

OXYDES D'AZOTE NO_x

Dernière mise à jour : 29/09/2011

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - J. BUREAU - F. DEL GRATTA - J.P. LEFEVRE - A. LEVILAIN

Historique des révisions et addendums

Version	objet	commentaires	Date
1	Rédaction		2005
2	Insertion Résumé et addendum 1		2011

DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

OXYDES D'AZOTE NO_x

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	5
1. GÉNÉRALITÉS	9
1.1 Identification/caractérisation	9
1.2 Principes de production	10
1.3 Utilisations	10
1.4 Principales sources d'exposition	10
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	11
2.1 Paramètres physico-chimiques	11
2.2 Comportement	14
2.2.1 Dans l'eau	14
2.2.2 Dans les sols	14
2.2.3 Dans l'air	14
2.3 Persistance	14
2.3.1 Dégradation abiotique	14
2.3.2 Biodégradation	14
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	14
2.4.1 Organismes aquatiques	14
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	14
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	15
3.1 Devenir dans l'organisme	15
3.2 Toxicologie aiguë	16
3.3 Toxicologie chronique	24
3.3.1 Effets systémiques	24
3.3.2 Effets cancérigènes	31

OXYDES D'AZOTE NO_x

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	32
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	33
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	34
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	34
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	35
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	35
4.1.1 Organismes aquatiques	35
4.1.2 Organismes terrestres	35
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	35
4.2.1 Organismes aquatiques	35
4.2.2 Organismes terrestres	35
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	35
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	35
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	36
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	36
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	36
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	36
5.4.2 Qualité de l'air	37
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	39
Propositions de l'INERIS	39
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	39
6.1 Principes généraux	39
6.1.1 Analyse en continu	39
6.1.2 Analyse en différé	40
6.2 Principales méthodes	41
6.2.1 Présentation des méthodes	41
6.2.2 Autres méthodes	43
7. BIBLIOGRAPHIE	44
8. ADDENDUM	57

OXYDES D'AZOTE NO_x

ADDENDUM 1 (2011 / VTR)	57
1. Introduction	57
2. Nouvelle version du paragraphe 3.4	57
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	57
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA	57
3.4.2. Valeur toxicologique de référence élaborée par d'autres institutions de référence	58
3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets sans seuil par l'INERIS	58

OXYDES D'AZOTE NO_x

RÉSUMÉ

► Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Les oxydes d'azotes (NO_x) sont sous forme de gaz liquéfié à 20 °C, ils comprennent le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO₂) et le tétraoxyde d'azote (N₂O₄). La proportion de ces molécules varie avec la température. Le NO est utilisé dans la fabrication de l'acide nitrique, du propylène et de l'éther de méthyle, et comme médicament. Les peroxydes d'azote sont utilisés comme agents de nitration, d'oxydation et comme comburant. La principale source d'exposition est anthropique lors d'émissions de véhicules diesel, combustibles fossiles... mais les NO_x se forment aussi naturellement lors des orages ou des éruptions volcaniques.

Classification :

- directive 67/548/CEE : le NO₂ et N₂O₄ sont classés O; R8 ; T+; R26 C; R34
- règlement C(E) n° 1272/2008 : le NO₂ et N₂O₄ sont classés Press Gas - Acute tox. 2 - H330 ; skin Corr. 1B - H314.

► Données toxicologiques

Le NO est naturellement présent dans l'organisme : c'est un important médiateur physiologique, notamment pour la vasodilatation des vaisseaux sanguins.

▪ Toxicocinétique

Chez l'homme, la principale voie d'exposition au NO et au NO₂ est l'inhalation. La faible solubilité du NO peut expliquer l'action locale pulmonaire avant passage systémique. Le NO réagit avec le fer de l'hémoglobine pour donner la méthémoglobine, il réagit également avec des groupements SH des cystéines, inhibe certaines enzymes (aconitase du cycle de Krebs, ADN polymérase, ribonucléotide transférase, les complexes de la chaîne respiratoire...) et induit des cassures de brins par désamination de l'ADN. Le NO est rapidement oxydé en NO₂. Le NO₂ pénètre profondément dans le tractus respiratoire, du fait de sa faible hydrosolubilité. Le taux d'absorption est de 81 à 90 %. Le NO₂ entraîne une lipopéroxydation des membranes des cellules alvéolaires. Après absorption, il est transformé en acide nitrique (HNO₃) puis ions nitrites (NO₂⁻) dans la circulation sanguine et provoque la formation de méthémoglobine.

La majeure partie des ions nitrites est excrétée dans l'urine par les reins.

Chez le rat, la diminution progressive de l'absorption de NO serait due à une diminution de la ventilation dose dépendante. Chez le chien et le lapin, le NO₂ inhalé est éliminé en grande partie au niveau du nasopharynx.

OXYDES D'AZOTE NO_x

▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, l'intoxication aiguë au NO₂ et NO évolue de manière chronologique en une irritation des muqueuses oculaires et respiratoires qui régresse rapidement dès la fin de l'exposition, une rémission plus ou moins asymptomatique (6-24 h) et le développement d'un œdème pulmonaire associé à une détresse respiratoire, parfois déclenché par un effort léger.

Le NO induit des altérations de la résistance des voies aériennes et une hyperréactivité bronchique à la métacholine. L'intoxication au NO affecte également le système cardiovasculaire, notamment chez les populations les plus sensibles

Le NO₂ entraîne une réaction inflammatoire au niveau des voies aériennes ; les asthmatiques constituent le groupe de la population le plus sensible.

Chez l'animal, la CL₅₀ du monoxyde d'azote est de 320 ppm (394 mg.m⁻³) (8 heures) chez la souris et de 315 ppm (394 µg.m⁻³) (15 minutes) chez le lapin. Les CL₅₀ sont comprises entre 67 et 1 880 ppm (128 et 3 591 mg.m⁻³) pour des durées d'exposition de 5 à 240 minutes. Il n'existe pas de différence de sensibilité importante entre les espèces.

▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Chez l'homme, le NO a une action toxique au niveau des plaquettes, et induit la formation de nitrosylhémoglobine et de méthémoglobine. Il a également des effets respiratoires.

Les enfants exposés au NO₂ dans l'air intérieur ont des symptômes respiratoires plus marqués et des prédispositions à des maladies respiratoires chroniques d'apparitions plus tardives, sans pour autant qu'il y ait une augmentation de leur fréquence. Les études chez les adultes n'ont pas montré d'augmentation de la fréquence des symptômes respiratoires.

Les enfants exposés au NO₂ dans l'air extérieur montrent un allongement de la durée des symptômes respiratoires. Pour les adultes, la corrélation entre exposition et pathologies respiratoires chroniques n'est pas claire.

Chez l'animal, les effets d'une exposition au NO et NO₂ sont des altérations du système immunitaire, du foie et des poumons (diminution de la mécanique ventilatoire, effets sur la morphologie des poumons).

- Effets cancérogènes

Le NO et NO₂ n'ont pas été classés cancérogènes par l'UE, l'US EPA et l'IARC ; le NO n'a pas été étudié par l'UE.

Différentes études ont montré des résultats positifs quant à la génotoxicité du NO₂, néanmoins il n'a pas été classé par l'UE. Le NO n'a pas été étudié.

- Effets sur la reproduction et le développement

Le NO n'a pas été étudié par l'UE, et le NO₂ n'est pas classé reprotoxique.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Chez l'animal, le NO₂ induit des effets neuro-comportementaux, des signes d'embryotoxicité. En revanche, aucun effet tératogène ou sur la spermatogenèse n'est rapporté.

▪ Choix de VTR

Aucune VTR n'est disponible.

► Devenir environnemental et données écotoxicologiques

▪ Devenir environnemental

- Persistance

La demi-vie du dioxyde d'azote dans l'air est estimée à 35 h. La substance n'est pas concernée par la biodégradation.

- Comportement

Dans l'eau et les sols humides, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique. Dans l'atmosphère, à température ambiante, le monoxyde d'azote est instable et réagit avec l'oxygène pour former du NO₂ celui-ci réagit avec les radicaux hydroxyles et subit des réactions photochimiques conduisant à la formation d'ozone.

- Bioaccumulation

Aucune mesure expérimentale permettant de déterminer les facteurs de bioconcentration ou de bioaccumulation des oxydes d'azote n'a pu être trouvée dans la littérature. Lorsque les oxydes d'azote pénètrent dans les tissus des végétaux, ils sont rapidement métabolisés et ne s'accumulent pas.

▪ Ecotoxicité pour les organismes aquatiques

○ de la colonne d'eau

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aiguë sur organisme aquatique n'a pu être relevé dans la littérature.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité chronique sur organisme aquatique n'a pu être relevé dans la littérature.

○ benthiques

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aiguë sur organisme benthique n'a pu être relevé dans la littérature.

OXYDES D'AZOTE NO_x

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité chronique sur organisme benthique n'a pu être relevé dans la littérature.

- **Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris faune terrestre**

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aiguë sur organisme terrestre n'a pu être relevé dans la littérature.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité chronique sur organisme terrestre n'a pu être relevé dans la littérature.

- **PNEC**

En raison de l'absence de résultat d'essai d'écotoxicité, il n'est pas possible de calculer des concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).

OXYDES D'AZOTE NO_x

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
Monoxyde d'azote NO	10102-43-9	233-271-0	oxyde azotique oxyde nitrique nitric oxide nitrogen monoxide nitrogen oxide	gaz
Dioxyde d'azote NO ₂	10102-44-0	233-272-6	nitrogen dioxide peroxyde d'azote	
Tétraoxyde de diazote N ₂ O ₄	10544-72-6	234-126-4	dinitrogen tetroxide nitrogen tetroxide	

(*) dans les conditions ambiantes habituelles.

Le dioxyde d'azote n'est pas une espèce moléculaire pure. A des températures inférieures à - 11 °C, il est constitué uniquement de N₂O₄. Au fur et à mesure que la température augmente, la proportion des deux constituants N₂O₄ et NO₂ évolue :

- à 27 °C, 80 % de N₂O₄ et 20 % de NO₂ ;
- à 64 °C, 50 % de N₂O₄ et 50 % de NO₂ ;
- à 100 °C, 10 % de N₂O₄ et 90 % de NO₂ ;
- à 158 °C, 100 % de NO₂.

OXYDES D'AZOTE NO_x

1.2 Principes de production

Le **monoxyde d'azote** est formé lors d'une combustion se produisant à température suffisamment élevée pour entraîner une réaction entre l'azote et l'oxygène de l'air.

Il est préparé industriellement en faisant passer de l'air à travers un arc électrique ou par oxydation d'ammoniac à une température supérieure à 500 °C.

Le **peroxyde d'azote** est obtenu par oxydation de monoxyde d'azote, par combustion catalytique d'ammoniac ou par oxydation de chlorure de nitrosyle.

1.3 Utilisations

Le **monoxyde d'azote** est utilisé dans la fabrication d'acide nitrique, pour le blanchiment de la rayonne, comme stabilisant pour le propylène et l'éther de méthyle et comme médicament à usage humain.

Le **peroxyde d'azote** (dioxyde/tétraoxyde) est utilisé comme agent de nitration, d'oxydation et comme agent comburant, notamment dans les combustibles pour fusées.

1.4 Principales sources d'exposition

Les NO_x peuvent se former par combinaison de l'oxygène et de l'azote de l'air lors de phénomènes naturels (orages, éruptions volcaniques). Ils peuvent également se former lors d'incendies de forêt ou de matières azotées.

La principale source est anthropique : combustion des combustibles fossiles (charbon, fioul, gaz naturel).

Les échappements d'automobiles, plus particulièrement les véhicules diesel, représentent une fraction importante de la pollution atmosphérique par les NO_x.

La fermentation de grains humides stockés en sillot est également source d'exposition aux NO_x.

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	Non disponible
Eau	Non disponible
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

OXYDES D'AZOTE NO_x

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	NO :		
	1 ppm = 1,25 mg/m ³		
	1 mg/m ³ = 0,80 ppm		
	NO ₂ :		
	1 ppm = 1,91 mg/m ³		
	1 mg/m ³ = 0,52 ppm		
N ₂ O ₄ :			
	1 ppm = 3,82 mg/m ³		
	1 mg/m ³ = 0,26 ppm		
Seuil olfactif (ppm)	NO :		
	0,3		INRS (1996)
NO ₂ /N ₂ O ₄ :			
	0,2		INRS (1996)
Masse molaire (g/mol)	NO :		
	30,01		INRS (1996), Merck (1996), Prager (1995)
	NO ₂ :		
46,01		Guide de la chimie (2004), OMS IPCS (1997), Prager (1995)	
N ₂ O ₄ :			
92,02		HSDB (2002), OMS IPCS (1997)	

OXYDES D'AZOTE NO_x

Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	NO :	-151,8	INRS (1996), OMS IPCS (1997)
	NO ₂ /N ₂ O ₄ :	21,15	HSDB (2002), INRS (1996), OMS IPCS (1997), Prager (1995)
Pression de vapeur (Pa)	NO :	3,47.10 ⁶ à 20 °C	Prager (1995),
	NO ₂ /N ₂ O ₄ :	9,6.10 ⁴ à 20 °C	INRS (1996)
Densité	NO :		
	Liquide :	non concerné	
	Vapeur :	1,036 ₍₁₎	
	NO ₂ /N ₂ O ₄ :		
Densité	Liquide :	d ₄ ²⁰ : 1,448	INRS (1996), Prager (1995)
	Vapeur :		
	NO ₂ :	1,587 ₍₁₎	
	N ₂ O ₄ :	3,175 ₍₁₎	
Tension superficielle (N/m)	NO :	non concerné	
	NO ₂ /N ₂ O ₄ :	non disponible	

OXYDES D'AZOTE NO_x

Viscosité dynamique (Pa.s)	NO : non concerné NO ₂ /N ₂ O ₄ : non disponible		
Solubilité (mg/L) dans l'eau	NO : 57 à 20 °C NO ₂ /N ₂ O ₄ : (2)		HSDB (2003), Merck (1996)
Log Kow	Non pertinent		
Koc (L/kg)	Non pertinent		
Coefficient de partage sol-eau: Kd (L/kg)	Non pertinent		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	Non pertinent		
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	Non pertinent		
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s)	Non pertinent		
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)	Non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	Non pertinent		

Choix des valeurs :

(1) Densité exprimée par rapport à l'air, valeur calculée.

(2) Réagit avec l'eau en formant de l'acide nitrique (HNO₃).

OXYDES D'AZOTE NO_x

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Dans l'eau, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique (HSDB, 1998).

2.2.2 Dans les sols

Dans les sols humides, le dioxyde d'azote réagit pour donner de l'acide nitrique (HSDB, 1998).

2.2.3 Dans l'air

A température ambiante, le monoxyde d'azote est instable, et réagit avec l'oxygène pour former du dioxyde d'azote (INRS, 1996).

Le dioxyde d'azote est présent en phase gazeuse dans l'atmosphère. Il réagit avec les radicaux hydroxyles, et subit des réactions photochimiques conduisant à la formation d'ozone (HSDB, 1998).

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

La demi-vie du dioxyde d'azote dans l'air est estimée à 35 h pour la réaction avec les radicaux hydroxyles (HSDB, 1998).

2.3.2 Biodégradation

Sans objet.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Aucune mesure expérimentale permettant de déterminer les facteurs de bioconcentration ou de bioaccumulation des oxydes d'azote dans les organismes aquatiques n'a pu être trouvée dans la littérature.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucune mesure expérimentale permettant de déterminer les facteurs de bioconcentration ou de bioaccumulation des oxydes d'azote dans les organismes aquatiques n'a pu être trouvée dans la littérature. Lorsque les oxydes d'azote pénètrent dans les tissus des végétaux, ils sont rapidement métabolisés et ne s'accumulent pas. L'absorption par les feuilles des végétaux est probablement dominante pour le monoxyde et le dioxyde d'azote (OMS IPCS, 1997).

OXYDES D'AZOTE NO_x

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (INERIS, 2004a,b ; INRS, 1996 ; Lauwerys, 1999 ; OMS, 2000a, 2000b ; OMS IPCS, 1997 ; US EPA, 1993). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

La principale voie d'exposition au monoxyde et dioxyde d'azote est l'inhalation.

Le monoxyde d'azote est rapidement oxydé en dioxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote

Chez l'homme, 85 à 92 % du monoxyde d'azote est absorbé lors d'expositions à des concentrations comprises entre 400 et 6 100 µg/m³ (0,33 et 5,0 ppm) (Wagner, 1970 ; Yoshida et Kasama, 1987). Lors de la pratique d'un exercice physique cette absorption serait de 91 à 93 % (Wagner, 1970).

La faible solubilité du monoxyde d'azote serait à l'origine d'un mode d'action essentiellement pulmonaire (Yoshida et Kasama, 1987).

Il existe une production endogène de monoxyde d'azote (à partir de L-arginine) notamment au niveau des cellules du tissu nerveux, des vaisseaux sanguins ou du système immunitaire, où il joue un rôle de second messager (OMS IPCS, 1997).

Le monoxyde d'azote présente une affinité pour le fer lié à l'hémoglobine deux fois supérieure à celle du monoxyde de carbone. Cette affinité permet la formation de méthémoglobine et stimule la guanylate cyclase. Dans certains cas, il a été observé une modification permanente de l'hémoglobine (Moriguchi *et al.*, 1992).

Par ailleurs, le monoxyde d'azote réagit avec le fer associé aux groupements SH des enzymes (Hibbs *et al.*, 1988 ; Weinberg, 1992). Le monoxyde d'azote inhibe l'aconitase, une enzyme du cycle de Krebs, et les complexes 1 et 2 de la chaîne respiratoire (Hibbs *et al.*, 1988 ; Persson *et al.*, 1990 ; Stadler *et al.*, 1991).

Le monoxyde d'azote peut également désaminer l'ADN et induire des cassures de brins, inhiber l'ADN polymérase et la ribonucléotide réductase (Wink *et al.*, 1991 ; Lepoivre *et al.*, 1991 ; Kwon *et al.*, 1991 ; Nguya *et al.*, 1992).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Le dioxyde d'azote

Chez l'homme en bonne santé, exposé à des mélanges de monoxyde et de dioxyde d'azote contenant 545 à 13 500 µg/m³ (0,29 à 7,2 ppm) de dioxyde d'azote pour une courte durée (non précisée), le taux d'absorption est de 81 à 90 % lors d'une respiration normale et peut atteindre 91-92 % au cours d'un exercice physique (Wagner, 1970 ; Bauer, *et al.*, 1986).

La faible hydrosolubilité du dioxyde d'azote lui permet de pénétrer profondément dans le tractus respiratoire. Toutefois, la cinétique d'absorption de ce toxique apparaît déterminée beaucoup plus par sa réactivité chimique que par sa solubilité. De plus, l'absorption du dioxyde d'azote au niveau pulmonaire est saturable et très dépendante de la température, suggérant que les réactions avec les constituants de la surface pulmonaire représentent un important, voire unique mécanisme de l'absorption. A des concentrations inférieures à 10 ppm (19 100 µg/m³), cette absorption suit une cinétique de premier ordre. Le dioxyde d'azote est un oxydant qui induit une lipoperoxydation des membranes des cellules alvéolaires (Lauwerys, 1999 ; Sagai et Ichinose, 1987). Des concentrations de 2 à 17 ppm (3 760 à 32 470 µg/m³) s'avèrent être sub-létales pour les cellules alvéolaires de type I et les cellules épithéliales ciliées. Après absorption, le dioxyde d'azote est transformé en acide nitrique puis en ions nitrites dans la circulation sanguine et induit la formation de méthémoglobine selon une relation dose-dépendante linéaire (Troncy *et al.*, 1997).

Études chez l'animal

Le monoxyde d'azote

Chez le rat, les pourcentages d'absorption du monoxyde d'azote sont 90, 60 ou 20 % respectivement pour des expositions à des concentrations de 169 300 µg/m³ (138 ppm), 331 300 µg/m³ (270 ppm) et 1 079 800 µg/m³ (880 ppm) (Yoshida *et al.*, 1980). La diminution progressive de l'absorption serait attribuée à une diminution de la ventilation dose dépendante.

Le dioxyde d'azote

Une part importante de la quantité de dioxyde d'azote inhalé est éliminée au niveau du nasopharynx (environ 40 à 50 % chez le chien et le lapin) (Yokoyama, 1968). Lors de la pratique d'exercice physique, la respiration est plus orale et la pénétration au niveau des voies aériennes inférieures est augmentée (US EPA, 1993 ; Berglund, 1993 ; Advisory group on the medical aspects of air pollution episodes, 1993 ; Verein Deutscher Ingenieure, 1985 ; Wagner, 1985).

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Le monoxyde et le dioxyde d'azote sont des irritants des muqueuses respiratoires.

OXYDES D'AZOTE NO_x

L'intoxication suraiguë au monoxyde d'azote est le plus souvent fatale par développement d'un œdème pulmonaire lié à une augmentation de la perméabilité vasculaire due au stress oxydatif (Troncy *et al.*, 1997).

L'intoxication aiguë au monoxyde ou au dioxyde d'azote évolue généralement en trois phases (Lauwerys, 1999 ; INERIS, 2004a,b):

- une irritation plus ou moins intense des muqueuses oculaires et respiratoires avec larmolement, toux, dyspnée et nausées possibles. Cette phase d'irritation régresse rapidement dès la fin de l'exposition et peut passer inaperçue ;
- une période de rémission plus ou moins asymptomatique de 6 à 24 heures ;
- le développement d'un œdème pulmonaire associé à une détresse respiratoire, de la toux, une dyspnée et de la fièvre et pouvant être déclenché par un effort très léger tel que la marche.

S'il n'est pas fatal, l'épisode aigu peut évoluer vers la guérison totale ou être suivi par l'apparition d'une bronchiolite oblitérante entraînant des séquelles fonctionnelles importantes (liées à la fibrose ou l'emphysème).

Le monoxyde d'azote

Plusieurs intoxications accidentelles ou professionnelles correspondant à des expositions aiguës au monoxyde d'azote sont rapportées dans la littérature mais les niveaux d'exposition sont souvent difficiles à estimer (Clutton-Brock, 1967 ; Robertson *et al.*, 1984 ; Benzing *et al.*, 1997).

En revanche, plusieurs études ont été réalisées en milieu contrôlé et produisent des informations plus précises. Ainsi, pour des expositions à des concentrations élevées (15 à 40 ppm (18,75 à 50 mg/m³)) pour une courte période (15 minutes) ou à des concentrations faibles (1 ppm (1,25 mg/m³)) pour des expositions un peu plus longues (2 heures) on observe des **altérations de la mécanique ventilatoire** se traduisant par une modification de la résistance des voies aériennes.

L'impact du monoxyde d'azote sur les fonctions respiratoires de 191 volontaires sains âgés de 20 à 50 ans, fumeurs ou non, a été évalué. Des expositions de 15 minutes ont été réalisées à des concentrations de 15 à 40 ppm (18,75 à 50 mg/m³) (Von Nieding *et al.*, 1973). Seule une augmentation de la résistance des voies aériennes a été enregistrée pour des concentrations supérieures à 20 ppm (25 mg/m³) à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs. Cette augmentation est réversible en fin d'exposition.

Huit individus sains ont été exposés pendant 2 heures à 1 ppm (1,25 mg/m³) de monoxyde d'azote. Cette exposition a été associée à des phases d'exercice léger de façon intermittente (Kagawa, 1982). Dans ces conditions, 50 % des volontaires ont présenté une réduction significative de la conductance des voies respiratoires. Aucun signe clinique n'a été observé.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Pour des expositions à des concentrations élevées (80 ppm (100 mg/m³)) pour des temps courts (4 à 10 minutes) une **hyperréactivité bronchique à la métacholine** est rapportée chez les individus sensibles.

Quatre groupes de volontaires ont été exposés pendant 10 minutes à 80 ppm (100 mg/m³) de monoxyde d'azote (Hogman *et al.*, 1993). Les quatre catégories étudiées ont été des adultes sains, des adultes présentant une hyperréactivité bronchique induite par de la métacholine, des asthmatiques et des patients avec une broncho-pneumopathie obstructive chronique. Au cours de l'exposition, aucun des volontaires n'a ressenti de gêne olfactive ou tout autre inconfort. Aucune bronchoconstriction n'a été observée. L'inhalation de monoxyde d'azote a induit une bronchodilatation chez les individus présentant une hyperréactivité bronchique et une augmentation de la conductance des voies aériennes chez les asthmatiques.

Sept volontaires sains ont été exposés à 80 ppm (100 mg/m³) de monoxyde d'azote pendant 4 minutes, une semaine après avoir été sensibilisés à la métacholine (Sanna *et al.*, 1994). Ce protocole a permis d'évaluer l'effet du monoxyde d'azote au niveau de la résistance pulmonaire chez des individus présentant des bronchospasmes ou une bronchoconstriction. L'exposition à 80 ppm (100 mg/m³) de monoxyde d'azote a provoqué chez les volontaires une bronchodilatation rapide.

Enfin, **les altérations du système cardiovasculaire** ont également été étudiées. Les effets observés restent mineurs pour des expositions courtes (5 à 10 minutes) à des concentrations élevées (20 à 40 ppm (25 à 50 mg/m³)).

Une exposition à 40 ppm (50 mg/m³) de monoxyde d'azote pendant 5 minutes a été effectuée chez des volontaires sains ou présentant soit une hypertension pulmonaire, soit des troubles cardiaques (Pepke-Zaba *et al.*, 1991). Aucun signe clinique n'a été enregistré chez les individus, quel que soit leur état de santé. La résistance vasculaire pulmonaire s'est révélée significativement réduite chez les patients avec une hypertension pulmonaire ou des troubles cardiaques. Toutefois, la résistance vasculaire systémique n'a pas été modifiée par l'exposition, quelle que soit la catégorie de volontaires.

L'impact du monoxyde d'azote sur la fonction cardiaque gauche a été évalué chez 11 sujets sains âgés de 50 à 60 ans (Hayward *et al.*, 1997). Des expositions de 10 minutes ont été effectuées à la concentration de 20 ppm (25 mg/m³) de monoxyde d'azote. A cette concentration, aucune altération des fonctions cardiaques gauches n'a été mise en évidence chez des individus sains.

La concentration de monoxyde d'azote de 6 000 µg/m³ (5 ppm) inhalées pendant 10 minutes peuvent induire une vasodilatation de la circulation pulmonaire sans altération de la circulation générale (Adnot *et al.*, 1993).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Le dioxyde d'azote

Plusieurs cas d'expositions aiguës lors d'expositions accidentelles et/ou professionnelles sont décrits dans la littérature (Grayson, 1956 ; Lowry et Schuman, 1956 ; Zwemer *et al.*, 1992 ; Milne, 1969 ; Norwood *et al.*, 1966 ; Tse et Bockman, 1970 ; Jones *et al.*, 1973 ; Douglas *et al.*, 1989 ; Bauer *et al.*, 1998). Bien souvent les données sont incomplètes, compte tenu des circonstances de survenue de l'exposition ; leur analyse est présentée dans un document de l'INERIS (2004a).

Les études réalisées en milieu contrôlé apportent des données plus précises notamment en ce qui concerne les conditions exactes de l'exposition (durée, concentrations, co-expositions).

Chez le volontaire sain

Les effets du dioxyde d'azote pour des expositions à des concentrations supérieures à 1 880 µg/m³ (1,0 ppm) ont été examinés au cours de nombreuses études. Les premiers travaux ont mis en évidence une augmentation de la résistance bronchique pour des concentrations supérieures à 2 820 µg/m³ (1,5 ppm) chez les volontaires sains (Abe, 1967 ; Von Nieding *et al.*, 1970, 1973, 1979 ; Von Nieding et Wagner, 1977). Bien que Beil et Ulmer (1976) aient montré une faible mais statistiquement significative augmentation de la résistance pulmonaire totale (R_T) après 2 heures d'exposition à des concentrations supérieures à 4 700 µg/m³ (supérieure ou égale à 2,5 ppm) de dioxyde d'azote, la réponse n'est augmentée de manière appréciable que lors d'une élévation de la concentration en dioxyde d'azote de 9 400 à 14 100 µg/m³ (5,0 à 7,5 ppm). Ainsi, la réactivité à l'acétylcholine est augmentée lors d'une exposition à 14 100 µg/m³ (7,5 ppm) pendant 2 heures ou à 9 400 µg/m³ (5 ppm) pendant 14 heures, mais pas après 2 heures à des concentrations supérieures ou égales à 9 400 µg/m³ (5 ppm).

En revanche, certains auteurs ne retrouvent aucun effet lors d'expositions à des concentrations élevées de dioxyde d'azote. Ainsi, une exposition de 75 minutes à la concentration de 7 520 µg/m³ (4,0 ppm) de dioxyde d'azote chez des sujets pratiquant un exercice physique n'induit pas de modification de la résistance bronchique (Linn *et al.*, 1985b). Aucune altération de la mécanique ventilatoire n'est observée chez 18 volontaires sains non fumeurs exposés à la concentration de 2 ppm (3 760 µg/m³) de dioxyde d'azote ou de l'air pendant 60 minutes à une semaine d'intervalle (Mohsenin, 1988). Cependant, une augmentation statistiquement significative (20 %) de la réactivité bronchique a été observée. Goings *et al.* (1989) n'observent pas d'effet sur la mécanique ventilatoire ou de résistance bronchique à la métacholine lors d'une exposition à des concentrations de 1 880, 3 760 ou 5 640 µg/m³ (1, 2 ou 3 ppm) 2 h/j, 3 jours consécutifs.

Des volontaires sains non fumeurs, sans antécédents de pathologie respiratoire ont été exposés deux fois au dioxyde d'azote pendant 3 heures à 2 semaines d'intervalle (Frampton *et al.*, 1991).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Un premier groupe a été exposé à une concentration constante de 1 128 µg/m³ (0,60 ppm), le second à un niveau de base de 94 µg/m³ (0,05 ppm) avec des pics de 15 minutes à 3 760 µg/m³ (2 ppm) et le troisième groupe à une concentration constante de 2 820 µg/m³ (1,5 ppm). Des périodes de 10 minutes d'exercice ont été pratiquées toutes les 30 minutes au cours de l'exposition. Aucune modification de la mécanique ventilatoire n'est observée. Aucune modification de la réactivité bronchique n'est enregistrée pour les expositions continue à 1 128 µg/m³ (0,6 ppm) ou avec des pics de 3 760 µg/m³ (2 ppm). Par contre, l'exposition à 2 820 µg/m³ (1,5 ppm) de dioxyde d'azote induit une augmentation de la réactivité des voies aériennes.

Pour des concentrations inférieures à 1 880 µg/m³ (1,0 ppm) de dioxyde d'azote aucun effet n'est généralement rapporté sur la fonction pulmonaire et la réactivité bronchique chez l'individu en bonne santé (Beil et Ulmer, 1976 ; Folinsbee *et al.*, 1978 ; Hackney *et al.*, 1978 ; Kerr *et al.*, 1979 ; Sackner *et al.*, 1980 ; Toyama *et al.*, 1981 ; Kulle, 1982 ; Hazucha *et al.*, 1982, 1983 ; Stacy *et al.*, 1983 ; Kagawa, 1986 ; Adams *et al.*, 1987 ; Drechsler-Parks *et al.*, 1987 ; Drechsler-Parks, 1987 ; Boushey *et al.*, 1988 ; Morrow et Utell, 1989 ; Frampton *et al.*, 1989, 1991 ; Kim *et al.*, 1991).

Chez les asthmatiques

Avol *et al.*, (1988) ont étudié un groupe de sujets présentant un asthme modéré à sévère, exposés à des concentrations de 564 à 1 128 µg/m³ (0,3 et 0,6 ppm) de dioxyde d'azote pendant 2 heures et pratiquant un exercice physique modéré. Aucun changement du volume maximum expiré en une seconde (VEMS) et de la résistance bronchique (Raw) n'est observé. Les résultats des épreuves de bronchoconstriction au froid révèlent une réponse légère lors d'une exposition à 564 µg/m³ (0,3 ppm) mais pas à 1 128 µg/m³ (0,6 ppm). Dans une autre étude, toujours pour une exposition à 564 µg/m³ (0,3 ppm) on observe une diminution du VEMS, de la capacité vitale et du débit expiratoire de pointe mais pas de la réponse aux épreuves de bronchoconstriction au froid (Avol *et al.*, 1989).

Roger *et al.*, (1990) ont étudié les effets du dioxyde d'azote sur des sujets présentant un asthme modéré. Dans une première expérimentation, 12 sujets ont été exposés à 564 µg/m³ (0,3 ppm) pendant 110 minutes, comprenant 3 périodes de 10 minutes d'exercice. A l'issue de la première période d'exercice, une diminution du VEMS est observée et perdure jusqu'à la fin de la période d'exposition. Dans l'expérimentation suivante, portant sur 21 sujets dont 6 issus de la première expérimentation, les volontaires ont été exposés à des concentrations de 282, 564 et 1 128 µg/m³ (0,15, 0,30 et 0,60 ppm) de dioxyde d'azote pendant 75 minutes, comprenant 3 périodes de 10 minutes d'exercice. Aucune modification de la fonction pulmonaire ou de la réactivité bronchique à la métacholine, dans les 2 heures suivant la fin de l'exposition, n'est rapportée.

Des sujets asthmatiques ont été exposés à des concentrations de 230, 460 et 910 µg/m³ (0,12, 0,24 et 0,48 ppm) de dioxyde d'azote pendant 20 minutes (Bylin *et al.*, 1985). Pour l'ensemble des concentrations étudiées, une modification de la résistance bronchique est observée, mais pas de modification du volume courant et du débit expiratoire.

OXYDES D'AZOTE NO_x

A la plus forte concentration, une augmentation de la réactivité bronchique à l'histamine est observée. Chez les sujets, atteints d'un asthme modéré, exposés pendant 30 minutes à des concentrations de 260, 510 et 1 000 µg/m³ (0,14, 0,27 et 0,53 ppm) il n'y a pas de modification statistiquement significative de la résistance des voies aériennes mais une tendance à la diminution tout au long de l'exposition pour l'ensemble des concentrations étudiées (Bylin *et al.*, 1988). Il y a une augmentation statistiquement significative de la réactivité bronchique à l'histamine uniquement après 30 minutes d'exposition à 510 µg/m³ (0,27 ppm).

Linn *et al.*, (1985b) ainsi que Linn et Hackney (1984) ont exposé des sujets présentant un asthme modéré à une concentration de 7 520 µg/m³ (4,0 ppm) de dioxyde d'azote pendant 75 minutes, avec 2 périodes de 15 minutes d'exercice physique. Aucune modification de la fonction respiratoire n'est observée, seule la résistance bronchique tend à diminuer légèrement.

De nombreuses autres études ont été réalisées et Folinsbee (1992) propose une méta-analyse de vingt d'entre elles afin d'évaluer les modifications de la réactivité bronchique lors d'une exposition au dioxyde d'azote. Sur l'ensemble des 355 individus considérés, 59 % des asthmatiques présentent une augmentation de la réactivité bronchique lors de l'exposition au dioxyde d'azote. Même si ces effets sont observés pour des expositions à des concentrations de 380 µg/m³ (0,2 ppm) voire même pour des concentrations inférieures, aucune relation dose-effet n'est rapportée entre 350 et 1 150 µg/m³ (0,2 et 0,6 ppm).

La synthèse bibliographique menée par le California Air Resources Board (1992) montre l'absence d'effet chez les asthmatiques pour des expositions à des niveaux proches de celui de l'air ambiant : 0,25 ppm pendant 1 heure.

Sujets atteints d'une maladie respiratoire obstructive chronique

Von Nieding *et al.*, (1980) ont montré que la réponse des sujets atteints d'une maladie respiratoire obstructive chronique est similaire à celle des individus en bonne santé pour des expositions au dioxyde d'azote à des concentrations de 9 400 à 15 040 µg/m³ (5 à 8 ppm) pendant au moins 5 minutes. Une augmentation de la résistance bronchique est rapportée pour des expositions supérieures ou égales à 3 760 µg/m³ (2,0 ppm) (von Nieding et Wagner, 1979).

Une faible diminution du VEMS est rapportée chez des sujets atteints d'une maladie respiratoire obstructive chronique, exposés à 564 µg/m³ (0,3 ppm) de dioxyde d'azote pendant 3,75 h et pratiquant un exercice physique (Morrow et Utell, 1989). Cette diminution est du même ordre de grandeur que celle observée chez les sujets en bonne santé. En revanche, aucun effet n'est observé lors d'une exposition de 1 heure aux concentrations de 940, 1 880 et 3 760 µg/m³ (0,5, 1,0 et 2,0 ppm) de dioxyde d'azote chez des patients atteints d'une maladie respiratoire obstructive chronique (Linn *et al.*, 1985a).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Une réaction inflammatoire se développe au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures.

10 sujets ont été exposés pendant 4 heures à 2 ppm (3 760 µg/m³) de dioxyde d'azote en alternant des phases de 15 minutes de repos et d'exercice (Devlin *et al.*, 1992). L'analyse des liquides de lavage broncho-alvéolaire montre un afflux de polynucléaires neutrophiles et une modification de l'activité phagocytaire des macrophages témoignant d'une inflammation modérée du tractus respiratoire.

Des volontaires sains non fumeurs ont été exposés pendant 240 minutes à 2 ppm (3 760 µg/m³) de dioxyde d'azote (Blomberg *et al.*, 1997). Une exploration de la fonction respiratoire (biopsies, lavages broncho-alvéolaires) a été effectuée 1,5 ou 6 heures après l'exposition. Les résultats de cette étude montrent une inflammation neutrophilique des voies aériennes associée à une augmentation de la sécrétion d'interleukine IL-8 mais sans signe de recrutement de cellules inflammatoires au niveau des muqueuses proximales de l'appareil respiratoire. L'inflammation est localisée principalement dans les bronchioles terminales et les alvéoles.

L'impact du dioxyde d'azote sur l'activité muco-ciliaire bronchique a été étudié chez 24 volontaires sains non fumeurs, sans antécédents de pathologies respiratoires par bronchoscopie optique (Helleday *et al.*, 1995). Un premier groupe a été exposé 20 minutes à 1,5 ppm (2 865 µg/m³) et l'investigation a été effectuée 45 minutes après. Le second groupe a été placé dans les mêmes conditions mais exposé à 3,5 ppm (6 685 µg/m³). Pour le troisième groupe, l'exploration a été réalisée 24 heures après 4 heures d'exposition à 3,5 ppm (6 685 µg/m³). Pour les deux premiers groupes, aucune activité ciliaire n'est détectée 45 minutes après l'exposition. Par contre, pour le troisième groupe, une augmentation significative de l'activité ondulatoire ciliaire est observée. Les auteurs concluent que des expositions de courte durée (4 heures) au dioxyde d'azote provoquent une réduction importante de l'activité ciliaire bronchique avec un retour à la normale au cours des 24 heures suivant l'exposition.

Études chez l'animal

Le monoxyde d'azote

La CL₅₀ du monoxyde d'azote est de 320 ppm (394 mg/m³) (8 heures) chez la souris (Pflesser, 1935) et de 315 ppm (394 µg/m³) (15 minutes) chez le lapin (Carson *et al.*, 1962).

Les principaux effets observés sont une augmentation du temps de saignement dose-dépendante chez le lapin exposé pendant 15 minutes à des concentrations de 30 ou 300 ppm (37,5 ou 374 mg/m³) (Hogman *et al.*, 1994), une diminution de la résistance des voies aériennes chez le cobaye exposé à 300 ppm (374 mg/m³) pendant 6 minutes (Dupuy *et al.*, 1992), une altération de la motricité et des réponses au test de stimulation électrique chez le rat exposé à 50 ppm (62,5 mg/m³) pendant 180 minutes (Groll-Knapp *et al.*, 1988) et une méthémoglobinémie significative chez la souris exposée à 40-80 ppm (50-100 mg/m³) pendant 1 heure (Oda *et al.*, 1980).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Le dioxyde d'azote

Les CL₅₀ sont comprises entre 67 et 1 880 ppm (128 et 3 591 mg/m³) pour des durées d'exposition de 5 à 240 minutes. Il n'existe pas de différence de sensibilité importante entre les espèces. En effet, si la CL₅₀ chez le rat est de 830 ppm (1 587 mg/m³) et celle de la souris de 1 880 ppm (3 591 mg/m³) pour une exposition de 5 minutes (MacEwen et Vernot, 1970), une autre étude rapporte une CL₅₀ de 110 ppm (210 mg/m³) chez le rat et de 99 ppm (189 mg/m³) chez la souris pour une exposition de 60 minutes (Book, 1982).

Espèce	Durée de l'exposition (minutes)	CL ₅₀ (ppm)	Auteurs
Lapin	15	315 (602 mg/m ³)	Carson <i>et al.</i> , (1962)
Chien	60	130 (248 mg/m ³)	Book (1982)
Cobaye	60	91 (174 mg/m ³)	Book (1982)
Lapin	60	141 (269 mg/m ³)	Book (1982)
Rat	60	110 (210 mg/m ³)	Book (1982)
Souris	60	99 (189 mg/m ³)	Book (1982)
Rat	5	831 (1 587 mg/m ³)	Mc Ewen et Vernot (1970)
Souris	5	1 880 (3 591 mg/m ³)	Mc Ewen et Vernot (1970)
Rat	5	416 (795 mg/m ³)	Carson <i>et al.</i> , (1962)
Rat	15	201 (384 mg/m ³)	Carson <i>et al.</i> , (1962)
Rat	30	162 (309 mg/m ³)	Carson <i>et al.</i> , (1962)

OXYDES D'AZOTE NO_x

Rat	60	115 (220 mg/m ³)	Carson <i>et al.</i> , (1962)
Rat	30	138 (264 mg/m ³)	Gray <i>et al.</i> , (1954)
Rat	240	67 (128 mg/m ³)	Gray <i>et al.</i> , (1954)

Les principaux effets rapportés sont des atteintes respiratoires correspondant à des irritations, une détresse respiratoire (Carson *et al.*, 1962), une augmentation de la fréquence respiratoire (Murphy *et al.*, 1964), une hyperplasie épithéliale (Schnizlein *et al.*, 1980 ; Stavert et Lehnert, 1990), une augmentation de la réactivité bronchique (Silbaugh *et al.*, 1981) et une inflammation (Stavert et Lehnert, 1990). Il est également rapporté une immunodépression transitoire chez le rat exposé à 26 ppm (50 mg/m³) pendant 24 heures (Schnizlein *et al.*, 1980), une atteinte des cellules spléniques et thymiques chez la souris exposée à des concentrations de 20 - 40 ppm (38 - 76 mg/m³) pendant 12 heures (Hidekazu et Fujio, 1981).

Les taux de sérotonine et de ses métabolites au niveau du cerveau sont significativement élevés chez la souris exposée à 0,45 ppm (0,86 mg/m³) de dioxyde d'azote 7 h/j pendant 4 semaines (Sherwin *et al.*, 1986).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

Le monoxyde d'azote

Outre ces effets respiratoires, le monoxyde d'azote présente des effets systémiques par une action toxique au niveau des plaquettes et la formation de nitrosylhémoglobine et de méthémoglobine (Troncy *et al.*, 1997).

Le dioxyde d'azote

Exposition à l'air intérieur

Chez les enfants

D'après les études réalisées en Angleterre dans les années 1970, il a été montré que les enfants vivant dans des habitations équipées d'un four à gaz présentaient des symptômes respiratoires plus marqués que ceux vivant dans des habitations équipées d'un four électrique. Les premières études ont permis de classer les sources d'exposition mais présentent peu de données chiffrées d'exposition.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Dans certaines d'entre elles, les mesures ont été pratiquées sur une sous population de l'étude et pendant une courte période d'exposition ou chez une population proche de l'étude mais dont les individus n'étaient pas inclus dans l'étude elle-même (Ackermann-Liebrich et Rapp, 1999).

De nombreuses études ont été réalisées pour identifier les symptômes et les pathologies induites par une exposition au dioxyde d'azote chez les enfants. L'hypothèse selon laquelle le dioxyde d'azote peut altérer la santé en augmentant la vulnérabilité aux pathologies infectieuses aiguës a été bien étudiée chez les enfants même si les pathologies respiratoires représentent la majorité des maladies de l'enfance. Ces pathologies seraient à l'origine de prédispositions à des maladies respiratoires chroniques d'apparition plus tardives (Samet *et al.*, 1983).

Une revue et une méta-analyse ont été réalisées par l'US EPA (Hasselblad *et al.*, 1992) afin de résumer les résultats des différentes études lors d'expositions au dioxyde d'azote dans l'air intérieur et l'effet de celui-ci sur les pathologies respiratoires chez l'enfant âgé de moins de 12 ans (Dijkstra *et al.*, 1990 ; Ekwo *et al.*, 1983 ; Keller *et al.*, 1979 ; Melia *et al.*, 1977, 1978, 1979, 1982 ; Neas *et al.*, 1990 ; Ogston *et al.*, 1985 ; Ware *et al.*, 1984). Les résultats des différentes études sont relativement concordants, et un odds ratio de 1,2 a été estimé soit une augmentation de 20% des pathologies chez les enfants vivant dans des habitations équipées de four à gaz. Cette augmentation correspond à une augmentation de l'exposition de 30 µg/m³ (0,016 ppm) de NO₂. Les niveaux d'exposition correspondent à des moyennes hebdomadaires. Dans ces études, il n'est pas possible de différencier les expositions chroniques à des pics répétés de celles correspondant à un bruit de fond élevé. Cette méta-analyse est basée sur des études réalisées chez des enfants scolarisés ; deux des études incluses dans la méta-analyse n'ont pas observé d'effets chez les enfants.

Depuis cette méta-analyse, d'autres études ont été publiées. Une étude réalisée aux Pays Bas sur 1 000 enfants scolarisés, dans laquelle les niveaux de dioxyde d'azote ont été mesurés dans la cuisine, la salle à manger et la chambre à coucher montre un effet légèrement négatif sur les paramètres de la fonction respiratoire (Brunekreef *et al.*, 1990).

Deux études prospectives réalisées aux États Unis sur 900 et 1 200 enfants, suivis respectivement pendant les 12 ou 18 premiers mois, ne montrent pas d'augmentation de la fréquence des symptômes respiratoires ou des pathologies chez les enfants vivant dans des habitations équipées d'un four à gaz (Aldous *et al.*, 1996 ; Samet *et al.*, 1993).

En Australie une étude sur 14 000 familles avec de jeunes enfants a montré une association entre l'utilisation de four à gaz naturel et l'asthme, cette association n'a pas été retrouvée pour les autres sources d'exposition au dioxyde d'azote (four à pétrole, feux de bois,...)(Volkmer *et al.*, 1995).

Une autre étude australienne a mesuré les concentrations en dioxyde d'azote dans les classes de 388 enfants scolarisés pendant les heures d'école au cours de la période de chauffe.

OXYDES D'AZOTE NO_x

De plus, les parents de ces enfants ont été équipés d'appareils de mesure au cours de 4 soirées. Des expositions à des pics de 1 heure à au moins 150 µg/m³ (0,078 ppm) ont été mesurés dans les habitations comprenant un four à gaz. Une augmentation de la toux et de l'absentéisme scolaire est rapportée chez ces enfants (Pilotto *et al.*, 1997).

Chez les adultes

Plusieurs études n'ont pas retrouvé d'augmentation des symptômes respiratoires chez les adultes vivant dans des habitations équipées de four à gaz (Jarvis *et al.*, 1996 ; Ostro *et al.*, 1993 ; Viegi *et al.*, 1992). Une étude anglaise sur 1 800 jeunes adultes a trouvé une réduction de la fonction pulmonaire chez les femmes mais pas chez les hommes (Jarvis *et al.*, 1996).

Il existe une différence dans les résultats obtenus dans les études d'exposition au dioxyde d'azote présent dans l'air intérieur chez les jeunes enfants, les enfants scolarisés ou chez les adultes. Les études prospectives pour des expositions chroniques ne montrent pas d'effet chez les jeunes enfants alors que les études réalisées chez les enfants scolarisés ou les adultes montrent une augmentation légère pas toujours statistiquement significative des symptômes et des pathologies. Cette différence pourrait être dépendante d'un temps de latence pour l'apparition des effets induits soit par le gaz soit par le dioxyde d'azote (Ackermann-Liebrich et Rapp, 1999).

Exposition à l'air extérieur

Chez les enfants

Les études d'exposition à l'air extérieur les plus complètes ont été réalisées chez les enfants parce qu'ils se déplacent le plus souvent dans un périmètre restreint compris entre la maison et l'école.

Les études chez les enfants comprennent une estimation des expositions au dioxyde d'azote non seulement à partir de mesures issues d'une centrale fixe mais également à partir de mesures *in situ* ou d'estimation du trafic au niveau des voies de circulation les plus proches. Il a été montré un allongement de la durée des symptômes respiratoires associé à l'augmentation des moyennes annuelles d'exposition au dioxyde d'azote (Braun-Fahrländer *et al.*, 1992), une augmentation de la fréquence des hospitalisations pour des pathologies respiratoires (Walters *et al.*, 1995) et une augmentation des traitements en milieu hospitalier pour des pathologies de l'appareil respiratoire inférieur lors d'expositions vie entière au dioxyde d'azote. Dans ce dernier cas, les effets n'ont été observés que chez les filles (Perschagen *et al.*, 1995).

Des résultats similaires ont été observés dans des écoles suisses au sein de 10 communautés, où les ratios pour la toux chronique et les infections respiratoires, comme la bronchite ou la pneumonie, sont associés à une élévation des moyennes annuelles de dioxyde d'azote. Par ailleurs, les pathologies allergiques, comme l'asthme ou le rhume des foins, ne semblent pas associées aux expositions au dioxyde d'azote (Braun-Fahrländer *et al.*, 1997).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Chez l'adulte

La seule étude prospective de cohorte disponible, fournit une estimation des expositions individuelles sur une période de 10 ans pour plus de 6 000 Californiens (Abbey *et al.*, 1993). Les estimations sont basées sur les sources d'exposition à l'intérieur des habitations et dérivées à partir du style de vie et des caractéristiques de l'habitation et de la concentration moyenne de l'air ambiant fournie par les trois points de mesure les plus proches de l'habitation. Les expositions individuelles au dioxyde d'azote ne sont pas associées à une augmentation du risque de bronchites obstructives chroniques (risque relatif de 1,26, intervalle de confiance à 95 % de 0,58-4,33 pour une augmentation de 93 µg/m³ (0,048 ppm)) mais devient statistiquement significatif lorsque les expositions au dioxyde d'azote mesurées dans l'air extérieur prennent uniquement en compte la moyenne des points de mesures de la ville (p=0,05, RR non communiqué). Cette différence semble liée à la différence entre le dioxyde d'azote comme indicateur de pollution de l'air intérieur *versus* comme traceur de la pollution lié au trafic automobile.

Études chez l'animal

Le monoxyde d'azote

Lors d'exposition chronique au monoxyde d'azote les effets pulmonaires rapportés sont semblables à ceux décrits pour le dioxyde d'azote. Cependant les niveaux de monoxyde d'azote nécessaires pour induire des effets similaires sont plus élevés (Mercer *et al.*, 1995).

Des souris exposées à 12 270 µg/m³ (10 ppm) de monoxyde d'azote 2 h/j, 5 j/sem pendant 30 semaines présentent des altérations du système immunitaire (Holt *et al.*, 1979).

Des souris exposées pendant 6,5 mois à une concentration de 12 300 µg/m³ (10 ppm) de monoxyde d'azote présentent une augmentation du nombre de leucocytes, une diminution proportionnelle des polynucléaires et une altération de la morphologie des érythrocytes, du poids de la rate et de la bilirubine (Oda *et al.*, 1976).

Le monoxyde d'azote serait antitumorigène et inhiberait la prolifération des cellules T au niveau de la rate des rats (Fu et Blankenhorn, 1992).

Le dioxyde d'azote

Les effets sur le système immunitaire correspondent à une atteinte des macrophages alvéolaires, de l'immunité humorale ou médiée par les cellules et d'interactions avec les agents infectieux.

Les macrophages alvéolaires prélevés par lavage broncho-alvéolaire chez des babouins exposés à 3 760 µg/m³ (2,0 ppm) de dioxyde d'azote 8 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 mois présentent une réponse altérée aux facteurs d'inhibition de la migration libérés par les lymphocytes sensibilisés (Greene et Schneider, 1978). La migration des macrophages alvéolaires est inhibée ce qui réduit leur capacité fonctionnelle de défense de l'organisme.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Richter et Damji (1988) ont montré que le pourcentage de lymphocytes T est diminué dans la rate des souris AKR/cum exposées pendant 7 semaines (7 h/j, 5 j/sem) à des concentrations de 470 µg/m³ (0,25 ppm) de dioxyde d'azote. Le pourcentage de lymphocytes T matures « auxiliaire/inducteur » (CD4) et de lymphocytes T « cytotoxique/suppresseur » (CD8) est également plus faible dans la rate des animaux exposés. Il n'y a pas de modification dans les pourcentages de cellules « natural killer » ou de cellules T matures. Pour des expositions allant jusqu'à 36 semaines, il a été montré une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 mais pas des lymphocytes T CD8 (Richter et Damji, 1990). Le développement de lymphomes spontanés est plus lent chez les animaux exposés au dioxyde d'azote que chez les témoins non exposés.

La souris C57BL/6J exposée à des concentrations de dioxyde d'azote de 658 µg/m³ (0,35 ppm) 7 h/j, 5 j/sem pendant 12 semaines présente une diminution du pourcentage du nombre total de lymphocytes T matures mais n'altère aucune des sous populations lors d'expositions de 36 semaines à des concentrations de 470 µg/m³ (0,25 ppm) (Richters et Damji, 1988).

Chez le singe, une exposition de 2 mois à 9 400 µg/m³ (3,5 ppm) de dioxyde d'azote induit une augmentation de la prédisposition aux infections bactériennes (Henry *et al.*, 1969).

Des souris ont été exposées de manière continue ou intermittente (6 ou 18 h/j) à une concentration de 940 µg/m³ (0,5 ppm) de dioxyde d'azote pendant 12 mois (Ehrlich et Henry, 1968). Aucune modification de la résistance aux infections à *Klebsiella pneumonia* n'est observée au cours du premier mois. Les souris exposées en continu présentent une diminution de la résistance à l'agent infectieux à 3, 6, 9 et 12 mois.

Les mécanismes d'hypersensibilité aux infections ne sont pas connus ; cependant il se pourrait qu'ils soient liés à une altération du système de destruction intra-cellulaire des microorganismes due à des dysfonctionnements des macrophages alvéolaires (Shlesinger *et al.*, 2000).

Les effets sur la biochimie pulmonaire correspondent à une peroxydation lipidique, une altération des systèmes de défense anti-oxydants.

Des rats ont été exposés en continu à 75, 750 et 7 520 µg/m³ (0,04, 0,4 et 4,0 ppm) de dioxyde d'azote pendant 9 ou 18 mois (Sagai *et al.*, 1984). Une lipoperoxydation est mise en évidence par la mesure d'éthane exhalé après 9 mois d'exposition aux concentrations les plus faibles. Pour les deux temps d'exposition, les niveaux de résidus SH liés à des protéines sont augmentés pour la concentration de 752 et de 7 520 µg/m³ (0,4 et 4,0 ppm). On observe une diminution de l'activité GSH peroxidase et une augmentation de l'activité glucose-6-phosphate déhydrogénase. L'activité glutathion peroxydase est également diminuée chez les rats exposés à 752 µg/m³ (0,4 ppm) pour une exposition de 18 mois. Une diminution des activités de l'aryl S-transférase et de l'aralkyl S-tranférase est observée après 18 mois d'exposition à 752 µg/m³ (0,4 ppm) de dioxyde d'azote.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Ces effets ne sont pas retrouvés pour les activités 6-phosphogluconate déhydrogénase, superoxyde dismutase ou disulfure réductase. Des expositions plus courtes (4 mois) aux concentrations de 752 et 7 520 µg/m³ (0,4 et 4,0 ppm) altèrent également le système anti-oxydant (Ichinose et Sagai, 1982).

Effets sur la mécanique ventilatoire

Des souris ont été exposées en continu (7j/sem, 23h/j) à des expositions de 376 µg/m³ (0,2 ppm) de dioxyde d'azote avec deux fois par jour (5 j/sem) une heure d'exposition à 1 500 µg/m³ (0,8 ppm) pendant 32 et 52 semaines (Miller *et al.*, 1987). Les souris exposées à de l'air pur ou au niveau de fond de 376 µg/m³ (0,2 ppm) de dioxyde d'azote servent de témoins. Chez les souris exposées aux pics de dioxyde d'azote, on observe une diminution de la capacité vitale et de la compliance pulmonaire.

Des rats âgés de 60 jours ont été exposés à 940 µg/m³ (0,5 ppm) de dioxyde d'azote, 22 h/j, 7j/sem avec un pic de 2 heures à 2 820 µg/m³ (1,5 ppm) de dioxyde d'azote, 5 j/sem pendant 78 semaines (Tepper *et al.*, 1993). Aucun effet sur la fonction pulmonaire n'est observé entre la 1^{ère} et la 52^e semaine d'exposition. Après 78 semaines d'exposition, la capacité vitale forcée (CVF) et la fréquence respiratoire sont diminuées.

Des rats âgés de 1 jour ou 7 semaines ont été exposés à des concentrations de base de 940, 1 880 et 3 760 µg/m³ (0,5, 1,0 et 2,0 ppm) de dioxyde d'azote avec deux fois par jour un pic de 1 heure de 3 fois la concentration de base pendant 1, 3 et 7 semaines (Stevens *et al.*, 1988). Chez les nouveau-nés, la capacité vitale et la compliance pulmonaire augmentent à 3 semaines, mais pas à 6 semaines, pour des expositions aux concentrations de 1 880 µg/m³ et 3 760 µg/m³ (1 et 2 ppm) de dioxyde d'azote en présence de pics. Chez les jeunes rats adultes, la compliance pulmonaire diminue après 6 semaines d'exposition et le poids corporel est diminué à 3 et 6 semaines d'exposition à la concentration la plus élevée en présence de pics. Chez les jeunes rats adultes, les modifications de la fonction pulmonaire retrouvent des valeurs proches de la normale 3 semaines après la fin de l'exposition.

Effets sur la morphologie pulmonaire

Des rats âgés de 14 ou 16 semaines ont été exposés 7h/j, 5j/sem pendant 15 semaines à des concentrations de 1 880 µg/m³ (1,0 ppm), 9 400 µg/m³ (5,0 ppm) ou 1 880 µg/m³ (1,0 ppm) avec deux pics par jour de 1,5 heures à 9 400 µg/m³ (5,0 ppm) (Gregory *et al.*, 1983). A la fin de l'exposition, sont observés un œdème localisé et une accumulation de macrophages au niveau sous pleural chez certains animaux exposés soit à la concentration de 9 400 µg/m³ (5,0 ppm) soit à 1 880 µg/m³ (1,0 ppm) avec un pic à 9 400 µg/m³ (5,0 ppm).

Une autre étude rapporte des dilatations des bronchioles et des canaux alvéolaires chez des souris exposées à 188 µg/m³ (0,1 ppm) de dioxyde d'azote avec un pic de 2 heures par jour d'exposition à 1 880 µg/m³ (1,0 ppm) pendant 6 mois (Port *et al.*, 1977).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Crapo *et al.*, (1984) et Chang *et al.*, (1986) ont réalisé une analyse morphométrique quantitative des régions alvéolaire proximale et bronchiolaire terminale chez des rats exposés pendant 6 semaines à la concentration de base de 940 ou 3 760 µg/m³ (0,5 ou 2,0 ppm) de dioxyde d'azote, 23 h/j, 7 j/sem, auxquelles on ajoute 2 pics quotidiens de 30 minutes à une concentration de dioxyde d'azote correspondant à 3 fois la valeur de la concentration de base 5 j/sem. Au niveau d'exposition le plus bas, le volume des pneumocytes II, des cellules interstitielles et des macrophages alvéolaires est augmenté alors que celui des fibroblastes est diminué. La surface des pneumocytes II est augmentée. La plupart de ces modifications sont également retrouvées à la concentration la plus élevée avec parfois un effet plus marqué à la dose la plus élevée (comme par exemple une augmentation également du volume des pneumocytes I).

Aux deux concentrations, le volume des pneumocytes II et des fibroblastes interstitiels augmente sans modification du nombre de cellules, alors que le nombre de macrophages alvéolaires est diminué. Le nombre de pneumocytes I diminue et la surface augmente à la concentration la plus élevée. On observe généralement une hypertrophie des pneumocytes. Au niveau de la région de la bronchiole terminale, aucun effet n'est observé pour l'exposition à la concentration la plus faible. En revanche, à la concentration la plus élevée, il y a une augmentation de 19 % des cellules ciliées par unité de membrane basale épithéliale et une diminution de la moyenne de la surface ciliée. La taille de dômes de protrusion des cellules de Clara est diminuée, donnant une apparence aplatie à l'épithélium bronchique, mais il n'y a pas de modification en nombre des cellules.

Deux études rapportent la présence d'emphysème chez le lapin exposé en continu pendant 3 ou 4 mois à des concentrations de 15 000 ou 22 600 µg/m³ (8,0 ou 12,0 ppm) de dioxyde d'azote (Haydon *et al.*, 1967) et chez le rat exposé à 37 600 µg/m³ (20,0 ppm) puis à 28 200 µg/m³ (15,0 ppm) ou à 18 800 µg/m³ (10,0 pm) pour une durée totale de 33 mois (Freeman *et al.*, 1972).

Effets hépatiques

Drozd *et al.*, (1976) ont montré une diminution de protéines hépatiques totales et de l'acide sialique, mais une augmentation des protéines liées aux hexoses chez le cobaye exposé à 2 000 µg/m³ (1,0 ppm) de dioxyde d'azote 8 h/j pendant 180 jours. Les activités alanine et aminotransférase hépatique sont augmentées dans la fraction mitochondriale mais diminuées dans la fraction cytoplasmique hépatique. De plus, on observe un œdème intra-cellulaire, une inflammation et une dégénérescence du parenchyme.

Effets neuro-comportementaux

Peu d'auteurs ont cherché à analyser les effets neuro-comportementaux induits lors d'une exposition chronique au dioxyde d'azote. Chez le rat exposé pendant 3 mois en continu à 600 µg/m³ (0,32 ppm) une diminution des réflexes conditionnés à un stimuli visuel ou auditif est rapportée (Yakimchuk et Chelikanov, 1972).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Une diminution des taux de lipides totaux, de cholestérol et de phospholipides dans différentes régions du cerveau a été mesurée chez des cobayes exposés à 9 400 ou 18 800 µg/m³ (5 ou 10 ppm) de dioxyde d'azote 2 h/j pendant 35 j (Farahani et Hasan, 1990).

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Monoxyde d'azote	Inhalation	85-93 %	90 %	Poumons	Système hématopoïétique Système immunitaire
	Ingestion	ND	ND	ND	ND
	Cutanée	ND	ND	ND	ND
Dioxyde d'azote	Inhalation	81-92 %	40-50 %	Poumons	Système Immunitaire Foie
	Ingestion	ND	ND	ND	ND
	Cutanée	ND	ND	ND	ND

3.3.2 Effets cancérigènes

- Classification

L'Union Européenne :

Le dioxyde d'azote n'est pas classé cancérigène.

Le monoxyde d'azote n'a pas été étudié par l'Union Européenne.

CIRC - IARC

Le monoxyde et le dioxyde d'azote ne sont pas classés cancérigène.

US EPA (IRIS)

Le monoxyde et le dioxyde d'azote ne sont pas classés cancérigène.

OXYDES D'AZOTE NO_x

- Études principales

Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée disponible.

Études chez l'animal

Il existe quelques rares études ayant évalué le pouvoir cancérogène ou co-cancérogène mais les résultats ne sont pas clairs ou pas cohérents (OMS IPCS, 1997). De plus, il n'existe pas d'étude réalisée selon les méthodes recommandées par l'OCDE ou utilisant des protocoles s'en approchant.

Caractère génotoxique :

Le dioxyde d'azote n'est pas classé génotoxique ; le monoxyde d'azote n'a pas été étudié par l'Union Européenne.

Différentes études menées *in vitro* ou *in vivo* ont montré un certain nombre de résultats positifs ; cependant, une étude réalisée par Victorin (1994) conclut à l'absence de potentiel cancérogène évident du dioxyde d'azote.

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union Européenne :

Le dioxyde d'azote n'est pas classé toxique sur la reproduction ou le développement ; le monoxyde d'azote n'a pas été étudié par l'Union Européenne.

Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée disponible.

Études chez l'animal

Le monoxyde d'azote

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée disponible.

Le dioxyde d'azote

Des rates en gestation ont été exposées à 0,43, 0,045 ou 0,018 ppm (810, 85 ou 34 µg/m³) de dioxyde d'azote, ce qui entraîne une augmentation de la mort intra-utérine, de morts à la naissance et de certaines anomalies non spécifiques du développement et une diminution du poids de naissance (Gofmekler *et al.*, 1977).

Des rates gestantes (Wistar) ont été exposées à des concentrations de dioxyde d'azote de 1 000 et 10 000 µg/m³ (5,3 ppm) pendant 6 heures par jour pendant toute la gestation (21 jours) ; les mères et leur descendance ont présenté des signes d'intoxication (Tabacova *et al.*, 1984 ; Balabaeva et Tabacova, 1985 ; Tabacova et Balabaeva, 1988).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Le poids des mères est significativement diminué pour l'exposition à la concentration la plus élevée. Des modifications morphopathologiques sont observées chez ces femelles : bronchite desquamative et bronchiolite pulmonaire, dystrophie modérée du parenchyme et diminution du glycoène hépatique, stase sanguine et réaction inflammatoire placentaire. Lors de l'examen macroscopique, le placenta de ces mères est plus petit que celui des mères du lot témoin. Une augmentation marquée de la peroxydation lipidique est mesurée au niveau du poumon des mères et du placenta pour les femelles exposées aux deux concentrations (Balabaeva et Tabacova, 1985). Des perturbations du développement pré-natal sont rapportées, ainsi qu'une augmentation d'un facteur 2 à 4 de la mortalité tardive de post-implantation aux deux concentrations (1 000 et 10 000 µg/m³ (0,53 et 5,3 ppm)(Tabacova *et al.*, 1984). Ces effets sont liés à la lipoperoxydation placentaire (Tabacova et Balabaeva, 1988). Aucun effet tératogène n'est rapporté, cependant des signes d'embryotoxicité dose-dépendante et de retard de développement intra-utérin tel qu'un œdème généralisé, un hématome sous-cutané, un retard d'ossification et des anomalies du squelette ont été observés lors d'exposition des mères aux deux concentrations.

Des rats femelles (Wistar) ont été exposées à des concentrations de 50, 100, 1 000 ou 10 000 µg/m³ (0,03, 0,05, 0,53 ou 5,3 ppm) de dioxyde d'azote 6 heures par jour 7 jours par semaine pendant toute la gestation. L'étude des petits a été réalisée 2 mois après la naissance. Une relation dose-réponse a été obtenue pour des effets neuro-comportementaux, un retard d'ouverture des yeux et de la poussée des incisives chez les petits des mères exposées aux concentrations supérieures ou égales à 0,5 ppm (955 µg/m³) (Tabacova *et al.*, 1985).

Une autre étude rapporte l'absence d'effet sur la spermatogenèse, les cellules germinales ou les cellules interstitielles des testicules chez des rats exposés à 1,0 ppm (1 910 µg/m³) de dioxyde d'azote 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 3 semaines (Kripke et Sherwin, 1984).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter - soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS

http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813

OXYDES D'AZOTE NO_x

- soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

L'US EPA ne propose pas de RfD pour le dioxyde d'azote car il se transforme en acide nitrique ou nitreux en contact avec l'eau puis en nitrates et nitrites en milieu alcalin. Il existe des RfD pour ces deux derniers composés (US EPA (IRIS), 1994a).

L'US EPA ne propose pas de RfD pour le monoxyde d'azote car il est très peu soluble dans l'eau, cependant à des doses élevées il peut se transformer en acide nitrique ou nitrites, en fonction du pH du milieu. Les acides nitreux se transforment en nitrites en milieu alcalin. Il existe une RfD pour ces derniers (US EPA (IRIS), 1994b).

L'ATSDR et l'OMS ne proposent pas de valeur.

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponible

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Dioxyde d'azote	OEHHA	Inhalation aiguë	1	REL = 0,25 ppm (0,47 mg/m ³) (470 µg/m ³)	1999

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non Disponible

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'OEHHA propose un REL de 0,25 ppm (0,47 mg/m³ ou 470 µg/m³) pour une exposition aiguë au dioxyde d'azote par inhalation (1999).

Cette valeur est établie à partir d'un rapport d'étude de la California Air Resources Board (1992) réalisée sur la population sensible des asthmatiques. L'effet critique retenu est l'augmentation de la réactivité bronchique. Un NOAEL de 0,25 ppm est rapporté pour une exposition de 1 heure.

Facteur d'incertitude : le facteur d'incertitude retenu est de 1.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Calcul : $0,25 \text{ ppm} \times 1 = 0,25 \text{ ppm} (0,47 \text{ mg/m}^3)$

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce chapitre est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aiguë sur organisme aquatique n'a pu être relevé dans la littérature.

4.1.2 Organismes terrestres

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité aiguë sur organisme terrestre n'a pu être relevé dans la littérature.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité chronique sur organisme aquatique n'a pu être relevé dans la littérature.

4.2.2 Organismes terrestres

Aucun résultat d'essai d'écotoxicité chronique sur organisme terrestre n'a pu être relevé dans la littérature.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Dioxyde d'azote et tétraoxyde de diazote :

Indication de danger : T+

Phrases de risque : R 26 - 34

Conseils de prudence : S 1/2 - 9 - 26 - 28 - 36/37/39 - 45

Limites de concentration :

C ≥ 10 %	T+; R26-34
5 % ≤ C < 10 %	T; R23-34
1 % ≤ C < 5 %	T; R23-36/37/38
0,5 % ≤ C < 1 %	Xn; R20-36/37/38
0,1 % ≤ C < 0,5 %	Xn; R20

Le monoxyde d'azote n'est pas classé.

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1110 - 1111 - 1156 - 2330

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- **Air** :
 - Monoxyde d'azote : VME : 25 ppm ou 30 mg/m³
 - Dioxyde d'azote : VLE : 3 ppm ou 6 mg/m³
- **Indices biologiques d'exposition** : non concerné

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Non concerné

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Valeurs limites pour les nitrites : 0,5 mg/L et pour les nitrates : 50 mg/L

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004).

Pour les ions NO²⁻, seuil : 3 mg/L (valeur guide pour des expositions aiguës) ; effet retenu les méthémoglobinémies de l'enfant.

Pour les ions NO²⁻, seuil : 0,2 mg/L (valeur guide provisoire pour des expositions chroniques). Cette valeur est provisoire compte tenu des incertitudes liées à la pertinence des effets critiques retenus et des différences de sensibilités de l'homme et de l'animal.

5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Pour le dioxyde d'azote :

Objectif de la qualité de l'air : 40 µg/m³ en moyenne annuelle

Seuil de recommandation et d'information : 200 µg/m³ en moyenne horaire

Seuils d'alerte :

- 400 µg/m³ en moyenne horaire
- 200 µg/m³ en moyenne horaire si la procédure d'information et de recommandation pour le dioxyde d'azote a été déclenchée la veille et le jour même et que les prévisions font craindre un nouveau risque de déclenchement pour le lendemain.

Valeurs limites pour la protection de la santé humaine :

- Centile 98 (soit 175 heures de dépassement autorisées par année civile de 365 jours), calculé à partir des valeurs moyennes par heure ou par périodes inférieures à l'heure, prises sur toute l'année, égal à 200 µg/m³ (applicable au 31 décembre 2009),
- Centile 99,8 (soit 18 heures de dépassement autorisées par année civile de 365 jours), calculé à partir des valeurs moyennes par heure ou par périodes inférieures à l'heure, prises sur toute l'année, égal à 200 µg/m³ (applicable au

OXYDES D'AZOTE NO_x

1^{er} janvier 2010). Avant cette date, la valeur limite applicable est la valeur de 2010 augmentée des marges de dépassement suivantes :

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Marge de dépassement (en µg/m ³)	90	80	70	60	50	40	30	20	10

- **40 µg/m³** en moyenne annuelle. Cette valeur est applicable à compter du 1^{er} janvier 2010. Avant cette date, la valeur limite applicable est la valeur de 2010 augmentée des marges de dépassement suivantes :

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Marge de dépassement (en µg/m ³)	18	16	14	12	10	8	6	4	2

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Valeurs limites pour le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote :

- **Valeur limite horaire pour la protection de la santé humaine : 200 µg/m³ NO₂** pour la période de 1 heure, à ne pas dépasser plus de 18 fois par année civile. La valeur limite doit être respectée à partir du 1^{er} janvier 2010. Une marge de dépassement de 50 % lors de l'entrée en vigueur de la directive est autorisée, diminuant le 1^{er} janvier 2001 et ensuite tous les 12 mois, par tranches annuelles égales pour atteindre 0 % au premier janvier 2010.

- **Valeur limite annuelle pour la protection de la santé humaine : 40 µg/m³ NO₂** pour la période d'une année civile. La valeur limite doit être respectée à partir du 1^{er} janvier 2010. Une marge de dépassement de 50 % lors de l'entrée en vigueur de la directive est autorisée, diminuant le 1^{er} janvier 2001 et ensuite tous les 12 mois, par tranches annuelles égales pour atteindre 0 % au premier janvier 2010.

- **Seuil d'alerte pour le dioxyde d'azote : 400 µg/m³** relevés sur 3 heures consécutives dans des lieux représentatifs de la qualité de l'air sur au moins 100 km² ou une zone ou agglomération entière, la plus petite surface étant retenue.

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

OXYDES D'AZOTE NO_x

Non concerné.

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Non concerné.

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné.

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000).

Pour une exposition de 1 heure, seuil : 200 µg/m³

Pour une exposition de 8 heures, seuil : 120 µg/m³

Pour une exposition annuelle, seuil : 40 µg/m³

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

En raison de l'absence de résultat d'essai d'écotoxicité, il n'est pas possible de calculer des concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Principes généraux

6.1.1 Analyse en continu

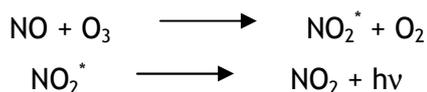
Chimiluminescence :

L'analyse en continu des oxydes d'azote (NO et NO₂) présents dans l'air ambiant peut être réalisée par chimiluminescence au moyen d'analyseurs automatiques spécifiques.

La luminescence est caractérisée par une émission de lumière sous l'effet d'une excitation. Ce phénomène prend le nom de chimiluminescence lorsqu'il est provoqué par des réactions chimiques.

OXYDES D'AZOTE NO_x

La méthode de chimiluminescence décrite dans la norme NF X 43-018 est basée sur les réactions suivantes :



Au cours de ces réactions, des molécules de NO₂ passent d'abord par un état excité puis libèrent une énergie lumineuse centrée dans le proche infra rouge (1,2 µm).

L'échantillon d'air est ainsi introduit dans une chambre de réaction et mis en présence d'ozone. L'intensité de la lumière émise au cours de la réaction est proportionnelle au débit moléculaire de NO dans l'échantillon.

La mesure de NO₂ est effectuée en réduisant, stœchiométriquement, le NO₂ présent dans l'échantillon en NO par passage dans un convertisseur avant l'introduction dans la chambre de réaction. La valeur ainsi obtenue est celle des NO_x et la valeur de NO₂ peut être obtenue par différence.

Échantillonnage rapide à lecture directe

Le principe de ces mesures repose sur la réaction du dioxyde d'azote présent dans l'échantillon d'air passant par un tube détecteur contenant un support solide recouvert de réactifs (N,N-diphénylbenzidine ou N-(naphthyl-1)-dichlorhydrate d'éthylènediamine ou o-tolidine). Cette réaction entraîne la formation d'un produit de réaction coloré (variant du gris au bleu-vert pour la N,N-diphénylbenzidine, du blanc au rouge pour la N-(naphthyl-1)-dichlorhydrate d'éthylènediamine et du blanc au jaune orangé pour l'o-tolidine), à l'origine de l'apparition d'une tache nettement définie dans le tube détecteur.

La concentration en masse du dioxyde d'azote est déterminée en comparant la longueur visible de la tache obtenue aux longueurs de tache préparées en utilisant des mélanges de gaz pour étalonnage et en tenant compte des interférences sur l'indication de l'instrument et des facteurs de correction relatifs à la pression, la température et l'humidité relative.

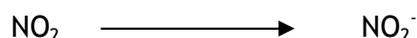
6.1.2 Analyse en différé

Méthode de Griess-Saltzman

Le NO₂ est absorbé dans un réactif et forme une coloration diazoïque rose dont l'intensité est déterminée avec un spectrophotomètre ou un photomètre réglé à 550 nm.

Piégeage sur filtre imprégné de triéthanolamine

Cette méthode consiste à piéger le NO₂ sur des filtres imprégnés de triéthanolamine :



OXYDES D'AZOTE NO_x

Ce piégeage est ensuite suivi d'une analyse colorimétrique en laboratoire par le traitement des filtres au moyen de réactif de Griess-Saltzman (voir § Méthode de Griess-Saltzman).

6.2 Principales méthodes

6.2.1 Présentation des méthodes

A/ NF X43-018 (1983) - Pollution atmosphérique - Dosage des oxydes d'azote par chimiluminescence

Domaine d'application

Cette norme décrit la méthode de chimiluminescence appliquée à la détermination des teneurs en monoxyde et dioxyde d'azote (NO et NO₂) dans l'air ambiant au moyen d'analyseurs automatiques. La réaction de chimiluminescence considérée est celle du monoxyde d'azote en présence d'ozone, la teneur en dioxyde d'azote étant obtenue par voie indirecte mettant en jeu la somme des oxydes, que l'on appelle conventionnellement NO_x.

La méthode s'applique pour des teneurs en NO et NO₂ allant de quelques ppb (10⁻⁹ V/V) à quelques dizaines de ppm (10⁻⁶ V/V)

Interférences

L'ammoniac et le nitrate de peroxyacétyle peuvent interférer la mesure des NO_x. En effet, lors de la conversion du NO₂ en NO, selon le type de four de conversion utilisé, ces produits peuvent être dégradés en NO.

B/ NF X43-009 (1973) - Pollution atmosphérique - Teneur de l'air atmosphérique en dioxyde d'azote (Méthode de Griess-Saltzman).

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de détermination manuelle du dioxyde d'azote dans l'atmosphère, dans la gamme des teneurs allant de 5 ppb jusqu'à 5 ppm en volume (soit 0,01 à 10 µg/L) lorsque l'échantillonnage est effectué en flacon barboteur à verre frité. La méthode est employée de préférence lorsqu'on recherche une sensibilité élevée.

Interférences

- Une teneur en SO₂ égale à 30 fois la teneur en NO₂ diminue légèrement la coloration. L'addition d'acétone aux réactifs avant utilisation retarde cette diminution par formation d'un composé d'addition temporaire avec le SO₂.
- Une teneur en O₃ égale à 5 fois la teneur en NO₂ entraîne une légère interférence. Le réactif présente une teinte légèrement orangée.

OXYDES D'AZOTE NO_x

- Le nitrate de peroxyacétyle peut donner une réponse correspondant à approximativement 15 à 35 % de la concentration en NO₂.
- NB : dans l'air ambiant la concentration habituelle en nitrate de peroxyacétyle est trop faible pour produire une erreur significative.
- En présence de composés fortement oxydants ou réducteurs, les colorations doivent être déterminées en moins d'une heure pour minimiser les erreurs.

Le principe auquel fait appel la méthode de Griess-Saltzman (voie humide) présente par rapport à des procédés modernes, tels que la chimiluminescence, un manque de précision et de fiabilité certain.

C/ISO 6768 (1998) - Air ambiant - Détermination de la concentration en masse de dioxyde d'azote - Méthode de Griess-Saltzman modifiée.

Domaine d'application

La méthode décrite dans cette norme est applicable à la détermination en masse de dioxyde d'azote dans l'air ambiant et confiné, dans une plage comprise entre 0,003 et 2 mg/m³.

Interférences

- Les concentrations en masse de monoxyde d'azote, de dioxyde de soufre, de sulfure d'hydrogène, de chlorure d'hydrogène et de composés fluorés qui se trouvent généralement dans l'air ambiant n'ont aucun effet sur la détermination de la concentration en masse de dioxyde d'azote.
- L'ozone interfère légèrement avec la détermination si sa concentration dans l'échantillon d'air est supérieure à 0,20 mg/m³, mais cette interférence peut être évitée.
- Les nitrates de peroxyacétyle (PAN) peuvent donner une réponse correspondant à environ 15 à 35 % de la concentration équivalente de dioxyde d'azote. Cependant les teneurs habituellement rencontrées dans l'air ambiant sont trop faibles pour induire une erreur significative.
- Les nitrites et l'acide nitreux provoquent une coloration rose dans la solution d'absorption comme le dioxyde d'azote.

D/ NF X43-015 (1976) - Pollution atmosphérique - Teneur de l'air atmosphérique en dioxyde d'azote - Méthode de dosage par piégeage sur filtre imprégné de triéthanolamine

OXYDES D'AZOTE NO_x

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de détermination manuelle du dioxyde d'azote (NO₂) dans l'atmosphère par captage sur filtre imprégné de triéthanolamine. La limite de détection est de 6 µg.m⁻³ environ (soit 3 ppb en volume).

Interférences

- Le dioxyde de soufre (SO₂) interfère dans le dosage de NO₂ par les réactifs de type Griess-Saltzman. Cependant l'addition d'acétone dans le réactif colorimétrique élimine cette interférence tant que le rapport SO₂/NO₂ est inférieur à 100.
- L'interférence de l'ozone aux teneurs rencontrées dans l'environnement ne semble pas devoir être significative.

6.2.2 Autres méthodes

E/ NF ISO 8761 (1990) - Air des lieux de travail - Détermination de la concentration en masse du dioxyde d'azote - Méthode utilisant des tubes détecteurs pour échantillonnage rapide à lecture directe

Domaine d'application

Cette norme internationale prescrit une méthode pour la détermination de la concentration en masse du dioxyde d'azote présent dans l'air des lieux de travail (dans les zones de travail ou à poste fixe) dans la gamme comprise approximativement entre 1 mg/m³ et 50 mg/m³ à l'aide de tubes détecteurs.

Ces méthodes sont sensibles à de nombreux interférents et sont peu fidèles.

Interférence

Les interférents dépendent de la nature du réactif recouvrant le support solide dont est garni le tube de prélèvement:

Réactif	Variation de couleur	Interférent(s) positif (s) (colorant le tube)	Interférent négatif (décolorant le tube)
N,N-diphénylbenzidine	Du gris au bleu-vert	Chlore et ozone	-
N-(naphthyl-1)- dichlorhydrate d'éthylènediamine	Du blanc au rouge	Chlore et ozone	-
o-tolidine	Du blanc au jaune orangé	Halogènes, dioxydes de chlore et la plupart des autres agents oxydants	Dioxyde de soufre

OXYDES D'AZOTE NO_x

7. BIBLIOGRAPHIE

Abbey D.E., Colome S.D., Mills P.K., Burchette R., Beeson W.L. and Tian Y. (1993) - Chronic disease associated with long-term concentration of nitrogen dioxide. *J Exp Anal Environ Epidemiol*, **3**, 181-202.

Abe M. (1967) - Effects of mixed NO₂-SO₂ gas on human pulmonary functions: effects of air pollution on the human body. *Bull Tokyo Med Dent Univ*, **14**, 415-433.

Ackermann-Liebrich U. and Rapp R. (1999) - Epidemiological effects of oxides of nitrogen, especially NO₂. London, Academic Press.

Adams W.C., Brookes K.A. and Schelegle E.S. (1987) - Effects of NO₂ alone and in combination with O₃ on young men and women. *J Appl Physiol*, **62**, 1698-1704.

Adnot S., Kovyoundjian C., Defouilloy C., Andrivet P., Sediame S., Herigault R. and Fratacci M.D. (1993) - Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, **148**, 310-316.

Advisor Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes (1993) - Third report:: oxides of nitrogen. H.M. stationery Office.

Aldous M.B., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. and Taussig L.M. (1996) - Evaporative cooling and other home factors and lower respiratory tract illness during the first year of life. *Am J Epidemiol*, **143**, 423-430.

Avol E.L., Linn W.S., Peng R.C., Valencia G., Little D. and Hackney J.D. (1988) - Laboratory study of asthmatic volunteers exposed to nitrogen dioxide and to ambient air pollution. *Am Ind Hyg Ass J*, **49**, 143-149.

Avol E.L., Linn W.S., Peng R.C., Whynot J.D., Shamoo D.A., Little D.E., Smith M.N. and Hackney J.D. (1989) - Experimental exposures of young asthmatic volunteers to 0,3 ppm nitrogen dioxide and to ambient air pollution. *Toxicol Ind Health*, **5**, 1025-1034.

Balabaeva L. and Tabacova S. (1985) - Lipid peroxidation in two generations of female albino rats exposed to nitrogen dioxide. *Hig Zdraveopaz*, **2**, 41-46.

Bauer M.A., Utell M.J., Morrow P.E., Speers D.M. and Gibb F.R. (1986) - Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, **134**, 1203-1208.

Bauer U., Berg D., Kohn M.A., Meriwether R.A. and Nickle R.A. (1998) - Acute effects of nitrogen dioxide after accidental release. *Public Health Rep*, **113**, (1), 62-70.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Beil M. and Ulmer W.T. (1976) - Effect of NO₂ in workroom concentrations on respiratory mechanics and bronchial susceptibility to acetylcholine in normal persons. *Int Arch Occup Environ Health*, **38**, 31-44.

Benzing A., Mols G., Beyer U. and Geiger K. (1997) - Large increase in cardiac output in a patient with ARDS and acute right heart failure during inhalation of nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*, **41**, (5), 643-6.

Berglund M. (1993) - Health risk evaluation of nitrogen oxides. *Scand J Work Environ Health*, **19**, (suppl. 2), 14-20.

Blomberg A., Krishna M.T., Bocchino V., Biscione G.L., Shute J.K., Kelly F.J., Frew A.J., Holgate S.T. and Sandstrom T. (1997) - The inflammatory effects of 2 ppm NO₂ on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, **156**, (2 Pt 1), 418-24.

Book S.A. (1982) - Scaling toxicity from laboratory animals to people: an example with nitrogen dioxide. *J Toxicol Environ Health*, **9**, (5-6), 719-25.

Boushey H.A.J., Rubinstein I., Bigby B.G., Stites D.P. and Locksley R.M. (1988) - Studies on air pollution: effects of nitrogen dioxide on airway caliber and reactivity in asthmatic subjects; effects of nitrogen dioxide on lung lymphocytes and macrophage products in healthy subjects; nasal and bronchial effects of sulfur dioxide in asthmatic subjects. California Air Resources Board. ARB/R-89/384.

Braun-Fahrländer C., Ackermann-Liebrich U., Schwartz J., Gnehm H.P., Rutishauser M. and Wanner H.U.I. (1992) - Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Respir Dis*, **145**, 42-47.

Braun-Fahrländer C., Vuille J.C., Senhauser F.H., Neu U., Künzle T., Grize L., Gassner M., Minder C., Schindler C., Varonier H.S. and Wüthrich B. (1997) - Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med*, **155**, 1042-1049.

Brunekreef B., Houthuijs D., Dijkstra L. and Boleij S.M. (1990) - Indoor nitrogen dioxide exposure and children's pulmonary function. *J Air Waste Manag Assoc*, **40**, 1252-1256.

Bylin G., Hedenstierna G., Lindvall T. and Sundin B. (1988) - Ambient nitrogen dioxide concentrations increase bronchial responsiveness in subjects with mild asthma. *Eur Respir J*, **1**, 606-612.

Bylin G., Lindvall T., Rehn T. and Sundin B. (1985) - Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur J Respir Dis*, **66**, 205-217.

California Air Resources Board (CARB) (1992) - Review of the one-hour ambient air quality standard for nitrogen dioxide technical support document. California Air resources Board, State of California Air resources Board technical Support Division.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Carson T.R., Rosenholtz M.D., Wilinski F.T. and Weeks M.H. (1962) - The responses of animals inhaling nitrogen dioxide for single, short-term exposures. *Ind Hyg J*, 457-462.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté européenne.

CE (1999) - Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté européenne.

CE (2000) - Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté européenne.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne.

Chang L.-Y., Graham J.A., Miller F.J., Ospital J.J. and Crapo J.D. (1986) - Effects of subchronic inhalation of low concentrations of nitrogen dioxide. I. The proximal alveolar region of juvenile and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **83**, 46-61.

Clutton-Brock J. (1967) - Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth*, **39**, (5), 388-92.

Crapo J.D., Barry B.E., Chang L.-Y. and Mercer R.R. (1984) - Alterations in lung structure caused by inhalation of oxidants. *J Toxicol Environ Health*, **13**, 301-321.

Devlin R., Horstman D., Becker S., Gerrity T. and Madden M. (1992) - Inflammatory response in humans exposed to 2.0 ppm NO₂. *Am Rev Respir Dis*, **145**, A456.

Dijkstra L., Houthuijs D., Brunekreef B., Akkerman I. and Boleij J.S. (1990) - Respiratory health effects of the indoor environment in a population of Dutch children. *Am Rev Respir Dis*, **142**, 1172-1178.

Douglas W.W., Hepper N.G. and Colby T.V. (1989) - Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc*, **64**, (3), 291-304.

Drechsler-Parks D.M. (1987) - Effect of nitrogen dioxide, ozone, and peroxyacetyl nitrate on metabolic and pulmonary function. Institute of Health Effects.

Drechsler-Parks D.M., Bedi J.F. and Horvath S.M. (1987) - Pulmonary function responses of older men and women to NO₂. *Environ Res*, **44**, 206-212.

Drozd M., Kucharz E., Ludyga K. and Molska-Drozd T. (1976) - Studies on the effect of long-term exposure to nitrogen dioxide on serum and liver proteins level and enzyme activity in guinea pigs. *Eur J Toxicol*, **9**, 287-293.

Dupuy P.M., Shore S.A., Drazen J.M., Frostell C., Hill W.A. and Zapol W.M. (1992) - Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*, **90**, (2), 421-8.

Ehrlich R. and Henry M.C. (1968) - Chronic toxicity of nitrogen dioxide: I. Effect on resistance to bacterial pneumonia. *Arch Environ Health*, **17**, 860-865.

Ekwo E.E., Weinberger M.M., Lachenbruch P.A. and Huntley W. (1983) - Relationship of parental smoking and gas cooking to respiratory disease in children. *Chest*, **84**, 662-668.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Farahani H. and Hasan M. (1990) - Effect of NO₂ on lipids and lipid peroxydation in the CNS of the guinea-pig. *Pharmacol Toxicol*, **66**, 146-149.

Folinsbee L.J. (1992) - Does nitrogen dioxide exposure increase airways responsiveness? *Toxicol Ind Health*, **8**, 1-11.

Folinsbee L.J., Horvath S.M., Bedi J.F. and Delehunt J.C. (1978) - Effect of 0.62 ppm NO₂ on cardiopulmonary function in young male nonsmokers. *Environ Res*, **15**, (2), 199-205.

Frampton M.W., Morrow P.E., Cox C., Gibb F.R., Speers D.M. and Utell M.J. (1991) - Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis*, **143**, (3), 522-527.

Frampton M.W., Smeglin A.M., Roberts N.J., Finkelstein J.N., Morrow P.E. and Utell M.J. (1989) - Nitrogen dioxide exposure *in vivo* and human alveolar macrophage inactivation of influenza virus *in vitro*. *Environ Res*, **48**, 179-192.

Freeman G., Crane S.C., Furioli N.J., Stephens R.J., Evans M.J. and Moore W.D. (1972) - Covert reduction in ventilatory surface in rats during prolonged exposure to subacute nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis*, **106**, 563-579.

Fu Y. and Blankenhorn E.P. (1992) - Nitric oxide-induced anti-mitogenic effects in high and low responder rat strains. *J Immunol*, **148**, 2217-2222.

Gofmekler V.A., brekhman I.I., golotin V.G., Sheparev A.A. and Krivelevich E.B. (1977) - Embryotropic action of nitrogen peroxide and a complex of air pollutants. *Gig Sanit*, **12**, 22-27.

Goings S.A.J., Kulle T.J., Bascom R., Sauder L.R., Grren D.J., Hebel J.R. and Clements M.L. (1989) - Effect of nitrogen dioxide exposure on susceptibility to influenza A virus infection in healthy adults. *Am Rev Respir Dis*, **139**, 1075-1081.

Gray E., Patton F., Goldberg S. and Kaplan E. (1954) - Toxicity of the oxides of nitrogen. *Arch Ind Hyg Occup Med*, **10**, 418-422.

Grayson R.R. (1956) - Silage gas poisoning : nitrogen dioxide pneumonia, a new disease in agricultural workers. *Ann Intern Med*, **45**, 393-408.

Greene N.D. and Schneider S.L. (1978) - Effects of NO₂ on the response of baboon alveolar macrophages to migration inhibitory factor. *J Toxicol Environ Health*, **4**, 869-880.

Gregory R.E., Pickrell J.A., Hahn F.F. and Hobbs C.H. (1983) - Pulmonary effects of intermittent subacute exposure to low-level nitrogen dioxide. *J Toxicol Environ Health*, **11**, 405-414.

Groll-Knapp E., Haider M., Kienzl K., Handler A. and Trimmel M. (1988) - Changes in discrimination learning and brain activity (ERP's) due to combined exposure to NO and CO in rats. *Toxicology*, **49**, (2-3), 441-7.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Guide de la Chimie (2004) - Oxydes d'azote. Paris, CHIMEDIT.

Hackney J.D., Thiede F.C., Linn W.S., Pedersen E.E., Spier C.E., Law D.C. and Fischer D.S. (1978) - Experimental studies on human health effects of air pollutants: IV. Short-term physiological and clinical effects of nitrogen dioxide exposure. *Arch Environ Health*, **33**, 176-181.

Hasselblad V., Kotchmar D.J. and Eddy D.M. (1992) - Synthesis of environmental evidence: Nitrogen dioxide epidemiology studies. *J Air Waste Manag Assoc*, **42**, 662-671.

Haydon G.B., Davidson J.T., Lillington G.A. and Wasserman K. (1967) - Nitrogen dioxide-induced emphysema in rabbits. *Am Rev Respir Dis*, **95**, 797-805.

Hayward C.S., Kalnins W.V., Rogers P., Feneley M.P., MacDonald P.S. and Kelly R.P. (1997) - Effect of inhaled nitric oxide on normal human left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, **30**, (1), 49-56.

Hazucha M., Ginsberg J.F., McDonnell W.F., Haak E.D., Pimmel R.L., House D.E. and Bromberg P.A. (1982) - Changes in bronchial reactivity of asthmatics and normals following exposures to 0.1 ppm NO₂. pp.387400 in Air Pollution by Nitrogen Oxides. Proceedings of the US-Dutch International Symposium - Studies in Environmental Science 21. Amsterdam: Elsevier Scientific, .

Hazucha M.J., Ginsberg J.F., McDonnell W.F., Haak E.D.J., Pimmel R.L., Salaam D.E., House D.E. and Bromberg P.A. (1983) - Effects of 0.1 ppm nitrogen dioxide on airways of normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol*, **54**, 730-739.

Helleday R., Huberman D., Blomberg A., Stjernberg N. and Sandstrom T. (1995) - Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in healthy subjects. *Eur Respir J*, **8**, (10), 1664-8.

Henry M.C., Ehrlich R. and Blair W.H. (1969) - Effect of nitrogen dioxide on resistance of squirrel monkeys to *Klebsiella pneumoniae* infection. *Arch Environ Health*, **18**, 580-587.

Hibbs J.B., Taintor R.R., Vavrin Z. and Rachlin E.M. (1988) - Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun*, **157**, 87-94.

Hidekazu F. and Fujio S. (1981) - Effects of acute exposure to nitrogen dioxide on primary antibody response. *Arch Environ Health*, **36**, (3), 114-9.

Hogman M., Frostell C., Arnberg H., Sandhagen B. and Hedenstierna G. (1994) - Prolonged bleeding time during nitric oxide inhalation in the rabbit. *Acta Physiol Scand*, **151**, (1), 125-9.

Hogman M., Frostell C.G., Hedenstrom H. and Hedenstierna G. (1993) - Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis*, **148**, (6 Pt 1), 1474-8.

Holt P.G., Finlay-Jones L.M., Keast D. and Papadimitrou J.M. (1979) - Immunological function in mice chronically exposed to nitrogen oxides (NO_x). *Environ Res*, **19**, 154-162.

OXYDES D'AZOTE NO_x

HSDB (1998) - Nitrogen oxides, Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>

HSDB (2001) - Nitrogen oxides, Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>

HSDB (2002) - Nitrogen oxides, Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>

HSDB (2003) - Nitrogen oxides, Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>

Ichinose T. and Sagai M. (1982) - Studies on biochemical effects of nitrogen dioxide: III. Changes of the antioxidative protective systems in rat lungs and of lipid peroxydation by chronic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, **66**, 1-8.

INERIS (2004a) - Seuils de toxicité aiguë : dioxyde d'azote (NO₂), Institut National de l'Environnement et des Risques. <http://www.ineris.fr>

INERIS (2004b) - Seuils de toxicité aiguë : monoxyde d'azote (NO), Institut National de l'Environnement et des Risques. <http://www.ineris.fr>

INRS (1996) - Fiche toxicologique n° 133 - Monoxyde d'azote/Peroxyde d'azote, Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html

INRS (2005) - Note documentaire n°2098 - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

IUCLID (2000) - Dinitrogen tetroxide, International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM

Jarvis D., Chinn S., Luczynska C. and Burney P. (1996) - Association of respiratory symptoms and lung function in young adults with use of domestic gas appliances. *Lancet*, **347**, 426-431.

Jones G.R., Proudfoot A.T. and Hall J.I. (1973) - Pulmonary effects of acute exposure to nitrous fumes. *Thorax*, **28**, (1), 61-5.

Kagawa J. (1982) - Respiratory effect of 2-hr exposure to 1.0 ppm nitric oxide in normal subjects. *Environ Res*, **27**, (2), 485-90.

Kagawa J. (1986) - Experimental studies on human health effects of aerosol and gaseous pollutants. *Aerosols: Research, risk assessment and control strategies*, Williamsburg, Chelsea, Michigan, Lewis Publishers.

Keller M.D., Lanese R.R., Mitchell R.I. and Cote R.W. (1979) - Respiratory illness in households using gas and electricity for cooking: II. Symptoms and objective findings. *Environ Res*, **19**, 504-515.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Kerr H.D., Kulle T.J., McIlhany M.L. and Swidersky P. (1979) - Effects of nitrogen dioxide on pulmonary function in human subjects: An environmental chamber study. *Environ Res*, **19**, 392-404.

Kim S.U., Koenig J.Q., Pierson W.E. and Hanley Q.S. (1991) - Acute pulmonary effects of nitrogen dioxide exposure during exercise in competitive athletes. *Chest*, **99**, (4), 815-819.

Kripke B.J. and Sherwin R.P. (1984) - Nitrogen dioxide exposure-influence on rats testes. *Anesth Analg (NY)*, **63**, 526-528.

Kulle T.J. (1982) - Effects of nitrogen dioxide on pulmonary function in normal health humans and subjects with asthma and chronic bronchitis. Air pollution by nitrogen oxides: proceedings of the US-Dutch international Symposium, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers.

Kwon N.S., Stuehr D.J. and Nathan C.F. (1991) - Inhibition of tumour cell ribonucleotide reductase by macrophage-derived nitric oxide. *J Exp Med*, **174**, 761.

Lauwerys R.R. (1999) - Dioxyde d'azote. Paris, 4nd. MASSON.

Lepoivre M., Fieschi F., Coves J., Rthelander L. and Fontecave M. (1991) - Inactivation of ribonucleotide reductase by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*, **179**, 442-448.

Linn W.S. and Hackney J.D. (1984) - Short-term human respiratory effects of nitrogen dioxide : determination of quantitative dose-response profiles - Phase I. Exposure of healthy volunteers to 4 ppm NO₂. Rancho Los Amigos Hospital (Coordinating Research Council).

Linn W.S., Shamoo D.A., Spier C.E., Valencia L.M., Anzar U.T., Venet T.G., Avol E.L. and Hackney J.D. (1985a) - Controlled exposure of volunteers with chronic obstructive pulmonary disease to nitrogen dioxide. *Arch Environ Health*, **40**, 313-317.

Linn W.S., Solomon J.C., Trim S.C., Spier C.E., Shamoo D.A., Venet T.G., Avol E.L. and Hackney J.D. (1985b) - Effects of exposure to 4 ppm nitrogen dioxide in healthy and asthmatic volunteers. *Arch Environ Health*, **40**, 234-239.

Lowry T. and Schuman L.M. (1956) - "Silo-filler's disease" - a syndrome caused by nitrogen dioxyde. *J Am Med Asso*, **162**, (3), 153-160.

Mc Ewen J.D. and Vernet E.H. (1970) - Toxic hazards research unit annual technical report. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson Air Force Base. AMRL-TR-70-77, AD 714694.

Melia R.J.W., Florey C.V., Altman D.G., Darby S.C., Palmes E.D. and Goldstein B.D. (1978) - Differences in NO₂ levels in kitchens with gas or electric cookers. *Atm Environ*, **12**, 1379-1381.

Melia R.J.W., Florey C.V., Cau V., Atman D.G. and Swan A.V. (1977) - Association between gas cooking and respiratory disease in children. *Br Med J*, **2**, 149-152.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Melia R.J.W., Florey C.V. and Chinn S. (1979) - The relation between respiratory illness in primary schoolchildren and the use of gas for cooking: I. Results from a national survey. *Int J Epidemiol*, **8**, 333-338.

Melia R.J.W., Florey C.V., Morris R.W., Goldstein B.D., John H.H., Clark D., Craighead I.B. and Mackinlay J.C. (1982) - Childhood respiratory illness and the home environment: II. Association between respiratory illness and nitrogen dioxide, temperature and relative humidity. *Int J Epidemiol*, **11**, 164-169.

Mercer R.R., Costa D.L. and Crapo J.D. (1995) - Effects of prolonged exposure to low doses of nitric oxide or nitrogen dioxide on the alveolar septa of the adult rat lung. *Lab Invest*, **73**, (1), 20-38.

Merck (1996) - Nitrogen oxides - The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 12th. Merck and co.

Miller F.J., Graham J.A., Raub J.A., Illing J.W., Ménache M.G., House D.E. and Gardner D.E. (1987) - Evaluating the toxicity of urban patterns of oxidant gases: II. Effects in mice from chronic exposure to nitrogen dioxide. *J Toxicol Environ Health*, **21**, 99-112.

Milne J.E. (1969) - Nitrogen dioxide inhalation and bronchiolitis obliterans. A review of the literature and report of a case. *J Occup Med*, **11**, (10), 538-47.

Mohsenin V. (1988) - Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects. *Arch Environ Health*, **43**, (3), 242-6.

Morrow P.E. and Utell M.J. (1989) - Responses of susceptible subpopulations to nitrogen dioxide. Institute of Health Effects. 23.

Moriguchi M., Manning L.R., Manning J.M. (1992) -Nitric oxide can modify amino acid residues in proteins *Biochem Biophys Res Commun*, **183**,2 598-604. Rockefeller University, New York (Ny) 10021.

Murphy S.D., Ulrich C.E., Frankowitz S.H. and Xintaras C. (1964) - Altered function in animals inhaling low concentration of ozone and nitrogen dioxide. *Am Ind Hyg Ass J*, **25**, 246-253.

Neas L.M., Ware J.H., Spengler J.D., Ferris B.G. and Speizer F.E. (1990) - The association of indoor nitrogen dioxide levels with respiratory symptoms and pulmonary function in children. Indoor air '90: Proceedings of the 5th International conference on Indoor air quality and climate, volume 1, Human Health, comfort and performance, International Conference on indoor air quality and climate, Inc, Ottawa, ON, Canada.

Nguya T., Brunson D., Crespi C.L., Penman B.W., Wishnok J.S. and Tannenbaum S.R. (1992) - DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, **89**, 3030-3034.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Norwood W.D., Wisehart D.E., Earl C.A., Adley F.E. and Anderson D.E. (1966) - Nitrogen dioxide poisoning due to metal-cutting with oxyacetylene torch. *J Occup Med*, **8**, (6), 301-6.

Oda H., Nogami H., Kusumoto S., Nakajima T., Kurata A. and Imai K. (1976) - Long-term exposure to nitric oxide in mice. *Taiki Osen Kenkyu*, **11**, 150-160.

Oda H., Nogami H. and Nakajima T. (1980) - Reaction of hemoglobin with nitric oxide and nitrogen dioxide in mice. *J Toxicol Environ Health*, **6**, (3), 673-678.

OEHHA (1999) - REL of nitrogen dioxide, Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/

Ogston S.A., Florey C.V. and Walter C.H.M. (1985) - The tayside infant morbidity and mortality study: effect on health of using gas for cooking. *Br Med J*, **290**, 957-960.

OMS (2000a) - Air Quality Guidelines for Europe, World Health Organization. www.euro.int/air/Activities/20020620_1

OMS (2000b) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen, 2nd.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva, 3rd.

OMS IPCS (1997) - Environmental Health Criteria EHC 188: Nitrogen oxides, World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>

Ostro B.D., Lipsett M.J., Mann J.K., Krupnick A. and Harrington W. (1993) - Air pollution and respiratory morbidity among adults in Southern California. *Am J Epidemiol*, **137**, 691-700.

Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T., Stone D. and Wallwork J. (1991) - Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*, **338**, (8776), 1173-4.

Pershagen G., Rylander E., Eriksson M. and Nordvall S.L. (1995) - Air pollution involving nitrogen dioxide exposure and wheezing bronchitis in children. *Int J Epidemiol*, **24**, 1147-1153.

Persson M.G., Gustafsson L.E., Wiklund N.P., Moncada S. and Hedqvist P. (1990) - Endogenous nitric oxide as a probable modulator of pulmonary circulation and hypoxic pressor response *in vivo*. *Acta Physiol Scand*, **140**, 449-457.

Pflessner G. (1935) - Die Bedeutung des Stickstoffmonoxyds bei der Vergiftung durch Nitrose gase. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*, **179**, 545-557.

Pilotto L.S., Douglas R.M., Attewell R.G. and Wilson S.R. (1997) - Respiratory effects associated with indoor nitrogen dioxide exposure in children. *Int J Epidemiol*, **26**, 788-796.

Port C.D., Ketels K.V., Coffin D.L. and Kane P. (1977) - A comparative study of experimental and spontaneous emphysema. *J Toxicol Environ Health*, **2**, 589-604.

Prager J.C. (1995) - Nitrogen oxides. Van Nostrand Reinhold.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Richter A. and Damji K.S. (1988) - Changes in T-lymphocyte subpopulations and natural killer cells following exposure to ambient levels of nitrogen dioxide. *J Toxicol Environ Health*, **25**, 247-256.

Richter A. and Damji K.S. (1990) - The relationship between inhalation of nitrogen dioxide, the immune system, and progression of a spontaneously occurring lymphoma in AKR mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **10**, 225-230.

Robertson A., Dodgson J., Collings P. and Seaton A. (1984) - Exposure to oxides of nitrogen: respiratory symptoms and lung function in British coalminers. *Br J Ind Med*, **41**, (2), 214-9.

Roger L.J., Horstman D.H., Mc Donnell W., Kehrl H., Ives P.J., Seal E.J., Chapman R. and Massaro E. (1990) - Pulmonary function, airway responsiveness, and respiratory symptoms in asthmatics following exercise in NO₂. *Toxicol Ind Health*, **6**, 155-171.

Sackner M.A., Broudy M., Friden A. and Cohn M.A. (1980) - Effects of breathing low levels of nitrogen dioxide for four hours on pulmonary function of normal adults. *Am Rev Respir Dis*, **121**, 254S.

Sagai M. and Ichinose T. (1987) - Lipid peroxydation and antioxydative protection mechanism in rat lungs upon acute and chronic exposure to nitrogen dioxide. *Environ Health Perspect*, **73**, 179.

Sagai M., Ichinose T. and Kubota K. (1984) - Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. IV. relation between the change of lipid peroxydation and the antioxydative protective system in rat lungs upon life span exposure to low levels of NO₂. *Toxicol Appl Pharmacol*, **73**, 444-456.

Samet J.M., Cushing A.H., Lambert W.E., Hunt W.C., McLaren L.C., Young S.A. and Skipper B.J. (1993) - Nitrogen dioxide and respiratory illness in infants. *Am Rev Respir Dis*, **148**, 1258-1265.

Samet J.M., Tager I.B. and Speizer F.E. (1983) - The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis*, **127**, 508-552.

Sanna A., Kurtansky A., Veriter C. and Stanescu D. (1994) - Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men. *Am J Respir Crit Care Med*, **150**, (6 Pt 1), 1702-4.

Schlesinger R.B., Lung-Chi C. and Zelikoff J.T. (2000) - Sulfur and nitrogen oxides. New York, Kluwer Academic Publishers.

Schnitzlein C.T., Bice D.E., Rebar A.H., Wolff R.K. and Beethe R.L. (1980) - Effect of lung damage by acute exposure to nitrogen dioxide on lung immunity in the rat. *Environ Res*, **23**, (2), 362-70.

Sherwin R.P., Shih J.C., Lee J.D. and Ransom R. (1986) - Serotonin content of the lungs, brains, and blood of mice exposed to 0.45 ppm nitrogen dioxide. *J Am Coll Toxicol*, **5**, 583-588.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Silbaugh S.A., Mauderly J.L. and Macken C.A. (1981) - Effects of sulfuric acid and nitrogen dioxide on airway responsiveness of the guinea pig. *J Toxicol Environ Health*, **8**, (1-2), 31-45.

Stacy R.W., Seal E.J., House D.E., Green J., Roger L.J. and Raggio L. (1983) - A survey of effects of gaseous and aerosol pollutants on pulmonary function of normal males. *Arch Environ Health*, **38**, 104-115.

Stadler J., Billiar T.R., Curran R.D., Stuehr D.J., Ochoa J.B. and Simmons R.L. (1991) - Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes. *Am J Physiol*, **260**, C910-C916.

Stavert D.M. and Lehnert B.E. (1990) - Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol*, **2**, 53-67.

Stevens M.A., Ménache M.G., Crapo J.D., Miller F.J. and Graham J.A. (1988) - Pulmonary function in juvenile and young adult rats exposed to low-level NO₂ with diurnal spikes. *J Toxicol Environ Health*, **23**, 229-240.

Tabacova S. and Balabaeva L. (1988) - Nitrogen dioxide embryotoxicity and lipid peroxidation 16th Conference of the European Teratology Society, 19-22 September 1988, Baveno, Italy. *Teratology*, **38**, (2), 29A.

Tabacova S., Balabaeva L. and Vardev F. (1984) - Nitrogen dioxide: Maternal and fetal effects. 25th Congress of the European society of Toxicology, Budapest, Hungary, 11-14 June 1984,

Tabacova S., Nikiforov B. and Balabaeva L. (1985) - Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide. *Neurobehav Toxicol Teratol*, **7**, 785-789.

Tepper J.S., Costa D.L., Winsett D.W., Stevens M.A. and Doerfler D.L. (1993) - Near-lifetime exposure of the rat to a stimulated urban profile of nitrogen dioxide: pulmonary function evaluation. *Toxicol Appl Pharmacol*, **20**, (1), 88-96.

Toyama T., Tsunoda T., Nakaza M., Higashi T. and Nakadate T. (1981) - Airway response to short-term inhalation of NO₂, O₃ and their mixture in healthy men. *Sangyo Igaku*, **23**, 285-293.

Troncy E., Francoeur M. and Blaise G. (1997) - Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications and toxicology. *Can J Anaesth*, **44**, (9), 973-88.

Tse R.L. and Bockman A.A. (1970) - Nitrogen dioxide toxicity. Report of four cases in firemen. *J Am Med Assoc*, **212**, (8), 1341-4.

US EPA (1993) - Air Quality criteria for oxides of nitrogen. Research Triangle Park. U S Environmental Protection Agency. EPA/600/8-91/049aF-cF.3v.

US EPA (IRIS) (1994a) - Nitrogen dioxide (CASRN 10102-44-0) - Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD), U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>

OXYDES D'AZOTE NO_x

US EPA (IRIS) (1994b) - Nitric oxide (CASRN 10102-44-0) - Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD), U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>

Verein Deutscher Ingenieure. (1985) - Maximale Immissions-Werte Zum Schutze des Menschen: Maximale Immissions-Konzentrationen für Stickstoffdioxid (Maximum emission values for the protection of human health: maximum emission concentrations for nitrogen dioxide). In: *VDI-Hand Rein der Luft, Vol. 1*. Düsseldorf, VDI-verlag, Part 12.

Victorin K. (1994) - Review of the genotoxicity of nitrogen oxides. *Mutat Res*, **317**, 43-55.

Viegi G., Carrozzi L., Paoletti P., Vellutini M., Diviggiano E., Baldacci S., Modena P., Mammini U., Di Pede C. and Giuntini C. (1992) - Effects of the home environment on respiratory symptoms of a general population sample in Italy. *Arch Environ Health*, **47**, 64-70.

Volkmer R.E., Ruffin R.E., Wigg N.R. and Davies N. (1995) - The prevalence of respiratory symptoms in South Australian preschool children . I. geographic location II. Factors associated with indoor air quality. *J Pediatr Child Health*, **31**, 112-120.

von Nieding G., Krekeler H., Fuchs R., Wagner H.M. and Koppenhagen K. (1973a) - Studies of the acute effects of NO₂ on lung function: influence on diffusion, perfusion and ventilation in the lungs. *Int Arch Arbeitsmed*, **31**, 61-72.

von Nieding G. and Wagner H.M. (1977) - Experimental studies on the short-term effect of air pollutants on pulmonary function in man: two-hour exposure to NO₂, O₃ and SO₂ alone and in combination. Fourth International Clean Air Congress, Tokyo, Japan, Japanese Union of Air Pollution Prevention Associations.

von Nieding G. and Wagner H.M. (1979) - Effects of NO₂ on chronic bronchitis. *Environ Health Perspect*, **29**, 137-142.

von Nieding G., Wagner H.M., Casper H., Beuthan A. and Smidt U. (1980) - Effect of experimental and occupational exposure to NO₂ in sensitive and normal subjects. Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers.

von Nieding G., Wagner H.M. and Krekeler H. (1973) - Investigation of the acute effects of nitrogen monoxide on lung function in man. 3rd International Clean Air Congress, Dusseldorf, Germany, Verein Deutscher Ingenieure.

von Nieding G., Wagner H.M., Krekeler H., Lollgen H., Fries W. and Beuthan A. (1979) - Controlled studies of human exposure to single and combined action of NO₂, O₃, and SO₂. *Int Arch Occup Environ Health*, **43**, (3), 195-210.

von Nieding G., Wagner H.M., Krekeler H., Smidt U. and Muysers K. (1970) - Absorption of NO₂ in low concentrations in the respiratory tract and its acute effects on lung function and circulation. Second International Clean Air Congress, Washington, Dc,

OXYDES D'AZOTE NO_x

Wagner H.M. (1970) - Absorption von NO und NO₂ in MIK- und MAK-Konzentrationen bei der Inhalation (Absorption of NO and NO₂ in mik- and mak- concentrations during inhalation). *Staub Reinhaltung Luft*, **30**,

Wagner H.M. (1985) - Update of a study for establishing criteria (dose/effect relationships) for nitrogen oxides. Office for Official Publications of the European Communities. EUR 9412 EN.

Walters S., Phupinyokul M. and Ayres J. (1995) - Hospital admissions rates for asthma and respiratory disease in the West midlands: their relationship to air pollution levels. *Thorax*, **50**, 948-954.

Ware J.H., Dockery D.W., Spiro A.I., Speizer F.E. and Ferris B.G. (1984) - Passive smoking gas cooking and respiratory health of children living in six cities. *Am Rev Respir Dis*, **129**, 366-374.

Weinberg E.D. (1992) - Iron depletion: A defense against intracellular infection and neoplasia. *Life Sci*, **50**, 1289-1297.

Wink D.A., Kasprzak K.S., Maragos C.M., Elespuru R.K., Misra M. and Dunams T.M. (1991) - DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*, **254**, 1001-1003.

Yakimchuk P.P. and Chelikanov K.N. (1972) - Data for a sanitary basis of the mean daily maximum permissible concentration of nitrogen dioxide in atmospheric air. Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, Office of Air Programs.

Yokoyama E. (1968) - Uptake of SO₂ and NO₂ by the isolated upper airways. *Bull Inst Public Health (Tokyo)*, **17**, 302-306.

Yoshida K. and Kasama K. (1987) - Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect*, **73**, 201-206.

Yoshida K., Kasama K., Kitabatake M., Okuda M. and Imai M. (1980) - Metabolic fate of nitric oxide. *Int Arch Occup Environ Health*, **46**, 71-77.

Zwemer F.L., Jr., Pratt D.S. and May J.J. (1992) - Silo filler's disease in New York State. *Am Rev Respir Dis*, **146**, (3), 650-3.

OXYDES D'AZOTE NO_x

8. ADDENDUM

ADDENDUM 1 (2011 / VTR)

1. Introduction

Le présent addendum modifie le paragraphe 3.4. de la fiche de données toxicologiques et environnementales des oxydes d'azote.

2. Nouvelle version du paragraphe 3.4

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur toxicologique de référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA

3.4.1.1 Effets à seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision de la VTR
Dioxyde d'azote (10102-44-0)	OEHHA	Inhalation aiguë	1	REL = 0,25 ppm (0,47 mg.m ⁻³)	2008

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'OEHHA propose une REL de 0,25 ppm pour une exposition aiguë par inhalation (2008).

Cette valeur est établie à partir d'un rapport d'étude de la California Air Resources Board (1992) concernant la population sensible des asthmatiques. L'effet critique retenu est l'augmentation de la réactivité bronchique. Un NOAEL de 0,25 ppm est rapporté pour une exposition de 1 heure.

OXYDES D'AZOTE NO_x

Facteur d'incertitude : le facteur d'incertitude retenu est de 1.

Calcul : 0,25 ppm x 1 = 0,25 ppm (0,47 mg.m⁻³)

3.4.1.2 Effets sans seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Aucune VTR n'est disponible pour les effets sans seuil des dioxydes d'azote.

3.4.2. Valeur toxicologique de référence élaborée par d'autres institutions de référence

Aucune VTR n'est disponible pour les dioxydes d'azote.

3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues pour les effets sans seuil par l'INERIS

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ces choix de VTR. La seule valeur disponible n'est donc pas retenue par l'INERIS.

BIBLIOGRAPHIE

OEHHA (2008) - Technical Support Document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.