

Aniline

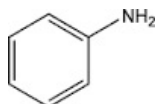
Fiche toxicologique n°19

Fiche

Généralités

Edition _____ Février 2022

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails
Aniline	Numéro CAS 62-53-3
	Famille chimique Amines aromatiques
	Numéro CE 200-539-3
	Numéro index 612-008-00-7
	Synonymes Aminobenzène, Phénylamine

Etiquette



Aniline

Danger

- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H341 - Susceptible d'induire des anomalies génétiques
- H331 - Toxique par inhalation
- H311 - Toxique par contact cutané
- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H372 - Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H318 - Provoque des graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-539-3

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301, H311, H331 et H372, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

L'aniline est une matière première utilisée en synthèse organique pour la fabrication de nombreux produits :

- isocyanates, intermédiaires de synthèse des polyuréthanes ;
- accélérateurs de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc ;
- matières colorantes ;
- produits phytosanitaires (herbicides, fongicides) et pharmaceutiques...

Propriétés physiques

[1 à 4]

L'aniline est un liquide huileux, incolore quand il est fraîchement distillé mais ayant tendance à brunir sous l'action de la lumière et de l'air. Elle possède une odeur âcre caractéristique d'amine, détectable à de très faibles concentrations (de l'ordre de 0,5 ppm). Elle est légèrement soluble dans l'eau (3,5 % à 25 °C) et est miscible à la plupart des solvants organiques.

Nom Substance	Détails	
Aniline	Formule	C₆H₇N
	N° CAS	62-53-3
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	93,13
	Point de fusion	-6 °C
	Point d'ébullition	184 °C
	Densité	1,02
	Densité gaz / vapeur	3,3
	Pression de vapeur	0,4 hPa à 20 °C
	Point d'éclair	70 à 76 °C en coupelle fermée
	Viscosité	4,4 mPa.s
	Température d'auto-inflammation	615 à 630 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 1,2 % limite supérieure : 11 %
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	0,9	

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 3,80 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 4]

Dans les conditions normales de température et de pression, l'aniline est un produit stable.

L'aniline est une base faible qui réagit avec les acides forts en formant des sels d'anilinium très solubles dans l'eau. Elle réagit également avec les halogénures d'acyle pour former des amides.

L'oxydation de l'aniline peut être réalisée par un grand nombre de composants tels le peroxyde d'hydrogène, le chlorate de sodium ou de potassium, l'acide chromique, le permanganate de potassium, l'acide hypochloreux... Avec des oxydants puissants, la réaction peut être violente.

L'aniline peut s'enflammer et réagir violemment avec de nombreux composés dans les cas suivants [5] :

- production d'un composé combustible et explosif avec l'acide perchlorique et le formaldéhyde ;
- réaction violente avec le trichloronitrométhane ;
- inflammation spontanée avec l'acide nitrique fumant, les peroxydes de sodium et de potassium.

Les métaux alcalins et alcalino-terreux réagissent avec le groupement amine pour donner des anilides métalliques avec dégagement d'hydrogène.

La combustion de l'aniline dégage des fumées toxiques (oxydes d'azote et oxyde de carbone).

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[6, 7]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) indicatives dans l'air des lieux de travail ont été établies pour l'aniline.

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)	VLEP Description
Aniline	France (VLEP réglementaire indicative - 2021)	2	7,74	5	19,35	mention peau
Aniline	États-Unis (ACGIH-2001)	2	7,6	-	-	mention peau
Aniline	Allemagne (valeurs MAK)	2	7,7			

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un ensemble constitué de deux filtres en microfibre de quartz imprégnés d'acide sulfurique. Désorption par un mélange, tamponné à pH 2,5, d'eau et d'acétonitrile. Dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection UV [8].
- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un filtre en fibre de verre traité à l'acide sulfurique. Désorption par une solution d'hydroxyde de sodium. Dosage par chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection UV [9].
- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un échantillonneur constitué d'un filtre en fibre de verre traité à l'acide sulfurique et d'un tube rempli de gel de silice. Désorption par l'éthanol. Dosage par chromatographie en phase gazeuse, détection par ionisation de flamme [10].
- La méthode partiellement validée [11] a également été publiée : Prélèvement par passage de l'air au travers d'un tube rempli de résine XAD-7 traitée à l'acide phosphorique. Désorption par un mélange de méthanol, d'hexanol (0,2N) et d'hydroxyde d'ammonium (0,2N). Dosage par chromatographie en phase gazeuse, détection par ionisation de flamme.

Incendie - Explosion

[1 à 3]

L'aniline est un liquide moyennement combustible (point éclair en coupelle fermée de l'ordre de 70 °C). Cela signifie que l'aniline ne génère d'atmosphère explosive que si elle est chauffée (et au minimum à des températures voisines de son point d'éclair).

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone. En général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients exposés au feu et disperser les vapeurs.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de l'aniline (oxydes d'azote et de carbone notamment), les intervenants, qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et d'une combinaison de protection spéciale.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1]

L'aniline pénètre dans l'organisme par toutes les voies d'exposition ; elle se distribue largement dans les tissus et est métabolisée dans le foie et éliminée majoritairement dans les urines sous forme de métabolites ou sous forme libre.

Chez l'animal

Absorption

L'aniline est un composé liposoluble qui est facilement absorbé par inhalation, par ingestion et à travers la peau. Le taux d'absorption par voie orale est de 89 - 96 % de la dose chez le rat et de 72 % chez la souris.

Distribution

Après absorption, l'aniline se distribue dans tout l'organisme ; chez le rat, la plus forte concentration est retrouvée dans les globules rouges puis le plasma, la rate, les reins, le foie, les poumons, le cœur, le cerveau et le tissu adipeux [12]. Le pic plasmatique apparaît, chez le rat, 0,5, 1 ou 2 heures après l'administration d'une dose unique de 10, 30 ou 100 mg/kg d'aniline respectivement [12]. Après 24 heures, la concentration d'aniline diminue à moins de 2 % de la valeur du pic dans le plasma mais demeure élevée dans les organes (reins > foie > poumons, cœur, rate, cerveau). Après 48 heures, il reste dans les tissus moins de 0,1 % de la dose administrée.

Chez le rat, l'administration répétée par voie orale de ¹⁴C-aniline pendant 10 jours induit une accumulation des molécules radiomarquées fixées de façon covalente dans les globules rouges et la rate [12]. La fixation de l'aniline aux macromolécules, notamment pour former des adduits avec l'hémoglobine, est plus faible chez la souris que chez le rat.

L'aniline traverse la barrière placentaire facilement [13].

Métabolisme

L'aniline est métabolisée dans le foie selon la figure 1.

Élimination

Dans l'organisme, trois voies métaboliques existent et aboutissent à la formation de conjugués, éliminés majoritairement dans les urines :

- une N-hydroxylation (voie de bioactivation) qui donne naissance à de la phénylhydroxylamine dont une partie se transforme en nitrosobenzène (réaction réversible). Ces deux métabolites ont été mis en évidence dans le sang de rats traités, mais pas dans leurs urines ;
- une N-acétylation via la N-acétyltransférase (voie de détoxication) qui engendre la formation d'acétanilide et de 4-acétaminophène ;
- une hydroxylation du noyau aromatique qui aboutit à la formation de 2-, 3- et 4-aminophénol. Le pourcentage relatif de ces isomères et de leurs dérivés conjugués varie selon l'espèce animale considérée.

Les animaux excrètent, en 3 jours, entre 70 et 89 % de la dose orale dans les urines, en majorité sous forme de dérivés N-acétylés de l'aniline.

Chez le rat, le métabolite majeur à faible dose (< 50 mg/kg par voie orale) est l'acétaminophène sulfo-conjugué ; au-delà de cette dose, une saturation de la voie métabolique (via la N-acétyltransférase) est observée, conduisant à l'élimination de 4-aminophényl-sulfate et de N-acétyl-4-aminophénylglucuronide. Chez la souris, les dérivés glucurono-conjugués représentent la majorité des métabolites excrétés ; il n'y a pas de saturation de cette voie métabolique.

Le rapport des 4-aminophénol et 2-aminophénol éliminés dans l'urine est variable selon les espèces : il est égal à 11 chez le cobaye, 6 chez le lapin et le rat mâle, 2,5 chez le rat femelle, 1,6 chez la souris et 0,5 chez le chat et le chien.

Chez l'homme

L'aniline est bien absorbée, de façon prépondérante par voie pulmonaire (environ 90 % de la quantité inhalée) et par voie cutanée, mais aussi par voie digestive [14]. L'absorption percutanée peut atteindre 38 % de la dose appliquée et la vitesse d'absorption à 0,18 - 0,72 mg/cm²/h pour la forme liquide. Sous forme vapeur (5 - 30 mg/m³), l'aniline pénètre à travers la peau 1000 fois moins rapidement (environ 0,2 à 0,4 µg/cm²/h) ; cependant, à concentrations plus faibles, l'absorption cutanée est plus importante que l'absorption respiratoire (surtout en présence de forte chaleur et d'humidité).

L'aniline est métabolisée dans le foie (de façon identique au métabolisme animal) et éliminée dans les urines sous forme de 4-acétaminophène (ou paracétamol, entre 56 et 69 % de la dose orale administrée), de métabolites conjugués (N-acétyl-4-aminophénylglucuronide, entre 2,5 et 6,1 %), d'acétanilide et d'aniline inchangée [15]. Seule une faible fraction (< 0,4 %) de la quantité absorbée est éliminée sous forme inchangée dans les urines et l'air expiré [14].

Les demi-vies de ces métabolites sont comprises entre 1 et quelques heures [13].

Surveillance biologique de l'exposition

[14]

L'absorption cutanée de l'aniline pouvant être significative, la surveillance biologique est particulièrement intéressante pour apprécier l'intensité de l'exposition.

Le dosage de l'aniline (avec hydrolyse acide) dans les urines en fin d'exposition ou fin de poste est à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Les valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles proposées sont basées sur la relation avec la méthémoglobine (méthémoglobine attendue inférieure à 5 %, considérée comme ne présentant pas de risque pour la santé). Une VBI issue de la population générale, basée sur le 95^{ème} percentile des valeurs chez des sujets non-fumeurs, est également disponible.

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

Schéma métabolique

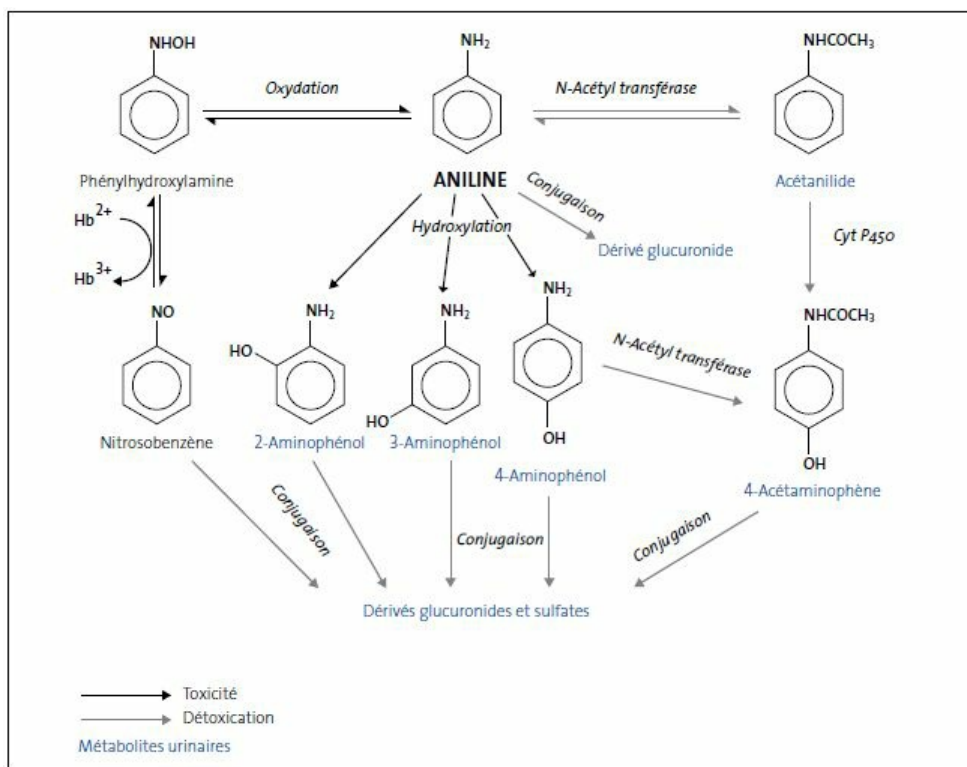


Fig. 1 Métabolisme de l'aniline (d'après [1])

Mode d'action

L'exposition à l'aniline engendre la formation de méthémoglobine. Chez le chien, une exposition orale unique induit jusqu'à six fois plus de méthémoglobine qu'une exposition par inhalation à concentration comparable.

La phénylhydroxylamine et le nitrosobenzène jouent un rôle majeur dans le mécanisme d'action toxique de l'aniline. La méthémoglobine est formée dans l'organisme par oxydation du fer ferreux (Fe^{2+}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{3+}); elle est incapable de fixer l'oxygène et donc de le transporter. Habituellement, elle n'excède pas 2% de l'hémoglobine totale et est rapidement réduite par un système enzymatique : la méthémoglobine-réductase. L'intoxication par l'aniline provoque une méthémoglobinémie importante qui résulte du débordement des capacités de réduction du système enzymatique par la présence de la phénylhydroxylamine et du nitrosobenzène.

Chez l'Homme, l'activité de l'enzyme N-acétyltransférase est modulée génétiquement, séparant la population en « acétylateurs rapides » et « acétylateurs lents »; ces derniers forment plus de phénylhydroxylamine, nitrosobenzène et 4-aminophénol que d'acétanilide et de ce fait plus de méthémoglobine [1].

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

L'aniline est nocive pour les animaux, après exposition orale, cutanée ou inhalatoire, par son action méthémoglobinémiant. Elle est sensibilisante et irritante pour la peau et les yeux.

Chez le rat, la DL50 par voie orale est comprise entre 442 mg/kg et 780 mg/kg (femelles) ou 930 mg/kg (mâles); la CL50 par inhalation, chez le rat, varie selon le mode d'exposition : tête seule 839 ppm (3,3 mg/L)/4 h, corps entier 478 ppm (1,9 mg/L)/4 h; la DL50 par voie cutanée est de 1540 mg/kg chez le lapin et, de façon surprenante, de 1290 mg/kg (peau intacte) ou 2150 mg/kg (peau abrasée) chez le cobaye. La sensibilité de la souris et celle du chien semblent assez proches de celle du rat. Le chat est nettement plus sensible (DL50 cutanée : 254 mg/kg, létalité par voie orale : 50 - 100 mg/kg).

Pour toutes ces espèces, les manifestations observées (tremblements, cyanose, hyperpnée, convulsions, hypersalivation, prostration) résultent de la toxicité hématologique de l'aniline se traduisant par une méthémoglobinémie et une hémolyse. La dose sans effet méthémoglobinémiant chez le rat est de 20 mg/kg par voie orale.

Localement, chez le lapin, l'application cutanée de 0,5 mL d'aniline pure sous pansement occlusif produit une irritation modérée (érythème) réversible en 8 jours; cependant, lors d'expositions cutanées à doses sublétales, les animaux présentent des hémorragies sous-dermiques et un érythème sévère. L'instillation de 50 mg d'aniline pure dans l'œil du lapin provoque une irritation sévère avec opacité cornéenne et érythème conjonctival, non réversible en 8 jours.

L'aniline est sensibilisante pour le cobaye aux concentrations d'induction de 1,5% et de déclenchement de 20%.

Toxicité subchronique, chronique

[12]

Le principal effet de l'aniline en exposition répétée ou prolongée est hématologique (lésion des érythrocytes, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, augmentation des corps de Heinz).

Chez le rat, par voie orale (≥ 7 mg/kg pc/j d'aniline, pendant 2 ans) ou inhalatoire (≥ 5 ppm, pendant 26 sem, 5 j/sem, 6 h/j), on observe des modifications du système hématopoïétique avec des lésions correspondantes de la rate (augmentation de poids, congestion vasculaire, dépôt d'hémossidérite, hyperplasie et fibrose du stroma), de la moelle osseuse (hyperplasie érythroïde), des reins (hémossidérose tubulaire) et du foie (augmentation de poids et hémossidérose). Les signes cliniques sont : cyanose, baisse de la prise de poids et de nourriture, et létalité à fortes doses. Aucune NOAEL par voie orale n'a pu être établie ; la LOAEL est de 7 mg/kg pc/j.

Un effet toxique similaire a été obtenu après exposition par inhalation ; une NOAEC de 32,4 mg/m³ (6 h/j, 2 sem) a été établie pour les effets sur le système hématopoïétique [16].

Chez la souris, on observe une atteinte hépatique (inflammation du canal biliaire, $\geq 0,6$ % dans la nourriture soit environ 730 mg/kg pc/j) et une baisse de la prise de poids (1,2 % dans la nourriture soit environ 1500 mg/kg pc/j) ; cependant, au cours de cette étude, les paramètres hématologiques n'ont pas été évalués.

Effets génotoxiques

[13]

Aussi bien in vitro que in vivo, l'aniline est à l'origine de nombreux dommages à l'ADN, sur des cellules humaines et non humaines (essentiellement aberrations chromosomiques, micronoyaux et échanges entre chromatides sœurs).

De nombreuses études sont disponibles *in vitro* et *in vivo*, sur cellules humaines et sur cellules de rongeurs, mettant en évidence les propriétés génotoxiques de l'aniline (cf. tableau 2 ci-dessous).

Test	Cellules / animal	Activation métabolique	Résultat
In vitro			
Test d'Ames	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 et TA1537	+/-	Négatif
Mutation génique	Cellules de lymphome de souris	+/-	Positif
Aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	+	Positif (forte dose)
		-	Résultats variables
Micronoyaux	Cellules embryonnaires de hamster syrien	-	Négatif
	Cellules pulmonaires de hamster chinois	-	Négatif
		+	Positif
Echanges de chromatides sœurs	Fibroblastes humains	+/-	Positif
	Cellules épithéliales de foie de rats	-	Positif
	CHO	+/-	Positif (forte dose)
Cassures de l'ADN	Cellules de lymphome de souris	+	Positif (forte dose)
	Cellules pulmonaires de hamster chinois	-	Négatif
	Cellules humaines	-	Positif
In vivo			
Micronoyaux / moelle osseuse	Rat, voie orale (eau de boisson)	Positif (à partir 287 mg/kg pc, une dose)	
	Souris, voie orale	Positif (2 doses de 23 mg/kg pc, souris B6C3F1) Négatif (1 dose de 250 mg/kg pc, souris ICR)	
	Souris, intra-péritonéale (ip)	Résultats variables selon les souches de souris et le nombre d'injections	

Micronoyaux / sang périphérique	Rat, voie orale, gavage 28 jours	Positif (100 mg/kg pc/j)
	Souris, voie orale (nourriture), 90 jours	Positif (à partir de 65 mg/kg pc/j)
Aberrations chromosomiques / moelle osseuse	Souris, ip	Négatif (380 mg/kg pc, 2 doses)
	Rats, voie orale	Positif (500 mg/kg pc, 1 dose)
Cassures de l'ADN / test d'éluion alcaline	Rats, ip	Positif dans le foie (105 et 210 mg/kg pc) Positif dans les reins (210 mg/kg pc)
	Souris, ip	Positif dans les reins (300 mg/kg pc) Négatif dans le foie (300 et 420 mg/kg pc) et la moelle osseuse (420 mg/kg pc)
Cassures de l'ADN / test des comètes	Rats, voie orale, 150 mg/kg pc	Positif dans la vessie, les poumons, le foie, les reins, le côlon et l'estomac (à différents temps)
		Négatif dans le cerveau et la moelle osseuse
	Souris, voie orale, 100 ou 1000 mg/kg pc	Positif dans la vessie, les poumons, le foie, le colon, le cerveau et la moelle osseuse (à différents temps) Négatif dans l'estomac et les reins

Tableau 2 : Principaux résultats obtenus dans les tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo* concernant l'aniline [13].

Par ailleurs, l'aniline est à l'origine de stress oxydatif caractérisé notamment par :

- une augmentation de la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (considéré comme un biomarqueur des dommages oxydatifs de l'ADN),
- une augmentation dose dépendante des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, et des niveaux de malondialdéhyde, et
- une déplétion en glutathion.

Effets cancérigènes

[13]

L'aniline est cancérigène pour le rat, induisant des carcinomes spléniques surtout chez les mâles, mais pas pour la souris.

Les tests de transformation cellulaire *in vitro* donnent des résultats positifs ou négatifs, selon les modèles cellulaires utilisés.

Selon les récentes conclusions du CIRC, il existe des preuves suffisantes de cancérigénicité chez les animaux de laboratoire, basée sur l'augmentation de l'incidence des néoplasmes malins (dans 2 études indépendantes sur une espèce, le rat). De plus, il existe des preuves solides que l'aniline présente les caractéristiques « clés » des cancérigènes dans les systèmes expérimentaux : activation métabolique en molécules électrophiles, génotoxicité, induction de stress oxydatif et altération de la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apport en nutriments. Le CIRC l'a classée dans le groupe 2A, substance probablement cancérigène pour l'Homme.

In vivo, chez le rat, l'aniline administrée sous forme de chlorhydrate dans la nourriture (10 - 30 - 100 mg/kg pc/j soit 7 - 22 - 72 mg d'aniline/kg pc/j, 104 sem) provoque des tumeurs de la rate chez les mâles uniquement, dont la majorité sont des sarcomes, des hémangiosarcomes et/ou des fibrosarcomes. Au niveau des testicules, l'incidence des mésothéliomes de la tunique vaginale tend à augmenter (avec augmentation statistiquement significative à la dose intermédiaire). À des doses plus fortes (174,4 et 360,5 mg/kg/j dans la nourriture), apparaissent en plus des tumeurs de la rate précédemment citées, chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles à la plus forte dose, des tumeurs du mésenchyme (hémangiosarcome, fibrosarcome et sarcome) dans les organes des cavités pleurale et abdominale.

Les souris mâles et femelles exposées à l'aniline sous forme de chlorhydrate dans la nourriture (0 - 0,6 - 1,2 % soit environ 0 - 735 - 1550 mg/kg/j, 103 sem), ne développent aucune tumeur.

La différence de toxicité entre le rat et la souris pourrait être expliquée par une différence de métabolisme. Chez la souris, la voie de métabolisation et d'excrétion de l'aniline n'est pas saturable contrairement au rat. Des études de cancérogenèse effectuées sur les principaux métabolites de l'aniline (p- ou o-aminophénol, phénylhydroxylamine, nitrosobenzène) se sont révélées négatives.

Effets sur la reproduction

[12]

L'aniline n'agit pas sur les organes reproducteurs des animaux ni sur le développement des petits, même à une dose toxique pour les mères.

Fertilité

Il n'y a pas d'étude spécifique de l'effet de l'aniline sur la fertilité des animaux. Cependant, lors des études en exposition à long terme, aucun effet n'a été noté sur les organes reproducteurs du rat ou de la souris.

Développement

L'aniline n'agit pas sur le développement pré- ou post-natal du rat à des doses qui induisent une toxicité hématologique chez les mères (gavage, 0-7-22-72 mg/kg pc/j d'aniline, du 7^{ème} au 20^{ème} jour de gestation). Elle n'induit qu'une légère augmentation de poids du foie fœtal à la forte dose sans effet hématologique en dehors d'une faible augmentation de taille des globules rouges, qui persiste après la naissance. Aucune NOEL pour la toxicité maternelle n'a pu être établie ; la NOEL pour le développement est 30 mg de chlorhydrate d'aniline, correspondant à 22 mg d'aniline/kg pc/j.

Toxicité sur l'Homme

Les intoxications aiguës qui surviennent essentiellement par contact cutané ou ingestion se traduisent par une méthémoglobinémie et une hémolyse avec des complications cardiovasculaire, hépatique et rénale. En cas d'exposition chronique, on peut noter des signes discrets d'atteinte neurologique, de cyanose et d'anémie hémolytique. Les cancers vésicaux, initialement attribués à l'aniline dans des études anciennes, semblent en fait en lien avec d'autres amines aromatiques cancérigènes. Les données sont insuffisantes pour juger des effets sur la fonction de reproduction chez l'Homme.

Toxicité aiguë

[1]

Les effets de l'intoxication aiguë par l'aniline résultent de la formation accrue et rapide de méthémoglobine, à l'origine d'une anoxie. La cyanose « bleu-ardoisée », signe majeur et le plus précoce, prédominant à la face et aux extrémités, apparaît lorsque 10 à 15 % d'hémoglobine ont été oxydés (soit environ 1,5 g de méthémoglobine pour 100 mL de sang). Lorsque le rapport méthémoglobine/hémoglobine dépasse 30 % (soit environ 5 g de méthémoglobine pour 100 mL de sang), la cyanose devient plus intense et s'accompagne de signes fonctionnels : dyspnée, tachycardie, vomissements, céphalées, angoisse, agitation précédant des troubles de conscience (sommolence, voire coma). À ce stade, la méthémoglobinémie est souvent associée à une hémolyse responsable d'une anémie et d'une hémoglobinurie, et pouvant se compliquer d'une insuffisance circulatoire aiguë et d'une insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle. Un ictère hépatique résulte parfois de l'anémie hémolytique, et des évolutions mortelles ont été signalées lorsque le rapport méthémoglobine/hémoglobine atteint 60 à 65 %, ou en raison des complications de l'intoxication. Dans certains cas mortels, des altérations dégénératives des reins, du foie, du cœur, ainsi qu'un œdème cérébral et pulmonaire ont été rapportés.

Des manifestations discrètes peuvent se rencontrer pour des expositions de quelques heures à des concentrations atmosphériques comprises entre 7 et 53 ppm d'aniline, et des signes d'intoxication plus sévères sont observés après 1 heure d'exposition à des concentrations comprises entre 105 et 160 ppm. La plupart des accidents aigus chez l'Homme proviennent toutefois de la pénétration du produit à travers la peau (directement ou à travers les vêtements) ou de l'ingestion accidentelle, même de faibles doses. L'absorption d'éthanol est un facteur aggravant de l'intoxication, notamment du risque hémolytique.

On ne dispose pas de données suffisantes pour juger d'un risque d'irritation cutanée ou respiratoire chez l'Homme. L'exposition à des vapeurs d'aniline a provoqué une irritation oculaire associée à une photophobie et une atteinte visuelle. Ces perturbations conjonctivales et cornéennes sont transitoires et observées avec d'autres amines [17].

Toxicité chronique

[1]

Des intoxications chroniques peuvent survenir à la suite d'expositions répétées à de faibles concentrations de produit. Elles se manifestent par l'apparition de céphalées, vertiges, asthénie et d'une cyanose discrète qui régresse rapidement après la fin de l'exposition. Des anémies hémolytiques généralement modérées ont été signalées, avec un processus de régénération marqué par la présence de nombreux réticulocytes circulants.

Des réactions positives à des patchs cutanés à l'aniline sont retrouvées chez des sujets présentant une dermatose de contact. Il n'est toutefois pas possible d'affirmer que l'aniline soit la cause de l'allergie, une réaction croisée avec certaines substances ayant un groupe aminé en - para est en effet retrouvée.

Effets cancérigènes

[18, 19]

Le risque élevé de cancer vésical observé dans la première moitié du XX^{ème} siècle chez les travailleurs de l'industrie des colorants à base d'aniline peut, en fait, être attribué à l'exposition à des produits autres que l'aniline, reconnus aujourd'hui comme cancérigènes pour l'Homme : benzidine et 2-naphtylamine. En effet, des études épidémiologiques portant sur des travailleurs exposés à l'aniline, mais pas à ces cancérigènes reconnus, n'ont pas montré d'augmentation significative de la fréquence des décès dus à des cancers :

- cancer de la vessie observé dans une cohorte de 1 233 travailleurs, fabriquant ou utilisant de l'aniline, contre 0,83 attendu d'après les résultats de mortalité de la population générale [20] ;
- aucun cancer de la vessie observé chez 342 travailleurs employés à la fabrication de colorants synthétiques selon 3 procédés, dont 2 faisaient appel à de l'aniline comme matière première [21].

Par contre, dans une étude plus récente [22], un excès de tumeurs de la vessie est observé chez des salariés exposés à de l'*o*-toluidine et de l'aniline (ainsi qu'à d'autres substances non prises en compte). Sur 708 sujets exposés à ces 2 substances, 7 cas de cancers de la vessie ont été observés (1,08 attendu, taux d'incidence relative 6,48 [3,04 - 12,2]) ; les auteurs montrent chez les exposés une augmentation des adduits spécifiques à l'aniline et à l'*o*-toluidine. Ils concluent que l'action cancérigène de l'*o*-toluidine est vraisemblable mais qu'un effet de l'aniline ne peut être totalement exclu [23].

Effets sur la reproduction

Il n'existe pas de données suffisantes chez l'Homme pour évaluer la toxicité de l'aniline sur la fertilité ou le développement.

Réglementation

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

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

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

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

Aération et assainissement des locaux

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

Prévention des incendies et des explosions

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

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-150 du Code du travail et arrêté du 09 décembre 2021 établissant la liste des VLEP indicatives (JO du 11 décembre 2021).

Douches

- Article R. 4228-8 du Code du travail et arrêté du 23 juillet 1947 modifié, fixant les conditions dans lesquelles les employeurs sont tenus de mettre les douches à la disposition du personnel effectuant des travaux insalubres ou salissants (régime général).
- Article R. 4228-8 du Code du travail et arrêté du 3 octobre 1985 (JO du 15 octobre 1985) fixant les conditions dans lesquelles des douches doivent être mises à la disposition du personnel effectuant des travaux insalubres ou salissants (régime agricole).

Maladies à caractère professionnel

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

Maladies professionnelles

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

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Entreprises extérieures

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

Classification et étiquetage

a) **substance** aniline :

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

- Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 2 ; H341
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 (*) ; H331
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (*) ; H311
- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 1 ; H372 (**)
- Irritation oculaire, catégorie 1 ; H318
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H400.

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition".

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

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour l'aniline quant à la toxicité spécifique pour certains organes cibles.

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

Protection de la population

- Article L. 1342-2 du Code de la santé publique en application du règlement CE/1272/2008 (CLP) :
 - détention dans des conditions déterminées (art. R. 1342-21) ;
 - étiquetage (cf. n°§ Classification & étiquetage) ;
 - cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

Protection de l'environnement

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

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

Transport

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

Recommandations

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [24].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières et vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [25].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à l'aniline.
- Éviter tout rejet atmosphérique de l'aniline.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés à l'aniline présent dans l'air par un **organisme accrédité, sauf dans le cas où** l'évaluation des risques a conduit à un **risque faible** (§ Méthodes de l'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de la substance aniline doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [26].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant la substance aniline doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [27].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [28].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'aniline sans prendre les précautions d'usage [29].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

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

Les EPI ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [30, 31]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [32 à 35].

- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A2 lors de la manipulation de la substance [36].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les suivants : caoutchouc butyle, alcool polyvinyle. Certains matériaux sont à éviter : caoutchouc naturel ou nitrile, le polyéthylène, le polychlorure de vinyle et le néoprène [37, 38, 39].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [40].
- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [41].

Stockage

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

Déchets

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

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (sable, terre, vermiculite). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [42].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir à **proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [43].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

Lors des visites initiales et périodiques

Examen clinique : A l'embauche, rechercher des facteurs susceptibles d'accroître la sensibilité individuelle au risque toxique de l'aniline : atteintes cutanées chroniques ou en évolution, éthyisme chronique, déficit connu en G6PD (glucose-6-phosphodéshydrogénase), affections hématologiques en évolution. Lors des examens périodiques, rechercher particulièrement des signes neurologiques (céphalées, vertiges) et cutanés (cyanose en rapport avec la méthémoglobinémie, eczéma) ainsi que des signes évocateurs d'une anémie hémolytique (asthénie, dyspnée, ictère, coloration des urines...).

Examens complémentaires : la fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (numération formule sanguine, fonctions hépatique et rénale, etc.) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition. Une surveillance biologique spécifique est conseillée en cas d'exposition régulière à l'aniline.

Surveillance biologique : Le dosage de l'aniline (avec hydrolyse acide) dans les urines en fin d'exposition ou fin de poste est à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés. Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles et issue de la population générale sont disponibles [14].

Fertilité/femmes enceintes et/ou allaitantes : Il est conseillé de ne pas commencer une grossesse dans les trois mois suivant une exposition accidentelle, maternelle ou paternelle. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits. L'exposition à cette substance doit être évitée pendant toute la grossesse et l'allaitement du fait de sa génotoxicité sur les cellules germinales. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Conduites à tenir en cas d'urgence

En cas de projection oculaire, appeler immédiatement un SAMU. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées ; En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste, et le cas échéant signaler le port de lentilles.

En cas de contact cutané, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.

En cas d'inhalation massive de vapeurs ou d'aérosols, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).

En cas d'ingestion, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements.

Bibliographie

- 1 | Aniline. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 2 | Aniline. In : Dossier enregistrement REACH, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 3 | Aniline. In : HSDB. US NLM, 2022 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 4 | Aniline. International Program on Chemical Safety. Fiche IPCS, ICSC n° 0011 ; 2001 (<https://www.cdc.gov/niosh/ipcs/ipccard.html>).
- 5 | Aniline. In : Base de données « Réactions chimiques dangereuses ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/rcdAG.html>).
- 6 | Courtois B *et al.* - Les valeurs limites d'exposition professionnelle. Brochure ED 6443. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 7 | Aniline. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?refNRS=outil65>).
- 8 | Aniline M-203. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 9 | Aromatic amines in air and on surfaces. M-203. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 10 | Aniline, o-toluidine and nitrobenzene. Method 2017. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4 ed. NIOSH, 1998 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 11 | Aniline. Method PV2019. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1994 (www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html).
- 12 | Aniline. European Union Risk Assessment Report. Vol. 50. European Chemical Bureau ; 2004 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 13 | Aniline. In : CIRC 2021 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 14 | Aniline. In : BIOTOX. INRS, 2021 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 15 | Modick H, Weiss T, Dierkes G, Koslitz S *et al.* - Human metabolism and excretion kinetics of aniline after a single oral dose. *Arch Toxicol.* 2016 ; 90(6) : 1325-1333.
- 16 | Paluhn J - Subacute inhalation toxicity of aniline in rats : analysis of time-dependence and concentration-dependence of haematotoxic and splenic effects. *Toxicol Sci.* 2004 ; 81 (1) : 198-215.
- 17 | Grant MC - Aniline. In : Toxicology of the eyes. 3thed. Springfield, Illinois : Charles C. Thomas (ed) ; 1986 : 107, 3 p.
- 18 | IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon : Centre international de recherche sur le cancer ; 1982 ; vol. 27 : 39-61.
- 19 | *Ibid* - 1987, supplément 7 : 99-100.
- 20 | Case RAM, Pearson JT - Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. *Brit. J. Ind. Med.* 1954 ; 11 : 75-104 et 213-216.
- 21 | Ott MG, Langer RR - A mortality survey of men engaged in the manufacture of organic dyes. *J. Occup. Med.* 1983 ; 25 : 763-768.
- 22 | Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Hamperin W - Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst.* 1991 ; 3 ; 83 (7) : 501-506.
- 23 | Ward EM, Sabbioni G, Debord DG *et al.* - Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 1996 ; 15 ; 88 : 1046-1052.
- 24 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 25 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 26 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 27 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 28 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 29 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 30 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 31 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 32 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 33 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).

- 35 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 36 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 37 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 38 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 39 | Aniline. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 40 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 41 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 42 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 43 | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- ¹ <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>

Historique des révisions

1 ^e édition	1965
2 ^e édition (mise à jour complète)	1982
3 ^e édition (mise à jour partielle)	1997
4 ^e édition (mise à jour complète)	2008
5 ^e édition (mise à jour partielle)	2010
6 ^e Edition (mise à jour partielle) ■ Seul le chapitre toxicologie humaine n'a pas été mis à jour.	Février 2022