of preneoplastic lesions in the forestomach of rats after oral administration of 1-chloro-2,3-epoxypropane. II. Carcinogenicity study, Bilthoven, Pays-Bas, Institut national de santé publique.

ESCH, G.J. VAN & WESTER, P.W. (1982b) Induction of preneoplastic lesions in the forestomach of rats after oral administration of 1-chloro-2,3-epoxypropane, Bilthoven, Pays-Bas, Institut national de santé publique.

FAKHOURI, G. & JONES, A.R. (1979) Epichlorohydrin: metabolism and toxicity in the rats. Aust. J. pharm. Sci., 8: 11-14.

FISHBEIN, L. (1976) Industrial mutagens and potential mutagens. I. Halogenated aliphatic derivatives. Mutat. Res., 32: 267-308.

FOMIN, A.P. (1966) [Effet biologique de l'épichlorhydrine et importance hygiénique de ce contaminant atmosphérique.] Gig. i Sanit., 31: 7-11 (en russe).

FREGERT, S. & GRUVBERGER, B. (1970) Sensitization to epichlorohydrin and cross-sensitization to propene oxide. Contact Dermatitis Newsl., 8: 172.

FREUDER, E. & LEAKE, C.D. (1941) The toxicity of epichlorohydrin. Univ. Calif. Publ. Pharmacol., 2: 69-77.

GAGE, J.C. (1959) The toxicity of epichlorohydrin vapour. Br. J. ind. Med., 16: 11-14.

GRIGOROWA, R., MULLER, G.-M., ROTHE, R., & GOHLKE, R. (1974) [Effet combiné de l'épichlorhydrine et de l'élévation de la température ambiante dans les expériences aiguës et subaiguës sur l'animal.] Int. Arch. Arbeitsmed., 33: 297-314 (en allemand).

GRIGOROWA, R., GOHLKE, R., & WEIGMAN, H.-J. (1977) [Valeur maximale de la concentration de l'épichlorhydrine sur les lieux de travail en présence d'une température ambiante normale ou anormalement élevée.] Z. Ges. Hyg., 23: 620-623 (en allemand).

HAHN, J.D. (1970) Post-testicular antifertility effects of epichlorohydrin and 2,3-epoxypropanol. Nature (Lond.), 226: 87.

HEMMINKI, K., PAASIVIRTA, J., KURKIRINNE, T., & VIRKLI, L.

(1980) Alkylation products of DNA bases by simple epoxides. Chem.-Biol. Interactions, 30: 259-270.

IPPEN, H. VON & MATHIES, V. (1970) ["Erosion prolongée" (eu égard plus spécialement aux lésions cutanées provoquées par les époxydes et le propanesulfone).] Berufsdermatosen, 18: 144-165 (en allemand).

JARACZEWSKA, W. & KASZPER, W. (1967) [Dosage de l'épichlorhydrine dans l'air.] Med. Proc., 18: 169-176 (en polonais).

JIRASEK, L. & KALENSKY, J. (1962) [Eczéma professionnel provoqué par les résines époxy.] Symp. Dermatol., corpus lectionum, Univ. Carolina, Prague, 2: 203-211 (en allemand).

JOHN, J.A., GUSHOW, T.S., AYRES, J.A., HANLEY, T.R., QUAST, J.F., & RAO, K.S. (1983a) Teratologic evaluation of inhaled epichlorohydrin and allyl chloride in rats and rabbits. Fundam. appl. Toxicol., 3: 437-442.

JOHN, J.A., QUAST, J.F., MURRAY, F.J., CALHOUN, L.G., & STAPLES, R.E. (1983b) Inhalation toxicity of epichlorohydrin: effects on fertility in rats and rabbits. Toxicol. appl. Pharmacol., 68: 415-423.

JONES, A.R., DAVIES, P., EDWARDS, K., & JACKSON, H. (1969) Antifertility effects and metabolism of α and epichlorohydrins in the rat. Nature (Lond.), 224: 83.

JUHNKE, I. VON & LUDEMANN, D. (1978) [Résultats de l'examen de 200 produits chimiques du point de vue de leur éventuelle toxicité aiguë pour les poissons par épreuve sur l'ide.] Z. Wasser-Abwasser Forsch., 11: 161-164 (en allemand).

KADA, T. (1981) Mutagenicity of selected chemicals in the rec-assay in Bacillus subtilis. In: De Serres, F.J. & Shelby, M.D., ed. Comparative chemical mutagenesis, New York, Plenum Press.

KILIAN, D.J., PULLIN, T.G., CONNOR, T.H., LEGATOR, M.S., & EDWARDS, H.N. (1978) Mutagenicity of epichlorohydrin in the bacterial assay system: evaluation by direct in vitro activity and in vivo activity of urine from exposed humans and mice. Mutat. Res., 53: 72.

KLINE, S.A., MCCOY, E.C., ROSENULANZ, H.S., & VAN DUUREN, B.L. (1982) Mutagenicity of chloroalkene epoxides in bacterial systems. Mutat. Res., 101: 115-125.

KNAAP, A.G.A.C., VOOGD, C.E., & KRAMERS, P.G.N. (1982) Comparison of the mutagenic potency of 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, 1,2-epoxybutane, epichlorohydrin and glycidaldehyde in Klebsiella pneumoniae, Drosophila melanogaster, and L5178Y mouse lymphoma cells. Mutat. Res., 101: 199-208.

KOLMARK, G. & GILES, N.H. (1955) Comparative studies of monoepoxides as inducers of reverse mutations in Neurospora. Genetics, 40: 890-902.

KONISHI, Y., KAWABATA, A., DENDA, A., IKEDA, T., KATADA, H., & MARUYAMA, H. (1980) Forestomach tumors induced by orally administered epichlorohydrin in male Wistar rats. Gann, 71: 922-923.

KREMNEVA, S.N. & TOLGSKAJA, M.S. (1961) [Toxicologie de l'épichlorhydrine.] Toksikol. Nov. Prom. Him. Veshchestv., 2: 28-41 (en russe).

KUCHEROVA, M., POLIVKOVA, Z., SHRAM, R., & MATOUSHEK, V. (1976) Mutagenic effect of epichlorohydrin. I. Testing on human lymphocytes in vitro in comparison with TEPA. Mutat. Res., 34: 271-278.

KUCHEROVA, M., ZHURKOV, V.S., POLIVKOVA, Z., & IVANOVA, J.E. (1977) Mutagenic effect of epichlorohydrin. II. Analysis of chromosomal aberrations in lymphocytes of persons occupationally exposed to epichlorohydrin. Mutat. Res., 48: 355-370.

LASKIN, S., SELAKUMAR, A.R., KUSCHNER, M., NESON, N., LA MENDOLA, S., RUSCH, G.M., KATZ, G.V., DULAK, N.C., & ALBERT, R.E. (1980) Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. J. Natl Cancer Inst., 65: 751-757.

LAUMBACH, A.D., LEE, S., WONG, J., & STREIPS, U.N. (1977) Studies on the mutagenicity of vinyl chloride metabolites and related chemicals. In: Nieburgs, H.E., éd. Prevention and detection of cancer, Part I. Prevention, Volume I. Etiology, New York, Bâle, Marcel Dekker, Inc.

LAWRENCE, W.H., MALIK, M., TURNER, J.E., & AUTIAN, J. (1972) Toxicity profile of epichlorohydrin. J. Pharm. Sci., 61: 1712-1717.

LIEROP, J.B.H. VAN (1978) Simple and rapid determination of epichlorohydrin at the lower parts per billion level by gas

chromatography-mass fragmentography. J. Chromatogr., 166: 609-610.

LOVELESS, A. (1951) Qualitative aspects of the chemistry and biology of radiomimetic (mutagenic) substances. Nature (Lond.), 167: 338-342.

LUNDQVIST, U., WETTSTEIN-KNOWLES, P. VON, & WETTSTEIN, D. VON (1968) Induction of eceriferum mutants in barley by ionizing radiations and chemical mutagens. II Hereditas, 59: 473-504.

MARKS, T., GERLING, F.S., & STAPLES, R.E. (1982) Teratogenic evaluation of epichlorohydrin in the mouse and rat and glycidol in the mouse. J. Toxicol. environ. Health, 9: 87-96.

MATSUI, S., MURAKAMI, T., SASAKI, T., HIROSE, Y., & IGUMA, Y. (1975) Activated sludge degradability of organic substances in the waste water of the Kashima petroleum and petrochemical industrial complex in Japan. Progr. Water Technol., 7: 645-659.

MIGLIORE, L., ROSSI, A.M., & SOPRIENO, N. (1982) Mutagenic action of structurally related alkene oxides on Schizosaccharomyces pombe: the influence in vitro of mouse-liver metabolism system. Mutat. Res., 102: 425-437.

MILBY, T.H., WHORTON, M.D., STUBBS, H.A., ROSS, C.E., JOYNER, R.E., & LIPSHULTZ, C.I. (1981) Testicular function among epichlorohydrin workers. Br. J. ind. Med., 38: 372-377.

MOODY, D.E., CLAWSON, G.A., WOO, C.H., & SMUCKLER, E.A. (1982) Cellular distribution of cytochrome P-450 loss in rats of different ages treated with alkyl halides. Toxicol. appl. Pharmacol., 66: 276-289.

NIOSH (1976) Criteria for a recommended standard occupational exposure to epichlorohydrin, Washington DC, US Government Printing Office (DHEW/Publication No. (NIOSH) 76-206).

NIOSH (1984) In: Eller, P.M., ed. Manual of analytical methods, 3rd ed., Cincinnati, Ohio, US Department of Health and Human Services, Vol. 1, pp. 1010/1-1010/3.

NORPPA, H., HEMMINKI, K., SORSA, M., & VAINIO, H. (1981) Effect of monosubstituted epoxides on chromosome aberrations and SCE in cultured human lymphocytes. Mutat. Res., 91: 243-250.

OMS (1978) Environmental health problems associated with the

manufacture and uses of synthetic organic chemicals, Genève, Organisation mondiale de la Santé (document non publié, HCS/78.2).

ORGANISATION INTERGOUVERNEMENTALE CONSULTATIVE DE LA NAVIGATION MARITIME (1981) Code maritime international des marchandises dangereuses (IMDG), Londres, OMI (IMDG, 6082).

OSER, J.L. (1980) Extent of industrial exposure to epichlorohydrin, vinylfluoride, vinyl bromide, and ethylene dibromide. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 41: 463-468.

OTTINGER, R.S., BLUMENTHAL, J.L., DAL PORTO, D.F., GRUBER, G.I., & SANTY, M.J. (1973) Recommended methods of reduction, neutralisation, recovery or disposal of hazardous waste, Redondo Beach, California (Publié pour le compte de l'EPA, TRW Systems Group, PB-224-579 Set).

PALLADE, S., DOROBANTU, M., ROTARU, G., & GABRIELESU, E. (1967) Etude expérimentale de l'intoxication par l'épichlorhydrine. Arch. Mal. prof. Méd. Trav. Sécur. soc., 28: 505-516.

PALLADE, S., DOROBANTU, M., & GABRIELESU, E. (1968) Insuffisance rénale aiguë dans l'intoxication par l'épichlorhydrine. Arch. Mal. prof. Méd. Trav. Sécur. soc., 29: 679-688.

PALLADE, S., DOROBANTU, M., BERNSTEIN, I., & MARINESCU, E. (1970) De quelques modifications de l'activité enzymatique dans l'intoxication par l'épichlorhydrine. Arch. Mal. prof. Méd. Trav. Sécur. soc., 31: 365-374.

PESTOVA, A.C. (1979) [Hygiène en rapport avec l'emploi des laques et des émaux dans la conserverie.] Gig. i Sanit., 10: 78-79 (en russe).

PETKO, L.O., GRONBERG, E.S.H., & CHERNOVA, L.N. (1966) [Nouvelles données en matière d'hygiène et de santé sur l'industrie de l'épichlorhydrine.] Gig. Tr. Prof. Zabol., 10: 52-54 (en russe).

PICCIANO, D. (1979) Cytogenetic evaluation of occupational exposure to epichlorohydrin. Mutat. Res., 66: 169-173.

PIRINGER, O. VON, (1980) [Cinétique de l'hydrolyse de l'épichlorhydrine en solution aqueuse diluée.] Dsch Lebensm.-Rundsch., 76: 11-13 (en allemand).

PROBST, G.S., MCMAHON, R.E., HILL, L.E., THOMPSON, C.Z., EPP, J.K., & NEAL, S.B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Env. Mutat., 3: 11-32.

QUAST, J.F., HENCK, J.W., POSTMA, B.J., SCHUETZ, D.J., & MCKENNA, M.J. (1979a) Epichlorohydrin-subchronic studies. I. A 90-day inhalation study in laboratory rodents, Midland, Michigan, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory.

QUAST, J.F., LEDERER, T.S., POSTMA, B.J., SCHUETZ, D.J., JOHN, J.A., & MCKENNA, M.J. (1979b) Epichlorohydrin-subchronic studies. II. A 12-day inhalation study in laboratory rodents, Midland, Michigan, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory.

RTSCPT (1984) Profil de données sur l'épichlorhydrine, Genève, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'environnement.

ROSE, D. & LANE, J.M. (1979) Epichlorohydrin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 40: A 48-54.

ROSENKRANZ, H.S. (1981) Mutagenicity of selected chemicals in Escherichia coli DNA repair deficient assays. Environ. Sci. Res., 24: 5-17.

ROSSI, A.M., MIGLIORE, L., LOPRIENO, N., ROMANO, M., & SALMONA, M. (1983a) Evaluation of epichlorohydrin (ECH) genotoxicity. Microsomal epoxide hydrolase-dependent deactivation of ECH mutagenicity in Schizosaccharomyces pombe in vitro. Mutat. Res., 109: 41-52.

ROSSI, A.M., MIGLIORE, L., LASCIALFARI, D., SBRANA, I., LOPRIENO, N., TORTORETO, M., BIDOLI, F., & PANTAROTTO, C. (1983b) Genotoxicity, metabolism, and blood kinetics of epichlorohydrin in mice. Mutat. Res., 118: 213-226.

SANTODONATO, J., SHELDON, S.L., PHILIP, H.H., ORZEL, D., & BOGYO, D. (1980) Investigation of selected potential environmental contaminants: epichlorohydrin and epibromohydrin, New York, Syracuse Research Corporation, New York Center for Chemical Hazard Assessment (EPA-560/11-80-006).

SASAKI, M., SUGIMURA, K., YOSHIDA, M.A., & ABE, S. (1980) Cytogenetic effects of 60 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells. La Kromosomo, II, 20: 574-584.

SCHULTZ, C. VON (1964) [Adipose hépatique et bronchite asthmatôïde après inhalation d'un solvant pour peinture (épichlorhydrine).] Dtsch med. Wschr., 89: 1342-1344 (en Allemand).

SHELLENBERGER, R.Y., MCCLIMANS, C.D., OTT, M.G., FLAKE, R.E., & DANIEL, R.L. (1979) An evaluation of the mortality of employees with potential for exposure to epichlorohydrin, Midland, Michigan, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory.

SMITH, F.A., LANGVARDT, P.W., & YOUNG, J.D. (1979) Pharmacokinetics of epichlorohydrin (EPI) administered to rats by gavage or inhalation, Midland, Michigan, Dow Chemical Toxicology Research Laboratory.

SOLOIMSKAYA, Y.A. (1967) [Altérations biochimiques consécutives à une intoxication aiguë par l'épichlorhydrine.] Farmakol. (Moscow) Toksikol., 30: 487-499 (en russe).

SHRAM, R.J. (1981) Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes as a method for monitoring environmental levels of mutagens. Industrial Environmental Xenobiotics; Proceedings of an International Conference, 1980, pp. 187-194.

SHRAM, R.J., CHERNA, M., & KUCHEROVA, M. (1976) The genetic risk of epichlorohydrin as related to the occupational exposure. Biol. Zbl., 95: 451-462.

SHRAM, R.J., CHERNA, M., FERNANDEZ, S.I., KOCHISOVA, I., KODYTKOVA, I., NOVAKOVA, J., ROESSNER, B., SISOVA, A., & TOPINKOVA, E. (1981a) Mutagenic activity of inhaled epichlorohydrin in mice and rats. Mutat. Res., 85: 287-288.

SHRAM, R.J., TOMATIS, L., CLEMMESSEN, J., & BRIDGES, B.A. (1981b) An evaluation of the genetic toxicity of epichlorohydrin. Mutat. Res., 87: 299-319.

SHRAM, R.J., LANDA, L., & SAMKOVA, I. (1983) Effect of occupational exposure to epichlorohydrin on the frequency of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes. Mutat. Res., 122: 59-64.

STOLZENBERG, S.J. & HINE, C.H. (1979) Mutagenicity of halogenated and oxygenated three-carbon compounds. J. Toxicol. environ. Health, 5: 1149-1158.

SWAN, J.D. (1954) Determination of epoxides with sodium sulfite. Anal. Chem., 26: 878-880.

SZUMSKAJA, N.I. (1971) [Evaluation de la sensibilité des indices globaux et spécifiques en cas d'intoxication aiguë par l'épichlorhydrine.] Toksikol. Nov. Prom. Him Veshchestv., 12: 33-44 (en russe).

TASSIGNON, J.P., BOS, G.D., CRAIGEN, A.A., JACQUET, B., KUENG, H.L., LANOUZIERE-SIMAR, C., & PIERRE, C. (1983) Mortality in an european cohort occupationally exposed to epichlorohydrin (ECH). Int. Arch. occup. environ. Health, 51: 325-336.

THORGEIRSSON, A. & FREGERT, S. (1977) Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. Acta dermatovener (Stockholm), 57: 253-256.

VAN DUUREN, B.L., GOLDSCHMIDT, B.M., KATZ, C., SEIDMAN, I., & PAUL, J.S. (1974) Carcinogenic activity of alkylating agents. J. Natl Cancer Inst., 53: 695-700.

VASHIHAT, R.K., VASUDEVA, M., & KAKAR, S.N. (1980) Induction of mitotic crossing over, mitotic gene conversion, and reverse mutation by epichlorohydrin in Saccharomyces cerevisiae. Indian J. exp. Biol., 18: 1337-1338.

VENABLE, J.R., MCCLIMANS, C.D., FLAKE, R.E., & DIMICK, D.B. (1980) A fertility study of male employees engaged in the manufacture of glycerine. J. occup. Med., 22: 87-91.

VOOGD, C.E., STEL, J.J. VAN DER, & JACOBS, J.J.J.A.A. (1981) The mutagenic action of aliphatic epoxides. Mutat. Res., 89: 269-282.

WEIGEL, W.W., PLOTNICK, H.B., & CONNER, W.L. (1978) Tissue distribution and excretion of ¹⁴C-epichlorohydrin in male and female rats. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 20: 275-287.

WEIL, C.S., CONDRA, N., HAUN, D., & STRIEGEL, J.A. (1963) Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 24: 305-325.

WELLENS, H. VON (1982) [Comparaison de la sensibilité de Brachydanio rerio et de Leuciscus idus dans les épreuves de toxicité des produits chimiques et des eaux d'effluents vis-à-vis des poissons.] Z. Wasser- Abwasser Forsch., 15: 49-52 (en allemand).

WEXLER, B. (1971) [Etude de la contamination par l'épichlorhydrine dans une installation industrielle de

fabrication de résines époxy.] Mater. Plast. (Bucharest), 8:
322-323 (en roumain).

WHITE, A.D. (1980) In vitro induction of SCE in human
lymphocytes by epichlorohydrin with and without metabolic
activation. Mutat. Res., 78: 171-176.