



ENSP

ECOLE NATIONALE DE
LA SANTE PUBLIQUE

RENNES

Ingénieur du Génie Sanitaire

Promotion 2005-2006

Atelier Santé Environnement

**Risques sanitaires associés à l'indium
et ses composés**

Présenté par :

Sandrine AUGY

Charlotte GUÉRIN

Julien LAMOUR

Référent pédagogique :

Denis BARD

Remerciements

Nous remercions Denis Bard pour son encadrement, sa disponibilité et ses conseils avisés qui nous ont aidé à réaliser ce travail.

Sommaire

Liste des tableaux et figures

Liste des sigles utilisés

I n t r o d u c t i o n	1
1 Présentation de l'indium	2
1.1 Généralités	2
1.1.1 Bref historique	2
1.1.2 Propriétés physico-chimiques	2
1.1.3 Formes et composés de l'indium	3
1.2 Sources d'indium et principales applications	4
1.2.1 Etat naturel et abondance	4
1.2.2 Ressources	5
1.2.3 Principales applications de l'indium et ses composés.....	8
1.2.4 Conclusion et perspectives	13
1.3 Rejets dans l'environnement	14
1.3.1 Sources de rejet	14
1.3.2 Comportements de l'indium et éventuels transferts dans l'environnement	14
1.4 Méthodes d'analyse	15
2 Identification des dangers associés à l'indium et ses composés	16
2.1 Toxicocinétique	16
2.1.1 Absorption et distribution.....	16
2.1.2 Métabolisation	18
2.1.3 Excrétion.....	18
2.2 Toxicodynamie – études expérimentales sur les rongeurs	20
2.2.1 Toxicité systémique.....	20
2.2.2 Toxicité de l'indium sur le système respiratoire.....	21
2.2.3 Toxicité de l'indium sur le foie	25
2.2.4 Toxicité rénale de l'indium	25
2.2.5 Effets reprotoxiques et embryotoxiques.....	25
2.2.6 Effets sur le système immunitaire	32
2.2.7 Effets mutagènes.....	32
2.2.8 Effets cancérigènes.....	33

2.3	Indices toxicologiques.....	33
2.4	Effets de l'indium sur la santé humaine.....	35
3	Vers une évaluation des risques sanitaires	36
3.1	Choix des VTR.....	36
3.1.1	VTR existantes	36
3.1.2	Détermination d'une VTR par la méthode de la dose repère	37
3.2	Evaluation de l'exposition	43
3.2.1	Exposition hors du milieu industriel	43
3.2.2	Exposition en milieu industriel	43
3.3	Discussion sur les problèmes rencontrés pour réaliser l'évaluation des risques sanitaires.....	45
3.3.1	Caractérisation insuffisante des risques pour l'homme.....	45
3.3.2	Connaissances insuffisantes des activités industrielles mettant en œuvre de l'indium	46
3.3.3	Absence de VTR par inhalation	46
3.3.4	Absence de mesure des teneurs en indium dans l'air	47
3.3.5	Absence de données sur la population exposée	48
4	Gestion des risques associés à l'indium et ses composés	49
4.1.1	Limitation de l'exposition de la population.....	49
4.1.2	Indicateurs d'exposition a l'indium	50
	Conclusion.....	53
	Index	55
	Bibliographie	59
	Liste des annexes	

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Panneaux solaires avec cellules photovoltaïques	9
Figure 2 : Différentes utilisations de l ¹¹¹ In en imagerie médicale	12
Figure 3 : Proportions des différents types d'applications de l'indium dans le monde en 2004	13
Figure 4: Evolution du gain pondéral durant (a) et après (b) la période d'administration intratrachéale d'InAs (4mg/kg) et d'InP (3 mg/kg) 2 fois par semaine	20
Figure 5 : Représentation de la détermination de la BMD et de la BMD-L	38
Figure 6 : Saisie des données sous BMDS et choix du modèle.....	39
Figure 7 : Choix de la dose repère	39
Figure 8 : Représentation graphique des résultats du modèle continu linéaire	41
Tableau 1: Propriétés physico-chimiques de l'indium.....	3
Tableau 2: Production d'indium primaire estimée par pays (tonnes).....	6
Tableau 3: Réserves mondiales d'indium par pays, estimées en 2001	6
Tableau 4 : Synthèse des caractéristiques toxicocinétique de l'indium	19
Tableau 5 : Principales études montrant la diminution du gain pondéral liée l'exposition à l'indium par voie intratrachéale	20
Tableau 6 : Incidence des lésions pulmonaires chez les hamsters traités avec l'InAs	22
Tableau 7: Lésions inflammatoires pulmonaires chez les hamsters traités à l'ITO et à l'InP	23
Tableau 8: Synthèse des effets sur les voies respiratoires après exposition par voie intratrachéale	24
Tableau 9 : Synthèse des effets reprotoxiques et embryotoxiques.....	30
Tableau 10: Indices toxicologiques de référence (d'après Blazka et al, 1998)	34
Tableau 11 : Dose orale de références (RfD) proposée par Moskowitz et al. (1995).....	36
Tableau 12 : Résultats des tests de toxicité du CIS chez le rat	38
Tableau 13 : Résultats obtenus avec les différents modèles sous BMDS.....	40
Tableau 14 : Résultats obtenus avec le modèle continu linéaire pour différentes BMR	40
Tableau 15 : Doses orales de référence calculées à partir des BMR-L.....	41
Tableau 16 : Principales statistiques des indicateurs biologiques d'exposition à l'In	51

Liste des sigles utilisés

ALAD :	d-aminolevulinique acide déshydratase
BMD :	Benchmark dose, dose repère
BMD-L :	Borne inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD
BMR :	Benchmark Response, réponse repère
CIS :	Copper Indium Disselenide, disséléniure d'indium et de cuivre
CTR :	Cathode-Ray Tubes, écrans à tube cathodique
CVD :	Chemical Vapor Deposition, dépôt par vapeur chimique
FPDs :	Flat Panel Displays, écrans plats
ITO :	Indium Tin Oxyde, oxyde d'étain et d'indium
LCDs :	Liquid Crystal Displays, écrans à cristaux liquides
LED :	Light Emitting Diodes, Diodes Electroluminescentes
LOAEL :	Lowest Observed Adverse Effect Level (= DMENO : Dose Minimale avec Effet Nocif Observé)
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health
NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level (= DSENO : Dose Sans Effet Nocif Observé)
RfD :	Reference Dose (= Dose de Référence)
TWA :	Time Weighted Average
US EPA :	United States Environmental Protection Agency (agence américaine de la protection de l'environnement)
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence
WHO :	World Health Organisation (= OMS : Organisation Mondiale de la Santé)

Introduction

Découvert peu après la moitié du XIX^{ème} siècle, l'indium est un métal très peu connu du grand public. Pourtant ses applications et le nombre de composés à base d'indium n'ont cessé de se diversifier et d'augmenter au cours du XX^{ème} siècle. Aujourd'hui, l'indium trouve son application principale dans la fabrication des écrans plats et des écrans à cristaux liquides. La demande mondiale en indium métal est ainsi directement soumise à l'augmentation continue de la consommation de ces produits de hautes technologies et atteint aujourd'hui une croissance exponentielle.

Cependant, peu de données sont disponibles concernant les éventuels risques pour la santé humaine associés à une exposition à l'indium et à ses composés. L'objectif de ce rapport est donc de faire la synthèse des données existantes sur les caractéristiques de l'indium et de ses composés, leurs applications et leurs éventuels effets sur la santé afin de répondre aux différentes questions suivantes :

Où trouve-t-on l'indium ? Quelles sont ses applications ?

Quels sont ses comportements physicochimiques dans l'environnement ?

Quels sont les dangers pour la santé associés à l'indium et ses composés ?

Quelles sont les données d'exposition et les valeurs toxicologiques de références disponibles ?

Une évaluation des risques sanitaires est-elle possible ?

Quelles recommandations pouvons-nous proposer pour limiter les risques identifiés ?

Afin de répondre à ces différentes interrogations, ce rapport présentera d'abord les propriétés de l'indium et de ses composés, ses utilisations et son comportement dans l'environnement. La deuxième partie s'intéressera ensuite à l'identification des dangers pour la santé associés à une exposition à l'indium. Dans la troisième partie, nous nous interrogerons sur la faisabilité d'une évaluation des risques sanitaires. Enfin, la quatrième partie présentera des recommandations pour la gestion des risques associés à l'indium.

1 Présentation de l'indium

1.1 Généralités

L'indium est l'élément chimique qui a pour symbole In et comme nombre atomique 49 dans le tableau périodique des éléments. C'est un métal que l'on trouve dans les minerais de zinc, cuivre et étain. Son nom a pour origine la ligne indigo de son spectre d'absorption atomique.

Actuellement l'application principale est le revêtement de surface en couche mince (thin-films coatings) d'oxyde d'étain et d'indium (ITO) dans l'industrie des écrans à cristaux liquides (LCDs). L'indium est également très utilisé dans les alliages, les composants électriques et les semi-conducteurs (Encyclopédie Wikipedia, Indium).

1.1.1 Bref historique

En 1863, l'indium est découvert en Allemagne par Ferdinand Reich et H.T. Richter alors qu'ils recherchaient du thallium dans des minerais de zinc à l'aide d'un spectrographe. La production d'indium aux Etats-Unis commence en 1926. Cependant la véritable recherche concernant cet élément ne débute qu'en 1934. Pendant la seconde guerre mondiale, l'indium est utilisé dans l'aviation militaire. Ce n'est qu'en 1952 que débute sa large utilisation dans le domaine des semi-conducteurs. La production augmente alors régulièrement avec la diversification progressive des applications (composants électroniques, alliages fusibles, soudures). Dans les années 1980, la demande poursuit son augmentation avec notamment une nouvelle application dans le domaine du nucléaire. Au milieu et vers la fin des années 1980, les semi-conducteurs à base d'Indium Phosphite (InP) et les couches minces à base d'oxyde d'étain et d'indium (ITO) utilisés dans les écrans à cristaux liquides (LCDs) se développent. En 1992, l'utilisation de l'indium dans les revêtements en couche mince devient la principale application (Jorgenson, 2004). Ceci reste toujours en vrai en 2003 : la demande massive en écrans LCDs, ordinateurs portables, écrans plats et autres technologies qui utilisent des revêtements à base d'ITO conduit à une consommation mondiale estimée à environ 450 tonnes/an (George, 2003).

1.1.2 Propriétés physico-chimiques

L'indium est un métal brillant, de couleur blanc-argenté, très malléable et ductile. Il conserve sa malléabilité/ses propriétés plastiques à des températures proches de 0°C, ce qui fait de lui un composé idéal pour des applications sous vide et à des températures cryogéniques. (Indium Corporation of America). L'indium est soluble dans les acides

minéraux, n'est pas affecté par les composés alcalins, par l'eau bouillante ou la majorité des acides organiques. Il résiste à la corrosion à température ordinaire, mais s'oxyde à de hautes températures (Jorgenson, 2004).

Les caractéristiques physico-chimiques de l'indium, métal de post-transition (IIIa) situé dans le tableau périodique des éléments entre le groupe des métalloïdes et des métaux de transition, sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques de l'indium

(Encyclopédie Wikipedia, Indium)

Numéro CAS :	7440-74-6
Symbole :	In
Numéro atomique :	49
Masse molaire :	114,82 g/mol
Valence :	3
Densité :	7,31 g/cm ³ à 20°C
Point de fusion :	429,75 K (156,60 °C)
Point d'ébullition :	2345 K (2 072 °C)
Electronégativité :	1,78 (échelle de Pauling)
Rayon atomique :	155ppm
Rayon de covalence :	144ppm
Configuration électronique :	[Kr]4d ¹⁰ 5s ² 5p ¹
Structure :	Tétraгонаle à faces centrées
Couleur :	Blanc-argenté
Isotopes notables :	¹¹³ In stable (4,3% de l'indium naturel) avec 64 neutrons ¹¹⁵ In radioactif (95,7% de l'indium naturel), demi-vie = 4,41*10 ¹⁴ ans

L'indium à l'état naturel possède deux isotopes : l'un, ¹¹³In, est stable, l'autre, ¹¹⁵In, qui constitue 95,7% de l'indium naturel, est légèrement radioactif avec une très longue durée de demi-vie (Jorgenson, 2004). Il se dégrade très lentement en étain en émettant des rayonnements bêta. Les autres isotopes radioactifs identifiés sont nombreux mais très instables, leurs durées de vie variant, selon l'isotope considéré, de quelques secondes à quelques dizaines de jours au maximum (Encyclopédie Wikipedia ; Webelement)

L'indium forme des composés monovalents, divalents et trivalents, les composés trivalents étant les plus stables et les plus abondants (HSDB, indium compounds, 2002)

1.1.3 Formes et composés de l'indium

L'indium métallique est produit sous différentes formes : feuille et ruban, lingot, assiette, poudre, balles, fil.

L'indium peut se combiner avec un nombre significatif de métaux et former des systèmes binaires ou ternaires. On distingue :

- Les alliages avec le bismuth (Bs), le cadmium (Cd), le plomb (Pb), l'étain (Sn) souvent utilisés dans les applications nécessitant un bas point de fusion ;
- Les alliages plomb-argent-indium (Pb-Ag-In), plomb-étain-indium (Pb-Sn-In) et étain-indium (Sn-In) qui ont des points de fusion entre 100°C et 300°C et sont utilisés dans les soudures. Ils offrent une importante résistance à la corrosion des alcalins. Le plus important de ces alliages est l'oxyde d'étain et d'indium (Indium Tin Oxyde, ITO).

L'indium peut s'associer également avec d'autres éléments pour former les composés commerciaux les plus courants :

- Avec des composés halogénés : InBr_3 , InCl_3 , InCl_2 , InF_3 , InI_3 , InI ;
- Avec des nitrates : $\text{In}(\text{NO}_3)_3$;
- Avec groupements alkyls : $\text{In}(\text{CH}_3)_3$, $\text{In}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, $\text{In}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$;
- Avec des groupements hydroxydes : $\text{In}(\text{HO})_3$;
- Avec des groupements phosphates : InPO_4 ;
- Avec des groupements sulfates : $\text{In}_2(\text{SO}_4)_3$;
- Avec du soufre : In_2S_3

L'indium existe également sous forme d'oxydes : In_2O_3 , In_2O , InO .

L'indium peut également former des composés intermétalliques en se combinant avec des métaux précieux, le magnésium, le groupe du fer et les terres rares*.

Il peut également s'associer à des éléments metalloïdes ou non-métalliques : l'antimoine (InSb), le phosphore (InP), l'arsenic (InAs). Ces composés constituent la famille la plus importante des composés semi-conducteurs à base d'indium.

1.2 Sources d'indium et principales applications

1.2.1 Etat naturel et abondance

L'indium est un élément rare : il est le 61^{ème} élément en abondance dans l'écorce terrestre avec une proportion de 0,24 ppm par unité de poids. Il est donc trois fois plus abondant que l'argent ou le mercure.

* Définition en index

L'indium est principalement présent en de très faibles proportions dans les minerais sulfureux de zinc tels que la sphalerite ou blende (formule : ZnS) et la marmatite ou christophite (formule : (Fe, Zn)S). Les propriétés géochimiques de l'indium sont telles qu'on le trouve également dans les minerais d'étain, de manganèse, de tungstène, de cuivre, de fer, de plomb, de cobalt et de bismuth. Cependant, l'exploitation de la plupart de ces gisements n'est pas économiquement viable pour extraire de l'indium. Il est à noter que les gisements d'étain et de tungstène contiennent les concentrations les plus élevées connues. Cependant l'extraction de l'indium de ces gisements étant techniquement difficile, leur exploitation est pour l'instant peu envisageable d'un point de vue économique (Jorgenson, 2004 ; Indium, 2005°).

Les teneurs en indium dans les concentrats de zinc sont relativement variables d'une mine de zinc à l'autre : par exemple, à Kidd Creek, Ontario, au Canada, la proportion d'indium dans un concentrat de zinc s'élève à 0.27 pour 1000 en poids, à Polaris, au Canada, cette même proportion est évaluée à 0.1 pour 1000 en poids (Jorgenson, 2004). On estime que les teneurs moyennes en indium des dépôts de zinc d'où est extrait l'indium sont comprises entre 0.001 et 0.1 pour 1000 par unité de poids.

1.2.2 Ressources

On distingue deux ressources en indium (Jorgenson, 2004, George, 2003) :

a) Ressource primaire : l'indium primaire est issu directement de l'exploitation minière et du raffinage des minerais de zinc. Dans une moindre extension il est extrait des minerais d'étain, de manganèse, de tungstène, de cuivre, de fer, de plomb, de cobalt et de bismuth.

L'indium étant issu majoritairement du raffinage de minerai de zinc, ses réserves mondiales peuvent être estimées à partir de celles de zinc. Selon les réserves mondiales de zinc exploitées en 2001, celles de l'indium sont estimées à environ 2600 tonnes.

Les principaux producteurs sont (cf tableau 2): la Chine, le Japon, le Canada, la Belgique, la Russie. La production mondiale estimée en 2003 s'élève à environ 305 tonnes.

Tableau 2: Production d'indium primaire estimée par pays (tonnes)

(George, 2003)

Pays producteur	2001	2002	2003
Chine	100	85	100
Japon	55	60	70
Canada	45	45	50
Belgique	40	40	30
Russie	15	15	15
France	65	65	10
Allemagne	10	10	10
Italie	5	5	10
Kazakhstan	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Pays Bas	5	5	5
Pérou	4	6	5
Ukraine	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Royaume Uni	5	5	5
TOTAL	349	341	305

On remarque la forte diminution de la production française entre 2002 et 2003 : elle correspond à l'arrêt de production de la fonderie Noyelles-Godault de Métaleurop en novembre 2002.

La production mondiale en indium primaire a diminué de 11% entre 2002 et 2003 (George, 2003).

Le Canada constitue la plus grande réserve mondiale d'indium et représente environ 26,9% des réserves totales :

Tableau 3: Réserves mondiales d'indium par pays, estimées en 2001

(George, 2003)

Pays	Réserves (tonne)	Réserves (%)
Canada	700	26,9
Chine	400	15,4
Japon	100	3,9
Russie	200	7,7
Pérou	100	3,9
Etats-Unis	300	11,5
Autres	800	30,7
Total	2 600	100

b) Ressource secondaire : l'indium secondaire est issu du recyclage des métaux et/ou de composés à base d'indium. On distingue l'indium obtenu à partir de «new scrap » (ou « nouvelle ferraille » ou « nouveau déchet »), rebuts générés lors de la production de produits à base d'indium (exemple : ferrailles d'ITO issues de la production d'écrans LCDs) et l'indium issu de « old scrap » (ou « vieille ferraille » ou « vieux déchet »), c'est-à-dire de matériaux usagés ayant servi et aujourd'hui hors d'usage (exemple : écrans LCDs usagés).

Le recyclage mondial est en augmentation mais l'apport reste néanmoins faible pour compenser le déclin de la production d'indium primaire. En 2003, on estime qu'environ 40% de la consommation mondiale est issue du recyclage (George, 2003).

Le recyclage est particulièrement bien implanté au Japon et dans les pays asiatiques. En 2003, au Japon, 50 à 60% de la production d'oxyde d'étain et d'indium (ITO) était obtenue à partir d'indium secondaire, 10% était issue du recyclage de vieux écrans LCDs. Les producteurs d'ITO japonais travaillent actuellement sur le recyclage des 30 à 50% d'indium restants qui ne sont pas encore réutilisés (George, 2005).

Aux Etats-Unis, la part d'indium recyclé est faible : il n'existe pas d'infrastructure bien établie pour la collecte et la réutilisation de déchets et de rebuts contenant de l'indium (George, 2003).

On notera également que dans le procédé de fabrication d'écrans LCDs, seul 15% de l'ITO utilisé est effectivement dans la composition du produit final. Les 75% restant constituent un déchet : c'est ce qu'on appelle « new scrap ». Le problème majeur pour le recyclage de ces déchets d'ITO est le coût très élevé associé au procédé : le processus demande 12 semaines de la collecte des déchets jusqu'à la fabrication de produits à base d'indium secondaire. Ce qui implique qu'un recycleur peut avoir pour des millions de dollars d'indium dans la boucle du recyclage à n'importe quel moment (George, 2005).

Technologies de production:

Le principe de la production d'indium est le lessivage des composés sources (alliages, poussières, résidus, laitiers* issus de la fonte de minerais de zinc ou de zinc-plomb) en utilisant des solutions d'acide chlorhydrique (HCl) ou sulfurique (H₂SO₄). Les solutions sont ensuite concentrées. L'indium est généralement récupéré à la suite d'une étape d'extraction par solvant avec une teneur en métal de plus de 99,9%. L'indium de faible degré de pureté est ensuite raffiné au grade standard de 99,99% et à des teneurs correspondant à un métal de plus haute qualité (Jordenson, 2004). Un exemple de procédé de production d'indium à partir de minerais de zinc est décrit en *Annexe 1*.

Perspectives :

Les réserves mondiales d'indium sont estimées à 2 600 tonnes et la consommation mondiale en 2003 (sources primaire et secondaire) à 500 tonnes. Si on suppose que la moitié de la consommation sera assurée par le recyclage des matériaux existants, alors ces réserves dureraient approximativement 10 ans. Il est donc nécessaire de développer le recyclage.

* Voir définition en index

Il est à noter que l'estimation des réserves mondiales ne prend pas en compte la possibilité d'un apport pendant 30 ans de l'indium contenu dans les réserves de zinc qui pourrait devenir disponible grâce à l'apparition de nouvelles technologies ainsi que des explorations supplémentaires (George, 2003).

1.2.3 Principales applications de l'indium et ses composés

L'indium et ses composés ont majoritairement des applications dans le domaine de la haute technologie. Les principaux secteurs d'utilisation de l'indium sont récapitulés ci-après :

a) Revêtements/Coatings

L'utilisation d'indium dans le domaine des revêtements sur verre ou sur plastique, principalement sous la forme d'ITO, constitue près de 79% de la consommation mondiale en indium (Teckcominco, 2005). On distingue deux types d'applications pour les revêtements : les revêtements conducteurs d'électricité et les revêtements réflecteurs de chaleur. Les revêtements sont des revêtements en couche mince (« thin-film coating ») (Jorgenson, 2004 ; George, 2003 ; Brown, 2000).

L'ITO est majoritairement utilisé dans la fabrication des écrans à cristaux liquides (LCDs), des écrans plats, des écrans tactiles, des panneaux solaires et des fenêtres isolantes. Dans la fabrication des écrans LCDs, l'ITO permet d'obtenir une électrode qui conserve à la fois ses propriétés conductrices d'électricité et sa transparence. Les revêtements conducteurs d'électricité sont également utilisés comme anti-buée pour les pare-brise dans les avions et les trains.

Les revêtements de type réflecteur de chaleur sont utilisés notamment sur les fenêtres des immeubles pour éviter les transferts de chaleur à travers les vitres et augmenter ainsi l'efficacité des systèmes de chauffage et de climatisation (George, 2003 ; Brown, 2000).

b) Alliages et soudures

L'indium associé à des métaux forme des alliages à bas point de fusion. Ce sont les alliages avec le bismuth (Bs), le cadmium (Cd), le plomb (Pb) et l'étain (Sn). Ces alliages sont utilisés dans les fusibles électriques, pièces fusibles et le meulage de matériaux délicats (Jorgenson, 2004 ; George, 2003 ; Brown, 2000).

Des alliages avec des métaux précieux, l'or (Au) et le palladium (Pd), sont utilisés, pour leur propriété ductile, dans le domaine dentaire (Jorgenson, 2004).

Un alliage de cadmium, indium et argent a été utilisé par le passé dans l'industrie du nucléaire en raison de sa capacité à absorber les neutrons.

Les alliages à base d'indium présentent de nombreux avantages comparés aux alliages ordinaires : bas point de fusion, flexibilité sur une large gamme de température et lessivage négligeable des composants en or présents dans les appareils électriques.

Les alliages à base d'indium permettent notamment de remplacer des alliages à base de plomb (Jorgenson, 2004).

c) Composants électriques et semi-conducteurs

L'indium est utilisé comme agent dopant des semi-conducteurs à base de germanium (Ge) et arsenic-gallium (As-Ga) ainsi que de composés semi-conducteurs à base d'antimoine, d'arsenic et de phosphore. Exemple : gallium indium arsenic phosphore (Ga-In-As-P), indium antimoine (In-Sb), indium arsenic (As-In), indium gallium arsenic (In-Ga-As), indium phosphite (In-P) (Teck Cominco, 2005).

Le silicium était auparavant la substance utilisée majoritairement dans l'industrie de la microélectronique, mais il est actuellement remplacé par d'autres semi-conducteurs tels que l'InP et l'InAs qui ont des propriétés supérieures pour la fabrication d'appareils de haute fréquence et des émetteurs de photons (Flora, 2000).

L'InP est le composé à base d'indium le plus utilisé dans le secteur des semi-conducteurs. Il est largement utilisé dans le domaine des applications photoniques (lasers, photo détecteurs, modulateurs optiques...) et électroniques (transistors, détecteurs à longueur d'onde supérieure à 1 000 nanomètres, circuits intégrés...) (Teck Cominco, 2005).

Les autres applications des semi-conducteurs à base d'indium concernent les télécommunications à fibre optique, les diodes laser, les Diodes Electroluminescentes (Light Emitting Diodes LED), les circuits intégrés et les photodétecteurs (Jorgenson, 2004 ; George, 2003 ; Brown, 2000).

La majorité des cellules photovoltaïques (plus de 95%) sont des cellules en silicium poly- ou monocristalline. Cependant les cellules photovoltaïques utilisant à la place du silicium un semi-conducteur particulier, le diséléniure de cuivre et d'indium (CIS, Copper Indium Selenium), permettent d'obtenir des rendements supérieurs à ceux obtenus par les photopiles ordinaires. Cette récente utilisation entraîne une augmentation de la demande en indium dans ce domaine (Jorgenson, 2004 ; Brown, 2000 ; Wikipédia).



Figure 1 : Panneaux solaires avec cellules photovoltaïques

L'indium est également utilisé dans les batteries alcalines sous forme d' $\text{In}(\text{OH})_3$ où il remplace les composés à base de mercure et supprime la formation de dihydrogène (Brown, 2000).

Les composés à base d'oxyde d'indium et de bore et d'indium-manganèse sont notamment utilisés comme phosphores appelés également luminophores (substance lumineuse dans l'obscurité) dans la production d'écrans à tubes cathodiques (CTR) monochromes. Cette utilisation semble être localisée au Japon (Jorgenson, 2004).

d) Autres applications

❖ Médicale

➤ Effets thérapeutiques

De nombreux produits, aujourd'hui vendus sur le marché (Indium XL, Indium énergie) vantent les effets induits par une consommation thérapeutique d'indium. Aucune donnée scientifiquement prouvées ne permettent, à l'heure actuelle, de justifier ces propriétés à l'échelle humaine, même si certaines expériences menées sur des rongeurs permettraient d'y croire :

Shroeder et al (1976) ont ainsi mené une étude visant à estimer les effets bénéfiques de l'indium sur les souris, et ce, par la mesure de la teneur en oligo-élément dans certains organes : rate, poumons, foie, cœur et rein. Le trichlorure d'indium consommé par les souris à une concentration de 5 ppm dans leur eau alimentaire permettait un accroissement de l'utilisation des oligo-éléments à hauteur de 142% en moyenne. L'utilisation de chrome a ainsi été accrue de 90% dans la rate, de 112% dans les poumons, de 232 % dans le foie, de 536% dans le cœur et de 694% dans les reins. Des résultats similaires ont été observés avec le cuivre, le manganèse et le zinc. L'indium permettrait ainsi une meilleure utilisation des oligo-éléments disponibles dans l'alimentation.

Beaucoup d'observations ont également été faites chez des consommateurs de produits thérapeutiques riches en indium. L'utilisation nutritionnelle de sulfate d'indium a ainsi fait l'objet de plusieurs brevets entre 1980 et 1999 en raison des nombreux bénéfices que semble apporter l'utilisation de tels produits et depuis 1999 ceux-ci sont « généralement reconnus comme sûr » par l'administration américaine.

Les vertus qu'on leur vanterait :

- Effet stimulant et rajeunissant sur la glande pituitaire¹ et sur l'hypothalamus.
- Une étude menée en 2000 à Budapest sur 100 volontaires a permis de recenser plus de 40 effets bénéfiques associés à la consommation d'indium, au premier rang desquels une importante amélioration de l'énergie et du bien-être subjectivement ressentis par les sujets.
- Chez des sportifs hongrois de haut niveau, l'indium a permis d'accélérer l'élimination de l'acide lactique, facilitant ainsi l'effort d'endurance et la récupération.

Autant d'observations qui ont suscité un vif intérêt chez de nombreux thérapeutes même si celles-ci n'ont encore jamais été scientifiquement prouvées. Si l'indium n'avait que le dixième des propriétés que lui prêtent ces anecdotes et expériences, ce serait sans doute déjà un supplément nutritionnel indispensable.

➤ Imagerie médicale

Outre les vertus non prouvées mais conférées à l'Indium et ses composés, on peut aujourd'hui assurer l'utilité en imagerie médicale d'un de ces isotopes : l'indium 111.

L'indium est ainsi un radioélément très utile :

- Pour la détection de déviations dans l'accumulation des plaquettes ou d'une menace de rejet de reins transplantés,
- Pour marquer les globules rouges afin de détecter des hémorragies gastriques et intestinales masquées,
- Pour marquer les globules blancs afin de localiser dans les poumons des inflammations, des abcès et des tumeurs,
- Pour déceler des fuites du liquide céphalo-rachidien (entre autres dans le cas de fractures à la base du crâne), lors du dépistage de kystes dans le cerveau et lors d'examen pour évaluer la dégradation du myocarde.

Suivant la nature de la pathologie et la nature de l'organe à explorer, l'indium pourra être associé à des vecteurs spécifiques (on parlera de radioconjugué). Le schéma suivant permet de visualiser les différentes utilisations possibles de l'Indium111 :

¹ Définition donnée en index

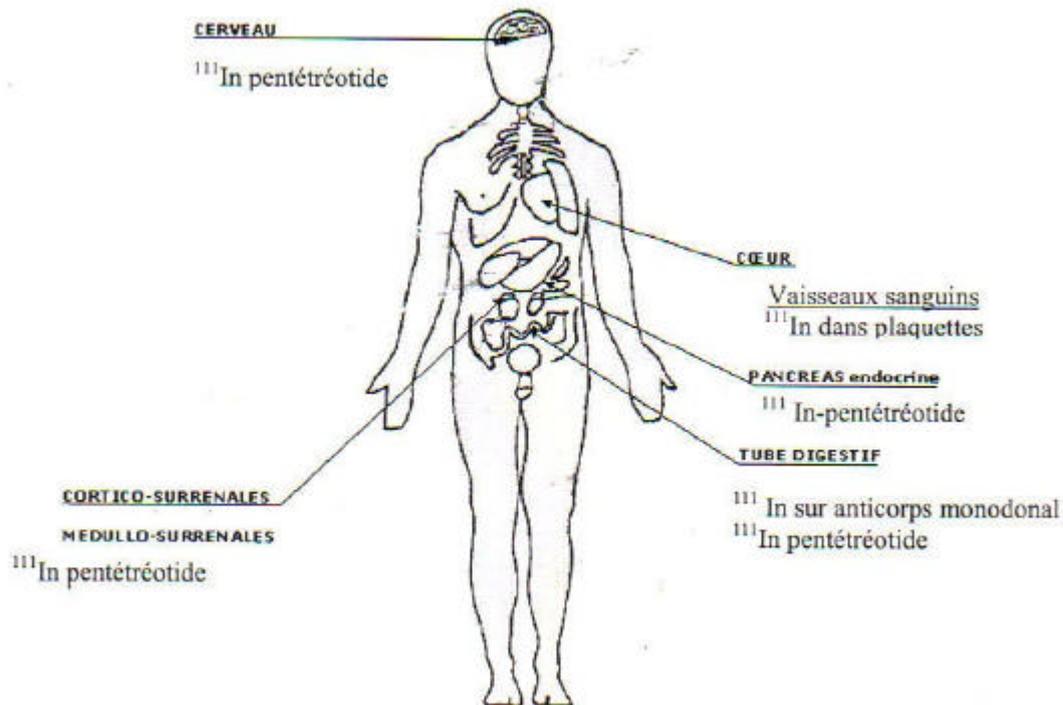


Figure 2 : Différentes utilisations de ^{111}In en imagerie médicale

(source :www.cea.fr)

Il est important de souligner que le risque lié à de tels produits doit être apprécié par rapport aux bénéfices que l'on peut en espérer.

❖ **Joellerie :**

L'indium est utilisé dans la fabrication de l' « or teinté en vert » (green tinted gold), constitué de 75% d'or, 20% d'argent et 5% d'indium.

❖ **Des revêtements d'indium métal** (« indium plating ») sont également utilisés. Une importante application est le revêtement de surface portante ou de portage (« indium plated bearings »).

❖ **Proportion des différents domaines d'application :**

En 2004, pour une consommation mondiale d'indium évaluée à 637 tonnes, les revêtements représentaient environ 79%, les soudures environ 11%, les alliages environ 5%, les semi-conducteurs et les composés électriques environ 3% et les autres applications environ 2% (Teck Cominco, 2005).

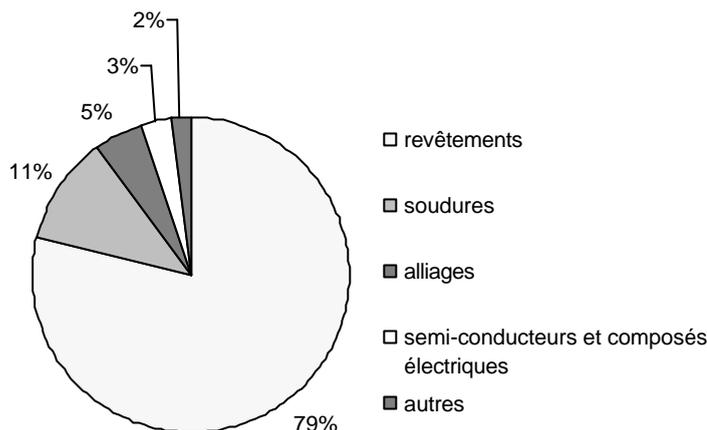


Figure 3 : Proportions des différents types d'applications de l'indium dans le monde en 2004

❖ **Recherche actuelle:**

De nombreuses recherches sont en cours sur le développement de semi-conducteurs avancés, de revêtements améliorés d'oxyde d'indium et d'étain (ITO) pour le verre et les cellules solaires. D'autres projets se concentrent sur des applications pour les lasers, les télécommunications et de nouveaux produits électroniques. Des recherches innovantes sont également menées dans le domaine des Diodes Electroluminescentes (LED) (George, 2003).

1.2.4 Conclusion et perspectives

La consommation mondiale en indium a fortement augmenté en 2003 en raison d'une part, d'une forte croissance des marchés des ordinateurs portables, des écrans plats (FPDs) et des écrans à cristaux liquides (LCDs) qui utilisent des revêtements en ITO et d'autre part, d'une importance croissante d'autres technologies (ex : LED, ...) qui utilisent l'ITO et l'indium métal.

Dans les prochaines années, l'augmentation devrait se poursuivre. Le principal facteur demeure la consommation d'oxyde d'étain et d'indium pour la fabrication d'écrans à cristaux liquides et d'écrans plats. On prévoit de hauts taux de croissance dans l'industrie des écrans plats qui devraient générer une forte augmentation de la demande en indium : sa consommation devrait augmenter de 12% par an. Si ces taux de croissance s'avéraient corrects, la demande en indium dans les revêtements en ITO devrait atteindre, en 2008, 745 tonnes par an, soit 85% de la demande totale (The Minerals, Métaux & Materials Society, 2005).

Mais on attend également une augmentation du secteur des semi-conducteurs, avec l'augmentation de la part de marché de l'InP dans des applications comme les lasers, les photodiodes et autres systèmes de télécommunication optiques. De plus, une reprise de l'industrie des télécommunications est attendue (George, 2003).

Pour répondre à cette demande croissante, il faudrait que les pays développent leur capacité à recycler l'indium contenu dans les composés électroniques, qui ont pour la plupart une faible durée de vie. En 2008, on prévoit que 60% de l'indium consommé sera issu du recyclage contre 40% en 2003 (The Minerals, Metals & Materials Society, 2005).

1.3 Rejets dans l'environnement

1.3.1 Sources de rejet

Les rejets dans l'environnement ont majoritairement une origine industrielle. Les sources anthropiques d'indium dans l'environnement correspondent aux émissions des activités des fonderies des minerais de zinc, et dans une moindre extension des minerais d'étain, de manganèse, de tungstène, de cuivre, de fer, de plomb, de cobalt et de bismuth, des activités de la production de cuivre et de nickel et de la production de zinc et de cadmium contenant de l'indium (HSDB, indium compounds, 2002). Les activités de fabrication des composés à base d'indium et leur recyclage peuvent également générer de nombreux effluents (HSDB, indium compounds, 2002).

Ces émissions sont majoritairement atmosphériques sous forme particulaire. Cependant, il apparaît que des effluents liquides polluants peuvent également être générés. Peu d'informations sur ces effluents et leur teneur en indium sont disponibles. On notera cependant qu'une trentaine de petites fonderies chinoises qui extrayaient l'indium de scories de zinc ont été accusées de rejeter des effluents pollués et toxiques dans les rivières locales et ont été contraintes de fermer en 2005 (The mining news, 2005). La nature exacte des rejets et notamment leur teneur en indium n'ont pas été précisées.

1.3.2 Comportements de l'indium et éventuels transferts dans l'environnement (HSDB, indium compounds, 2002)

L'indium est un composé stable à température et pression ordinaires (paragraphe 1.1.2). A de hautes températures, l'indium s'oxyde très facilement.

- Comportement dans le sol :

L'indium est faiblement mobile dans les sols et est absorbé par les plantes et les végétaux. Un transfert d'indium du sol vers les nappes est donc peu probable

- Comportement dans l'eau :

L'indium métal est insoluble dans l'eau. Il s'adsorbe aux solides en suspension et aux sédiments présents dans l'eau. Conformément à leur nature ionique, les sels d'indium (exemple : InCl_3) existent sous forme d'ions et sont donc solubles. Les oxydes et hydroxydes d'indium sont basiques et ne sont donc pas susceptibles d'être hydrolysés.

- Comportement dans l'air :

Les composés à base d'indium peuvent exister sous forme particulaire dans des conditions de température et pression ordinaires. La volatilisation des sels d'indium à la surface du sol comme à la surface de l'eau est peu importante du fait de la nature ionique des sels d'indium.

1.4 Méthodes d'analyse

On distingue plusieurs méthodes d'analyse de l'indium dans l'environnement et en milieu professionnel (HSDB, indium compounds, 2002) :

- Spectroscopie d'absorption atomique avec flamme (Méthode ASTM D4185)

Limite de détection : 0.020 $\mu\text{g/mL}$

Longueur d'onde d'absorption: 303.9nm

Flamme utilisée : mélange air/acétylène

La méthode ASTM D4185 est utilisée pour mesurer la teneur en métal dans l'atmosphère en milieu professionnel.

- Spectrométrie à plasma couplé par induction (ICP) (Méthode EAD 1620)

Deux types de spectroscopie peuvent être employés : la spectroscopie d'absorption atomique (ICP-AAS) et la spectroscopie d'émission atomique (ICP-AES).

Limite de détection : 0.020 $\mu\text{g/mL}$.

- Spectrométrie d'absorption atomique à excitation électrothermique (Norme ISO 1148-8-1993, partie 8, dosage de l'indium)

2 Identification des dangers associés à l'indium et ses composés

Du fait de l'utilisation industrielle de plus en plus importante de l'indium, une attention croissante est portée aux risques potentiels liés à l'exposition à cet élément et à ses composés. De nombreuses études toxicologiques ont donc été menées pour caractériser les dangers liés à ces substances. Ces études ont porté sur divers composés de l'indium (InAs, InP, InCl₃, ITO, etc.). Les auteurs s'accordent à penser que les effets observés sont principalement dus à l'indium et non aux composés qui lui sont associés. En effet :

- a. le phosphore contenu dans l'InP est biologiquement essentiel (Tanaka et al., 2002),
- b. la toxicité de l'étain inorganique, y compris l'oxyde d'étain, après inhalation et ingestion, est faible, provoquant une pneumoconiose* bénigne seulement après plusieurs années d'exposition des travailleurs et l'ITO contient une grande proportion d'indium et peu d'étain (Tanaka et al., 2002).

2.1 Toxicocinétique

2.1.1 Absorption et distribution

Voie intratrachéale

Les résultats de d'étude réalisée par Yamakazi et al. (2000) suggèrent que les particules d'InAs et d'InP administrées par voie intratrachéale se **dissolvent dans le sérum de manière dose dépendante**. Les particules d'indium s'accumulent au niveau des poumons puis sont dissoutes. L'indium est peu soluble mais sa dissolution pourrait être facilitée après déposition dans le poumon. La dissolution de composés métalliques relativement insolubles peut se produire dans les fluides des parois pulmonaires ou après phagocytose par des macrophages alvéolaires (Morgan et al., 1997). L'indium rejoint ainsi la circulation sanguine et peut atteindre tous les organes. L'étude de Zheng et al.(1994) a montré que 96h après l'administration d'indium à des rats par voie intratrachéale (dose unique de 10 mg/kg d'InP), la rétention de l'indium dans le corps n'est que d'environ 0,36% de la dose (excepté pour les poumons où les quantités retrouvées n'ont pas été précisées).

* Définition donnée en index

Voie orale

Après administration d'InP à des rats par voie orale (dose unique ou répétée durant 14 jours consécutifs de 10mg d'In/kg), Zheng et al. (1994) ont montré que **l'indium est faiblement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal**. L'indium absorbé est **uniformément distribué dans les organes majeurs** tels que le rein, la rate, le foie, les testicules. Moins de 0,67% de la dose absorbée perdure dans les tissus ou l'urine après une journée d'exposition et moins de 0,11% de la dose d'InP administrée est retrouvée dans les tissus 96h après l'absorption. Des résultats similaires ont été obtenus par Kabe et al. (1994) après administration par voie orale de particules d'InP à des souris mâles à des doses uniques de 1, 3, ou 5 mg d'In/kg. Les souris ont été observées sur une période de 14 jours et l'absorption par l'appareil gastro-intestinal s'est révélée réduite puisque moins de 0.125 µg d'In/ml de sérum a été observé pour toutes les doses d'expositions considérées. Van Hulle et al. (2005) ont également observé une faible absorption de l'indium (<1% de la dose) après administration de 4 doses d'¹¹⁴InAs à des rats par voie orale. Les auteurs ont montré que l'InAs n'était pas soluble dans un fluide intestinal simulé.

Voie sous cutanée

Après 2 injections sous cutanées d'¹¹⁴InAs à des rats, Van Hulle et al. (2005) ont montrés que les sites majeurs d'accumulation de l'indium étaient la rate, le foie et les reins.

Voie intrapéritonéale

Après absorption de particules d'indium par voie intrapéritonéale (doses uniques de 1, 3, ou 5 mg d'In/kg), Kabe et al (1994) ont mesuré une teneur en indium dans le sérum fonction de la dose d'exposition (0.13, 0.6, 1.75 µg/ml respectivement). **La concentration en indium dans le sérum augmente de manière dose dépendant**. A la dose la plus élevée, l'indium a été majoritairement retrouvé dans les poumons et le foie (150 µg d'In/g de tissu) avec des traces également notées dans les reins et les testicules des animaux (moins de 20 µg d'In /g de tissu).

Aucune étude n'a pu à l'heure actuelle être menée à l'échelle humaine. Cependant, certains composés de l'indium utilisés en médecine peuvent donner de précieuses indications quant à la distribution du composé et de ces dérivés dans l'organisme humain (comme précisé au paragraphe 1.2.3d). Bien que la voie intraveineuse soit la voie la plus utilisée, les radios isotopes de l'indium peuvent être également administrés par voie orale ou intra trachéale. Ces exemples sont les seules voies d'action et de transport connues de l'indium à l'échelle humaine actuellement.

2.1.2 Métabolisation

L'indium et ses composés ne semblent pas subir de biotransformation dans l'organisme. Les seules données que nous avons trouvées concernent les particules d'InAs qui sont dégradées in vivo et libèrent leurs éléments constitutifs ensuite distribués vers les organes (Flora, 2000). Un produit de dissolution probable de l'InAs est l'As₂O₃ (Tanaka et al., 1996 ; Flora, 2000).

2.1.3 Excrétion

Voie intratrachéale

Yamakazi et al. (2000) ont montré que l'excrétion de l'indium après insufflation intratrachéale de particules d'InAs et d'InP présente une **cinétique biphasique** avec une première phase rapide suivie d'une seconde phase plus lente. Du fait de cette élimination lente, **l'indium persiste longtemps dans l'organisme et peut donc provoquer des effets chroniques.**

Voie orale

Après administration d'InP (dose unique ou répétée durant 14 jours consécutifs de 10mg d'In/kg) à des rats par voie orale, Zheng et al. (1994) ont montré que la majorité de l'indium était retrouvée au niveau du tractus gastro-intestinal et de son contenu, tandis que 0,08 à 0,23% de la dose était retrouvée au niveau des urines. Selon les auteurs, les **quantités importantes d'indium** (73% de la dose) **retrouvées au niveau des fèces** après administration intratrachéale reflètent probablement un nettoyage mucociliaire et/ou une excrétion biliaire de l'indium. **L'excrétion fécale semble être la principale voie d'élimination de l'indium administré par voie orale**, du fait de la faible absorption de ce composé (Zheng et al, 1994).

La majorité de l'indium absorbé par voie gastro-intestinale ou intratrachéale étant excrété dans les fèces, il semble peut probable que l'indium s'accumule dans le corps après une exposition à l'InP (Zheng et al, 1994).

Voie intraveineuse

L'accumulation de l'indium dans les tissus est moindre par voie intraveineuse que par toutes autres voies car **l'indium est éliminé dans le sang au bout de quelques heures.** Suivant la voie sanguine, l'indium, lorsqu'il est sous forme ionique, est transporté

du sang vers les protéines plasmatiques comme la transferrine ou l'albumine. Il est ensuite accumulé dans les lysozymes des tubules proximaux des reins en tant que sel insoluble et est éventuellement excrété par les urines.

Les études existantes ne permettent pas de savoir si l'excrétion de l'indium est dose dépendante et ne fournissent pas de données concernant la $\frac{1}{2}$ vie de l'indium.

Les caractéristiques toxicocinétiques de l'indium sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse des caractéristiques toxicocinétique de l'indium

	Voie d'exposition	Comportement de l'indium	Référence
Absorption et distribution	Intratrachéale	Accumulation au niveau des poumons puis dissolution et transfert dans le sang	Morgan et al., 1997 Zheng et al., 1994
	Orale	Faible absorption au niveau du tractus gastro-intestinal Distribution uniforme de la faible proportion restante dans le rein, la rate, le foie, les testicules	Zheng et al., 1994; Kabe et al., 1994
	Sous-cutanée	Accumulation au niveau de la rate, du foie et du rein	Van Hulle et al., 2005
	Intrapéritonéale	Majoritairement dans les poumons et le foie, traces dans les reins, les testicules et la rate	Kabe et al., 1994
Métabolisation		Pas de métabolisation. Séparation des composés en leurs éléments constitutifs	Flora, 2000
Excrétion	Intratrachéale	Persistance de l'indium dans l'organisme (effets chroniques) Excrétion fécale majoritaire	Yamasaki et al., 2000
	Orale	Rétention plus faible que pour une exposition intratrachéale Excrétion fécale majoritaire	Zheng et al., 1994
	Intraveineuse	Accumulation très faible et élimination rapide par les urines ou les fécès	US Department of Health and Human Services, 2001

2.2 Toxicodynamie – études expérimentales sur les rongeurs

2.2.1 Toxicité systémique

De nombreuses études ont montré que l'indium absorbé par **voie intratrachéale** provoque une **diminution du gain pondéral** chez les cobayes. L'ensemble des travaux réalisés sont synthétisés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Principales études montrant la diminution du gain pondéral liée l'exposition à l'indium par voie intratrachéale

Composé étudié	Animal	Dose	Référence
InAs	hamsters	1,27 mg/kg 1 fois/semaine pendant 15 semaines	Tanaka, 2004
InAs	Hamsters	8 mg/kg 2 fois/semaine pendant 7 semaines	Tanaka et al., 2003
ITO InP	Hamsters	4,5 mg In/kg 1 fois/semaine pendant 4,8 mg In/kg 16 semaines	Omura et al., 2002
InP InAs	hamsters	2,4 mg In/kg 2 fois/semaine pendant 8 semaines (Figure 4)	Yamakazi et al., 2000
InAs	Hamsters	7,5 mg As/kg 1 fois/semaine pendant 15 semaines	Tanaka et al., 1996
CuInSe ₂ (CIS)	Rats	Dose unique de 100 mg CIS/kg	Morgan et al., 1995

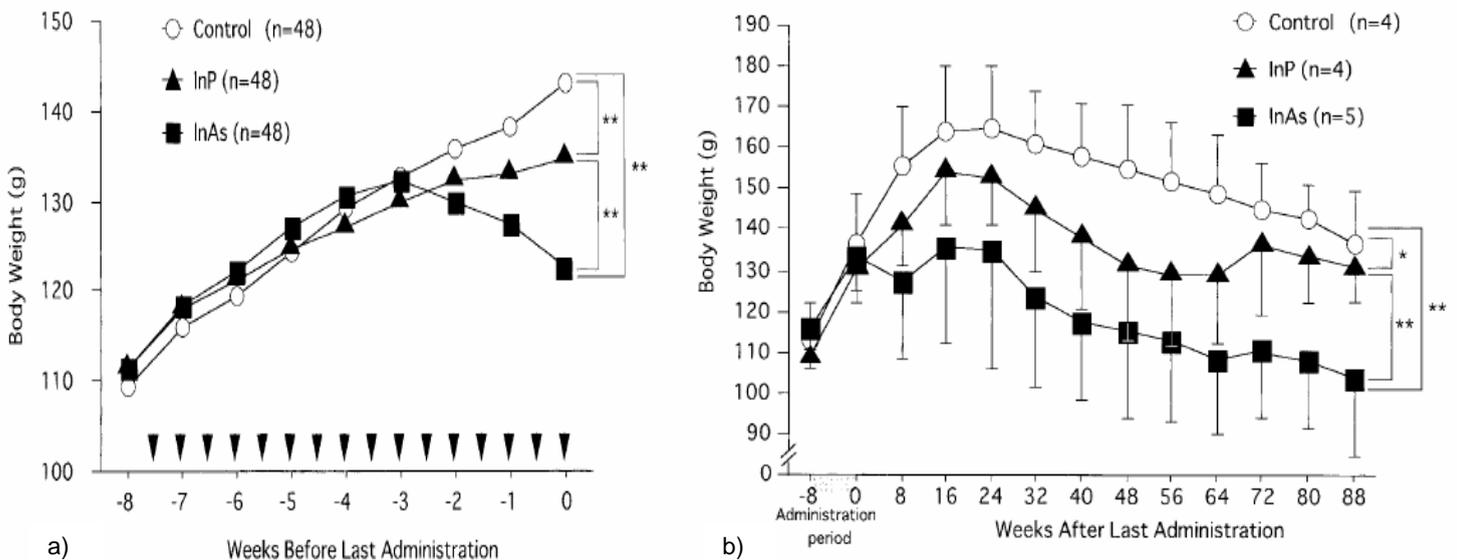


Figure 4 : Evolution du gain pondéral durant (a) et après (b) la période d'administration intratrachéale d'InAs (4mg/kg) et d'InP (3 mg/kg) 2 fois par semaine

Les différences significatives sont indiquées par ** ($p < 0,01$) et * ($0,01 < p < 0,05$)

(source : Yamakazi et al., 2000)

Morgan et al. (1997) n'ont cependant pas observé de perte de gain pondéral significative après insufflation par voie intratrachéale d'une dose unique de 24 mg/kg de poids corporel de disséniure d'indium et de cuivre (CuInSe₂) à des rats. De même Tanaka et al. (1996) n'ont pas observé de perte de gain pondéral significative après administration d'InP (7,5 mg P/kg 1 fois par semaine pendant 15 semaines) à des rats par voie intratrachéale.

Selon Yamakazi et al. (2000) la perte de poids est corrélée avec les concentrations en indium dans le sérum. L'inhibition de la croissance serait donc concentration dépendante.

2.2.2 Toxicité de l'indium sur le système respiratoire

L'absorption répétée d'indium par voie intratrachéale entraîne **l'accumulation des particules d'indium dans l'espace bronchiolo-alvéolaire et dans le septum* alvéolaire** (Yamakazi et al. 2000). Tanaka et al. (2002) rapportent également la présence de nombreuses particules noires d'InP dans le septum alvéolaire, dans les espaces alvéolaires et dans la lumière bronchiolaire après administration d'InP (6 mg/kg, soit 4,8 mg In/kg) à des hamsters par voie intratrachéale 1 fois par semaine pendant 16 semaines. Dans les mêmes conditions, les particules d'ITO ne sont pas systématiquement retrouvées.

Yamakazi et al. (2000) ont étudié la toxicité pulmonaire à long terme de l'InAs et de l'InP sur des hamsters. Les animaux ont reçu 2,4 mg/kg d'indium par voie intratrachéale 2 fois par semaine pendant 8 semaines et ont été étudiés durant deux années. Le **poids absolu des poumons était significativement plus élevé** chez les animaux ayant absorbé l'indium que chez les animaux contrôle tout au long du suivi. **Des foyers inflammatoires plus ou moins sévères** apparurent dès le début de l'étude (0, 8 et 16 semaines après la dernière absorption). Dès la fin du traitement, des **lésions pulmonaires localisées** apparurent sur tous les lobes. Yamakazi et al. (2000) ont également montré qu'au niveau de ces lésions, l'InP et l'InAs provoquent de façon temporaire la prolifération des cellules bronchioalvéolaires. Tanaka et al. (2003) ont observé l'incidence des lésions pulmonaires chez les hamsters après insufflation intratrachéale de 8 mg/kg d'InAs deux fois par semaine pendant 7 semaines (Tableau 6).

* Définition donnée en index

Tableau 6 : Incidence des lésions pulmonaires chez les hamsters traités avec l'InAs

Groupe	Contrôle	InAs
Nombre d'animaux examinés au microscope	7	16
Cyste squameux	0	3
Hyperplasie localisée	0	16
Hyperplasie cellulaire alvéolaire ou bronchiolaire	0	12
Hyperplasie cellulaire squameuse	0	6
Hyperplasie cellulaire squameuse avec kératinisation	0	3
Type mixte d'hyperplasie cellulaire alvéolaire ou bronchiolaire avec hyperplasie cellulaire squameuse	0	11
Type mixte d'hyperplasie cellulaire alvéolaire ou bronchiolaire avec hyperplasie cellulaire squameuse et kératinisation	0	2
Inflammation	0	16
Fibrose interstitielle	0	16

(source : Tanaka et al., 2003)

On peut remarquer que l'hyperplasie localisée, l'inflammation et la fibrose interstitielle sont présentes chez tous les animaux exposés à l'InAs, tandis que tous les hamsters du groupe témoin sont indemnes de lésion.

L'étude d'Oda (1997) montre que l'administration d'InP à des rats par voie intratrachéale provoque une inflammation pulmonaire et des dommages au niveau des cellules épithéliales jusqu'à 8 jours après l'insufflation d'une dose de 62 µg/kg, mais que les effets sont insignifiants à des doses de 1, 2 ou 6 µg/kg.

Morgan et al. (1997) rapportent également une augmentation du poids absolu des poumons et l'apparition de lésions pulmonaires chez des rats suite à l'insufflation par voie intratrachéale d'une dose unique de 24 mg/kg de poids corporel de disséniure d'indium et de cuivre (CuInSe₂). La réponse inflammatoire au niveau des poumons est observée dès le 7^{ème} jour après l'administration de l'indium.

L'augmentation du poids absolu des poumons et l'apparition d'une réponse inflammatoire plus ou moins sévère ont également été observées par Tanaka et al. (2002) après l'administration à des hamsters d'ITO (6 mg/kg soit 4,5 mg d'In/kg) et d'InP (6 mg/kg soit 4,8 mg d'In/kg) par voie intratrachéale une fois par semaine pendant 16 semaines. Les lésions inflammatoires observées au niveau des poumons sont moins sévères avec l'ITO qu'avec l'InP (Tableau 7). Selon les auteurs, la plus grande toxicité et les lésions hyperplastiques localisées causées par l'InP pourraient être dues à une différence d'évacuation de ces particules hors du poumon. Une réponse inflammatoire plus ou moins sévère au niveau des poumons est également observée après administration d'InAs (7,7 mg/kg 2 fois par semaine pendant 7 semaines) à des hamsters par voie intratrachéale.

Tableau 7 : Lésions inflammatoires pulmonaires chez les hamsters traités à l'ITO et à l'InP

Groupe	Infiltration des cellules inflammatoires	Exsudation	Epaisseur de la paroi alvéolaire	Accumulation de macrophages alvéolaires	Hyperplasie cellulaire alvéolaire diffuse	Sillons de cholestérol	Prolifération fibrique	Epaissement de la plèvre
ITO	+	2+	+	2+	+	±	±	+
InP	3+	3+	3+	±	3+	+	2+	+
Contrôle	±	-	+	±	±	-	-	-

La sévérité des lésions pulmonaires est évalués selon 5 degrés : -, négatif ; ±, léger ; +, bénin ; 2+, modéré ; 3+, sévère.

(source : Tanaka et al., 2002)

L'étude de Blazka et al. (1994a) a montré que l'InCl₃ administré à des rats par voie intratrachéale provoque également des dommages pulmonaires importants. Les auteurs ont montré qu'une dose de 0,00325 mg In/kg peut initier un influx de cellules inflammatoires, tandis qu'une unique dose de 1,3 mg d'In/kg provoque une réponse inflammatoire toujours visible 56 jours plus tard.

Pour étudier quels seraient les effets pulmonaires résultant d'une exposition professionnelle accidentelle à de faibles concentrations d'indium par inhalation, Blazka et al. (1994b) ont utilisé un modèle de toxicité pulmonaire aiguë basé sur l'exposition par voie nasale durant 1h à des doses de 0.2, 2 ou 20 mg InCl₃/m³. L'étude montre que l'exposition à 0.2 mg InCl₃/m³ est capable d'initier une réponse inflammatoire.

Les troubles respiratoires tels que l'obstruction des voies respiratoires, l'inflammation pulmonaire et la fibrose sont sans doute responsables de l'inhibition de la croissance pondérale normale des animaux (Yamakazi et al., 2000).

Les effets sur les voies respiratoires après exposition à l'indium par voie intratrachéale sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Synthèse des effets sur les voies respiratoires après exposition par voie intratrachéale

Composé	Espèce	Dose du premier effet observé	Effet constaté	Référence
InP	Hamster	4,8 mg d'In/kg 1 fois par semaine pendant 16 semaines	Accumulation particulaire dans les alvéoles et dans la lumière bronchiolaire	Tanaka et al (2000)
InP et InAs	Hamster	2,4 mg d'In/Kg 2 fois par semaine pendant 8 semaines	Poids absolu des poumons plus élevé Inflammations sévères Lésions pulmonaires	Yamakazi et al (2000)
InAs	Hamster	8 mg d'InAs/kg 3 fois par semaine pendant 7 semaines	Lésions pulmonaires	Tanaka et al (2003)
InP	Rats	62 µg/kg Dose unique	Inflammation pulmonaire Cellules épithéliales endommagées	Oda (1997)
CuInSe ₂	Rats	24 mg de CuInSe ₂ /kg Dose unique	Poids absolu des poumons plus élevé Lésions pulmonaires	Morgan et al (1997)
InP	Hamster	4,8 mg d'In/kg 1 fois par semaine pendant 16 semaines	Réponse inflammatoire pulmonaire	Tanaka et al (2002)
ITO	Hamster	4,5 mg d'In/kg 1 fois par semaine pendant 16 semaines	Poids absolu des poumons plus élevé	Tanaka et al (2002)
InAs	Hamster	7,7 mg d'InAs/kg 2 fois par semaine pendant 7 semaines	Réponse inflammatoire pulmonaire	Tanaka et al (2002)
InCl ₃	Rats	3,25 µg d'In/kg	Réponse inflammatoire pulmonaire durable	Blazka et al (1994a)

2.2.3 Toxicité de l'indium sur le foie

Flora (2000) rapporte que le foie est une cible de l'indium, mais il n'y a actuellement pas de données concernant l'effet de l'InAs sur cet organe.

2.2.4 Toxicité rénale de l'indium

L'administration répétée d'indium par voie intratrachéale chez des hamsters provoque une **augmentation de poids relatif des reins** ainsi que des **modifications dégénératives ou l'atrophie* des cellules tubulaires rénales***. Les tubules rénaux sont nécrosés et des débris nécrotiques sont présents dans les tubules du cortex* et de la medulla* (Tanaka, 2004). L'apparition de lésions légères à bénignes dans les tubules rénaux sont également observées après administration d'InAs (7,7 mg/kg 2 fois par semaine pendant 7 semaines) à des hamsters par voie intratrachéale (Tanaka et al., 2000).

2.2.5 Effets reprotoxiques et embryotoxiques

Par voie intraveineuse

Ferm et Carpenter (1970) ont évalué la toxicité d'un dérivé de l'indium, $\text{In}(\text{NO}_3)_3$, injecté par voie intraveineuse sur un lot d'hamsters femelles au 8^{ème} jour de gestation. Les embryons ont été analysés 4 à 6 jours après l'injection. Les lots exposés à une dose supérieure à 2 mg/kg ont présenté une mortalité très forte ne permettant pas d'étudier leurs embryons. Pour les lots soumis aux doses de 0,5 et 1,0 mg/kg, d'**importantes malformations fœtales** ont été constatées : doigts palmés, polydactylie, malformations.

L'étude de Nakajima et al. (1998) montre également une plus grande incidence des malformations fœtales après administration intraveineuse d' InCl_3 (dose unique de 0,4mg In/kg) à des rats femelles au 9^{ème} jour de gestation. Les malformations de la queue et des doigts (queue cassée, oligodactylie) ont été observées à de fortes incidences. L'administration d' InCl_3 par voie intraveineuse provoque également une **diminution significative du poids des fœtus et une plus grande incidence de la mortalité fœtale**.

Des observations similaires (diminution du poids des fœtus et malformations fœtales importantes) ont été faites par Nakajima et al. (2000) après administration intraveineuse de 0,4 mg/kg d' InCl_3 à des rates au 9^{ème}, 10^{ème} ou 11^{ème} jour de gestation, et de 0,8 ou 1,6 mg/kg d' InCl_3 à des souris au 7^{ème}, 8^{ème} ou 9^{ème} jour de gestation. Chez les rates, les effets étaient plus sévères suite à l'administration d'indium au 10^{ème} jour de

* Définition donnée en index

gestation, et chez les souris au 8^{ème} jour de gestation. Chez les souris, l'indium entraîne une diminution du poids des fœtus mais pas de malformations importantes à la dose de 0,8 mg/kg, et cause des morts fœtales à la dose de 1,6 mg/kg. Les auteurs ont conclu que les rates et les souris sont susceptibles aux effets embryotoxiques de l'indium au même stade de développement, au début de la période organogénétique. Les souris sont cependant moins susceptibles que les rates aux effets tératogènes de l'indium en terme de malformations importantes.

Par voie orale

Robert et al. (1995) ont essayé de déterminer les effets induits par une exposition à l'Indium sur les capacités reproductives et sur le développement fœtal des souris. Soumises à une exposition orale d' InCl_3 (<250mg/kg) pendant 21 jours, **aucun effet sur les capacités reproductives des mâles et des femelles** n'a été constaté. Cependant, d'importants dysfonctionnements du développement fœtal ont été notés, caractérisés par de nombreuses **morts intra-utérines**. Une étude sur une période d'exposition plus longue semble cependant être nécessaire pour s'assurer de cette toxicité. Cependant, cette expérience indique clairement que le développement fœtal est beaucoup plus atteint par l'indium que les capacités reproductives des animaux, quel que soit leur sexe. L'augmentation des morts intra-utérines peut s'expliquer par des modifications hémodynamiques induites par l'indium au détriment des fœtus. Morvai et al. (2001) ont en effet observé une **réduction du flux sanguin au niveau du placenta** suite à l'administration par voie orale de 200 mg/ kg d' InCl_3 à des rates entre leur 6^{ème} et leur 15^{ème} jour de gestation.

Chapin et al. (1995) ont également étudié la toxicité de l' InCl_3 sur des lots de souris pour évaluer à la fois sa toxicité sur les organes reproducteurs mais également ces éventuels effets embryotoxiques. Suite à l'administration de doses de 50, 150, 250 mg d' InCl_3 /kg, les organes reproducteurs des rongeurs n'ont pas été touchés par l'indium : **pas de perte de fertilité chez les femelles et pas de lésions chez les organes mâles**.

Le développement des fœtus est par contre affecté, avec une **augmentation de la mort intra-utérine** associée à une perte de gain pondérale des mères. Les auteurs ne rapportent pas d'augmentation du nombre de malformations fœtales.

Pour analyser les éventuels effets reprotoxiques, les embryons des souris ont été extraits des rongeurs pour être soumis à des doses variables d' InCl_3 : de 5 à 3000 μM pendant 24h (exposition in vitro). Une **toxicité fœtale** a été très significativement mise en évidence et ce, aux doses les plus faibles. Cette embryotoxicité s'est manifestée par une altération du développement de la vascularisation de la membrane vitelline, par une fermeture anormale du tube crânien neuronal, par un mauvais développement

proencéphalique et par un retard de la croissance des arcs pharyngiens. De tels effets ont également été démontrés sur des embryons de rats après les avoir cultivés durant 24h en présence d' InCl_3 (Nakajima et al, 1999). Les auteurs ont observés une embryotoxicité de l'indium à des concentrations allant de 25 à 50 μM durant 24h d'exposition, selon l'âge embryonnaire. La concentration d'exposition était plus importante que le temps d'exposition. Les auteurs ont conclu que **la toxicité de l'indium sur le développement était un effet direct sur l'embryon ou sur la membrane vitelline**, et que la faible toxicité de l'indium sur le développement après exposition par voie orale était due aux faibles concentrations d'exposition des embryons.

Ungvary et al. (2000) ont montré que **l'indium traversait le placenta et était retrouvé dans le sang fœtal** après administration quotidienne par voie orale d' InCl_3 à des doses de 50, 100, 200 ou 400 mg/kg à des rates entre leur 6^{ème} et leur 15^{ème} jour de gestation, et à des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg à des lapines entre leur 6^{ème} et leur 20^{ème} jour de gestation. L'indium restait par contre à des concentrations inférieures à la limite de détection dans le liquide amniotique. Chez les rats, l' InCl_3 a montré des **effets toxiques maternels de manière dose-dépendante**. Une dose de 400 mg/kg induisait des effets embryotoxiques (embryoléthalité) et tératogéniques tandis que des doses de 200 ou 100 mg/kg étaient embryotoxiques (retard) et tératogéniques, entraînant des anomalies squelettiques et viscérales ainsi que des anomalies externes (queue rudimentaire ou absente, syndactylie*, pied-bot, exencéphalie*). Chez les lapins, une dose de 200 mg/kg est létale pour les mères et les embryons, présente des effets tératogènes, causant d'importantes anomalies rénales, et augmente la fréquence de retard squelettiques chez les fœtus.

Ungvary et al. (2001) ont étudié les effets de l'indium sur l'ossification chondrogénique après administration d' InCl_3 (400 mg/kg) à des rates durant toute leur période de gestation. Les auteurs ont constaté des concentrations significatives d'indium dans le sang, le foie et les reins des mères 4h après l'administration de l'indium. Les **concentrations chez les fœtus n'atteignent que 40 à 50% des niveaux mesurés chez les mères grâce à la barrière placentaire**. Les concentrations dans le crâne et les fémurs mesurés 24h après l'administration sont plusieurs fois plus élevés que ceux mesurés après 4h, indiquant une accumulation de l'indium. Les auteurs ont conclu que l'indium pouvait avoir un **effet inhibiteur sur l'ossification chondrogénique**.

Par inhalation

* Définition donnée en index

Batelle Northwest Laboratories (1995) ont mené une étude visant à estimer la distribution et l'absorption de l'InP chez des rates gestantes. Soumises à des doses variables (1, 10, 100 mg/m³) pendant 15 jours, les chercheurs ont déterminé la teneur en indium dans le sang de la mère et du fœtus et l'ont comparé aux lots tests. La **teneur en indium dans le fœtus était comparable à celle du sang maternel** excepté pour le groupe le plus exposé où le taux y était supérieur.

Dans le cadre du NTP (National Toxicology Program), il a également été lancé une expérience similaire sur des rates et souris en gestation. Celles ci ont été soumises à des teneurs variables en InP (1, 10, 100mg/m³). Le taux de fécondation des rates était sensiblement le même que celui du lot de contrôle et ce, même aux expositions les plus fortes. **L'InP n'a pas affecté le développement des fœtus.**

Par voie intratrachéale

Omura et al. (2000) ont étudié durant 2 ans les effets de l'indium sur des hamsters après administration intratrachéale d'InAs (4 mg/kg) et d'InP (3 mg/kg) 2 fois par semaine pendant 8 semaines. Les 2 composés de l'indium entraînent une **diminution du poids des organes reproducteurs et du nombre de spermatozoïdes**, ainsi que des **modifications histopathologiques sévères au niveau des testicules** (diminution de la vascularisation de l'épithélium semi inférieur et atrophie de ses tubules). Les auteurs estiment que ce sont les cellules de Sertoli qui sont la cible cellulaire des composés d'indium.

Omura et al. (1996) ont également rapporté une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme après administration par voie intratrachéale d'InAs (7,7 mg/kg) à des rats 2 fois par semaine pendant 8 semaines. En revanche, aucun effet significatif sur le poids des testicules ou le nombre de spermatozoïdes n'a été observé par Omura et al. (2002) après l'exposition d'hamsters à de l'ITO (6 mg/kg 1 fois par semaine pendant 6 semaines) par voie intratrachéale.

Par voie intrapéritonéale

Hoyes et al. (1994) ont montré que l'injection intrapéritonéale d'indium (14,8 MBq/kg d'¹¹⁴In) à des rats adultes mâles entraîne une **réduction de la taille des portées**, une **augmentation de l'incidence des pertes d'embryon** pré- et post-implantation ainsi que des **mutations létales**. L'administration d'indium entraîne également une **diminution du poids des testicules et des réserves de sperme**. La réduction maximale est observée entre 87 et 108 jours après l'injection, puis il y a un retour vers la normale, les organes n'atteignant cependant pas un niveau normal au 200^{ème} jour après injection.

Les effets reprotoxiques et embryotoxiques d'une exposition à l'indium sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Synthèse des effets reprotoxiques et embryotoxiques

Voie d'exposition	Composé administré	Animal	Dose d'apparition des effets (durée d'exposition)	Effets	Référence
Intraveineuse	In(NO ₃) ₃	Hamster femelle en gestation	> 2 mg/kg 0,5 mg/kg	Mortalité fœtale très forte Malformations fœtales	Ferm et Carpenter, 1970
	InCl ₃	Rates en gestation	0,4 mg/kg	Plus forte incidence de malformations fœtales et de la mortalité foetale Diminution du poids des fœtus	Nakajima et al., 1998; Nakajima et al., 2000
		Souris femelle en gestation	0,8 mg/kg	Diminution du poids des fœtus, pas de malformations fœtales importantes	Nakajima et al., 2000
			1,6 mg/kg	Forte mortalité foetale	
Orale	InCl ₃	Rats femelle et mâle Souris femelle et mâle	< 250 mg/kg (21j)	Pas de modification des capacités reproductives Augmentation de la mort utérine sans augmentation des malformations foetales	Robert et al., 1995 ; Chapin et al., 1995
		Rates en gestation	200 mg/kg	Réduction du flux sanguin au niveau du placenta	Morvai et al., 2001
		Rates en gestation Lapines en gestation	100 mg/kg 200 mg/kg	Effets embryotoxiques, tératogènes, anomalies Létalité des mères et des embryons, effets tératogènes	Ungary et al., 2000
		Rates en gestation	400 mg/kg	Effets inhibiteurs de l'ossification chondrogénique	Ungary et al., 2001

Tableau 9 (suite) : Synthèse des effets reprotoxiques et embryotoxiques

Voie d'exposition	Composé administré	Animal	Dose d'apparition des effets (durée d'exposition)	Effets	Référence
Inhalation	InP	Rates en gestation	100 mg/kg (15j)	Teneur en indium dans le foetus supérieure à celle du sang maternelle	Batelle Northwest Laboratories, 1995
		Souris et rates en gestation	1, 10, 100 mg/kg	Pas d'effet sur le taux de fécondation et sur le développement du foetus	US Department of Health and Human Services, 2001
Intratrachéale	InAs InP	Hamsters	4 mg/kg 3 mg/kg (2 fois/semaine sur 8 semaines)	Diminution du poids des organes reproducteurs et du nombre de spermatozoïdes Modifications hispathologiques au niveau des testicules	Omura et al., 2000
	InAs	Rats	7,7 mg/kg (2 fois/semaine sur 8 semaines)	Diminution du nombre de spermatozoïdes	Omura et al., 1996
	ITO	Hamsters	6 mg/kg (1 fois/semaine sur 6 semaines°)	Aucun effet sur le poids des organes reproducteurs et du nombre de spermatozoïdes	Omura et al., 2002
Intrapéritonéale	¹¹⁴ In	Rats adultes mâles	14,8 MBq/kg	Réduction de la taille des portées, augmentation de l'incidence des pertes d'embryon, des mutations létales Diminution du poids des testicules et des réserves de sperme	Hoyes et al., 1994

2.2.6 Effets sur le système immunitaire

Bustamante et al. (1997) ont étudié l'effet du trichlorure d'indium sur des thymocytes* de rat. Les thymocytes prélevés sur de jeunes rats mâles ont été incubés en présence d' InCl_3 à différentes concentrations. Après 6h d'exposition à 1, 10 et 100 μM d' InCl_3 , la **viabilité cellulaire est réduite** à 97%, 94% et 86% respectivement. En étudiant la fragmentation de l'ADN, les auteurs ont conclu que l'exposition pendant 6h à de faibles doses d' InCl_3 peut induire **l'apoptose* des thymocytes de manière dose-dépendante**, tandis que des doses plus fortes causent la **mort des cellules par nécrose***. Les mécanismes cellulaires de l'induction de l'apoptose par l' InCl_3 ne sont pas clairs. Ils pourraient mettre en jeu des altérations de l'homéostasie* ionique intracellulaire. L'indium pourrait en effet interagir avec les endonucléases* ou les protéases* $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -dépendantes pour déclencher l'apoptose. Il est également possible que l'indium affecte le potentiel redox intracellulaire des thymocytes, sensibilisant ainsi les cellules à l'apoptose. Les auteurs indiquent que des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les mécanismes moléculaires par lesquels l'indium déclenche l'apoptose dans les cultures in vitro de thymocytes, et pour voir si cela est à mettre en relation avec l'effet immunosuppresseur de cet agent in vivo.

2.2.7 Effets mutagènes

Par inhalation

Dans le cadre du NTP (National Toxicology Program) les éventuels effets mutagènes de l' InP sur les rats et souris ont été étudiés. Aucune augmentation significative du nombre d'érythrocytes* micronucléés normochromatiques n'a été constatée chez les souris exposées à l' InP pendant 14 jours. Bien qu'une légère augmentation ait été constatée chez les souris mâles à la dose de 30 mg/m^3 , il n'y pas eu d'augmentation chez la femelle et le pourcentage d'érythrocytes polychromatiques n'a pas évolué chez les mâles et femelles. **Les effets mutagènes de l' InP paraissent donc minimes** à travers cette étude.

* Définition donnée en index

2.2.8 Effets cancérigènes

Par inhalation

Dans le cadre du NTP (National Toxicology Program), de nombreuses agences américaines ont été amenées à évaluer la toxicité et la cancérogénicité de l'InP (US Department of Health and Human Services, 2001). Une partie de cette étude consistait à étudier des lots de rats et de souris soumis à des inhalations variables d'InP : 0,03 à 0,3 mg/m³ pendant 2 ans, 6 heures par jour.

A travers cette étude, il a été démontré un évident **effet cancérigène de l'InP** sur les rats male et femelle. Une telle conclusion a pu être tirée suite à **l'augmentation significative de néoplasmes* bénins et malins dans les poumons** des rongeurs. D'autres signes caractéristiques d'un effet cancérigène certain ont permis d'aboutir à une telle conclusion : **faible augmentation de leucémie** des cellules mono nucléiques, **apparition de fibromes*** de la peau des males **et de carcinomes*** des glandes mammaires.

L'étude menée sur les souris males a permis d'observer une augmentation de néoplasmes malins dans les poumons ainsi que dans le foie. Une **augmentation de l'occurrence d'adénomes et de carcinomes** dans le petit intestin ont également pu être associé à l'exposition à l'indium.

Enfin, l'étude menée sur les femelles a abouti aux mêmes conclusions suite à l'apparition de néoplasmes malins et bénins dans les poumons et dans le foie.

Selon Fowler et al. (1993), après exposition aiguë, l'indium entraîne une diminution de l'activité de certaines enzymes intervenant dans la métabolisation des médicaments et serait donc capable d'interférer avec le métabolisme des cancérigènes organiques.

Nous n'avons pas trouvé de données concernant les éventuels effets cancérigènes de l'indium après exposition par d'autres voies que l'inhalation.

2.3 Indices toxicologiques

De nombreuses expériences ont permis d'estimer des doses létales de divers composés de l'indium. Ces expériences résultent de l'absorption d'une dose élevée d'un composé en une seule injection. L'ensemble des résultats est synthétisé dans le Tableau 10.

* Définition donnée en index

Tableau 10: Indices toxicologiques de référence (d'après Blazka et al, 1998)

Voie	Composé	Espèce	Dose (mg d'In/kg)	Paramètre
Orale	InCl ₃	Rat	2 180	DL ₅₀
Orale	InCl ₃	Lapin	1 110	DL ₅₀
Orale	In(NO ₃) ₃	Souris	1 279	DL ₅₀
Intraveineuse	In ₂ (SO ₄) ₃	Rat	2,5	DL ₅₀
Intraveineuse	In ₂ (SO ₄) ₃	Rat	12,6	DL ₅₀
Intraveineuse	In ₂ O ₃ (hydraté)	Souris	0,3	DL ₅₀
Intraveineuse	In(OH) ₃	Souris	0,6	DL ₅₀
Intraveineuse	In(OH) ₃	Souris	1,1	DL ₁₀₀
Intraveineuse	InCl ₃	Chien	0,5	DL ₁₀₀
Intraveineuse	InCl ₃	Souris	12,6	DL ₅₀
Intraveineuse	InCl ₃	Rat	4,1	DL ₅₀
Intraveineuse	InCl ₃	Lapin	0,3	DL ₁₀₀

A la lecture du tableau, des **divergences inter espèces importantes** sont à noter : pour un même composé et par la même voie d'exposition, les doses létales sont significativement différentes d'une espèce à l'autre. Le rat est par exemple plus sensible que la souris à l'InCl₃ injecté par voie intraveineuse. De plus, on peut également noter une **toxicité significativement plus élevée par voie intraveineuse que par voie orale**, ce qui peut s'expliquer par la faible absorption de l'indium au niveau du tractus gastro intestinal (cf paragraphe 2.1.1).

Ce même document (Blazka et al, 1998) indiquait également les indices toxicologiques par voie sous cutanée et intrapéritonéale que nous n'avons pas jugé pertinent de décrire ici.

De telles valeurs donnent ainsi une idée de la toxicité des dérivés de l'Indium considérés. Elles s'avèrent également utiles pour la fixation des doses à mettre en œuvre lors de tests de toxicité sub chronique et chronique. On peut ainsi remarquer que la plupart des études expérimentales décrites dans les paragraphes précédents ont été réalisées avec de fortes doses d'indium. Il nous manque les données concernant les doses létales par inhalation pour savoir si les doses utilisées dans les études toxicologiques concernant les effets de l'indium par inhalation sont élevées ou non.

2.4 Effets de l'indium sur la santé humaine

Homma et al. (2003) ont rapporté un cas de pneumonie interstitielle* chez un homme travaillant au contact de particules contenant de l'oxyde d'étain et d'indium (ITO). En Janvier 1998, l'homme âgé de 27 ans souffrait depuis 10 mois de toux sèche, de sueurs nocturnes, et de difficultés respiratoires croissantes, ainsi que d'anorexie avec une perte de poids de 10 kg en 10 mois. Après différents examens, les médecins ont diagnostiqué une pneumonie interstitielle compatible avec l'inhalation de particules d'oxyde d'étain et d'indium. Malgré un traitement médical, son état de santé s'aggrava avec l'apparition d'un pneumothorax* bilatéral entraînant sa mort en Avril 2001.

Un autre cas a été rapporté par Homma et al. (2005) chez un homme également exposé à de l'oxyde d'étain et d'indium par inhalation. De 1994 à 1998, l'homme avait été exposé à l'ITO sous forme d'aérosol en fabricant des films conducteurs transparents. En Janvier 2002, l'homme âgé de 30 ans se plaignit à son médecin de toux sèche et de dyspnée à l'effort* dont il souffrait depuis 1997. Après examen, les médecins ont diagnostiqué une fibrose* pulmonaire (avec présence de granulosomes de cholestérol) ainsi que de l'emphysème*, très certainement dus à l'inhalation d'ITO. Le patient n'étant plus exposé à l'ITO depuis 1998, il s'est remis de ses symptômes et son état de santé est redevenu bon sans aucun traitement. Les examens médicaux ont montré que la maladie pulmonaire ne progressait pas.

* Définition donnée en index

3 Vers une évaluation des risques sanitaires

Après avoir identifié les dangers liés à l'indium et ses composés, l'évaluation quantitative des risques sanitaires nécessite de choisir des valeurs toxicologiques de référence (VTR) et d'évaluer les expositions afin de pouvoir caractériser le risque.

3.1 Choix des VTR

3.1.1 VTR existantes

Il ne semble pas exister à l'heure actuelle de VTR concernant l'indium et ses composés. Les seules données que nous avons pu trouver sont les limites d'exposition professionnelle. Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) recommande **une exposition inférieure à 0,1 mg d'In/m³ sur 10 heures en moyenne pondérée** (Time Weighted Average TWA). La limite issue de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) est de **0,1 mg d'In/m³ sur 8h TWA**, en ne dépassant pas 3 fois ce niveau pendant plus de 30 minutes au cours d'une journée de travail, et en ne dépassant jamais 5 fois ce niveau.

D'autre part, à partir de l'étude réalisée par Chapin et al. (1994), Moskowitz et al. (1995) ont proposé une VTR concernant l'exposition par voie orale au disséniure d'indium et de cuivre (CuInSe₂, CIS).

Tableau 11 : Dose orale de références (RfD) proposée par Moskowitz et al. (1995)

Composé	LOAEL (mg CIS/kg/jour)	Effets	UF x MF	RfD _{CIS} (mg CIS/kg/jour)
CIS	250	Augmentation du poids du foie des rats mâles. Perte de poids significative chez les femelles aux plus fortes doses	10000 x 3	0,0083

UF : facteur d'incertitude
MF : facteur de modification

Le facteur d'incertitude proposée se décompose de la manière suivante :

$$UF = UF_1 \times UF_2 \times UF_3 \times UF_4$$

Avec UF₁ : prise en compte de la variation de sensibilité des individus humains = 10

UF₂ : transposition des données animales à l'homme = 10

UF₃ : transposition des effets sub-chroniques aux effets chroniques = 10

UF₄ : obtention de la RfD à partir de la LOAEL = 10

Le facteur de modification (MF=3) est issu d'un jugement expert sur l'incertitude scientifique liée à l'étude.

La dose orale de référence proposée est de 0,0083 mg/kg/jour de CIS, soit 0,581 mg/jour pour un individu de 70 kg. Si l'on calcule la dose d'indium à laquelle correspond cette valeur, on obtient :

$$RfD_{In} = RfD_{CIS} / M(CIS) \times M(In)$$

$$\text{Avec } M(CIS) = 336,282 \text{ g/mol}$$

$$M(In) = 114,82 \text{ g/mol}$$

$$\mathbf{RfD_{In} = 0,1981 \text{ mg In/jour}}$$

On peut remarquer que notre consommation quotidienne moyenne en indium, estimée à 8 µg/jour/personne (US Department of Health and Human Services, 2001), est nettement inférieure à la dose orale de référence ainsi calculée.

Il n'est pas possible de comparer cette VTR à la limite d'exposition de 0,1 mg/m³ recommandée par le NIOSH, les voies d'exposition n'étant pas les mêmes. Cependant, on peut remarquer que la RfD proposée par Moskowitz et al. (1995) est plus faible que la recommandation d'exposition du NIOSH. En effet, en considérant qu'un adulte inhale environ 20m³/jour d'air (soit environ 0,8m³/h), avec une concentration en indium dans l'air de 0,1mg/m³ sur 10h TWA, l'individu est exposé à 0,1 x 0,8 x 10 = 0,8 mg In après 10h d'exposition professionnelle. La RfD proposée par Moskowitz et al. (1995) et la recommandation du NIOSH sont cependant du même ordre de grandeur.

3.1.2 Détermination d'une VTR par la méthode de la dose repère

a) La méthode de la dose repère

La détermination des VTR à partir des NOAEL présente certaines limites :

- a. Seule la dose sans effet néfaste observée est utilisée pour calculer la VTR. Les résultats des autres niveaux d'exposition ne sont pas utilisés pour acquérir des informations sur la variabilité des données ou pour évaluer la précision de la NOAEL.
- b. La détermination de la NOAEL dépend de la méthode utilisée lors de l'étude toxicologique, et en particulier du nombre d'animaux utilisés, du nombre de niveaux d'exposition et des intervalles entre ces niveaux.

Pour répondre à ces limites, une méthode alternative de détermination des VTR a été développée : la méthode de la dose repère (Benchmark dose : BMD). La dose repère pour une substance toxique est l'exposition pour laquelle la réponse estimée correspond à la valeur choisie à l'avance pour la réponse repère (benchmark response : BMR). Afin de tenir compte de la variabilité des données issues des recherches, la dose repère n'est

pas prise comme point de départ pour déterminer la VTR. Le point de départ correspond à la borne inférieure de l'intervalle de confiance (à 90 ou 95%) de la dose repère (BMD-L). Ensuite, de la même façon qu'avec les NOAEL, des facteurs d'incertitude sont appliqués à cette valeur pour calculer la VTR (Figure 5).

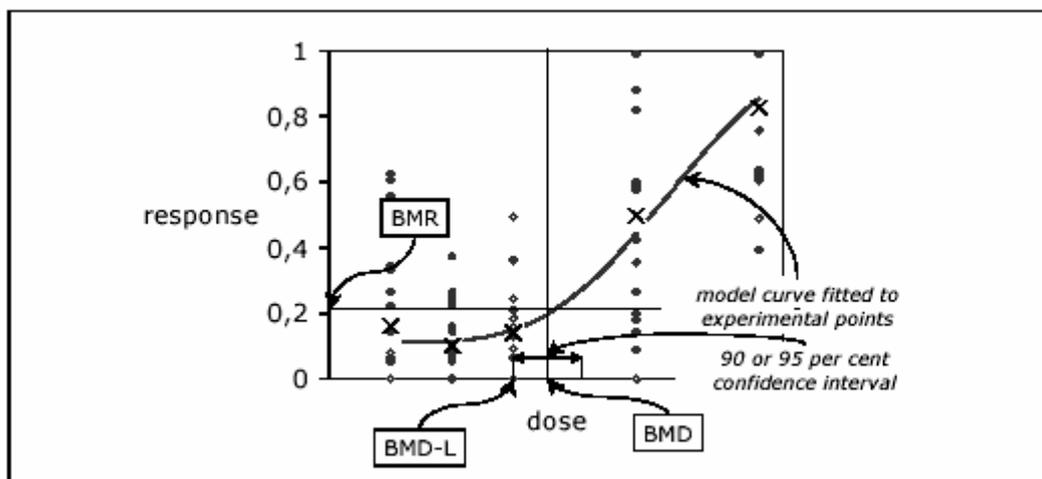


Figure 5 : Représentation de la détermination de la BMD et de la BMD-L

(Source : Health Council of the Netherlands, 2003)

b) Application de la méthode de la dose repère aux données de Chapin et al. (1994)

Nous avons utilisés les résultats de l'étude de Chapin et al. (1994) ayant servi à Moskowitz et al. (1995) pour proposer une VTR concernant l'exposition par voie orale au disseleniure d'indium et de cuivre (Tableau 12).

Tableau 12 : Résultats des tests de toxicité du CIS chez le rat

Dose (mg CIS/kg/j)	0	50	100	250
Nombre de rats étudiés	9	9	9	9
Poids du foie en g (moyenne ± écart type)	17,2 ± 0,6	17,7 ± 0,5	17,7 ± 0,4	18,8 ± 0,3

Source : Moskowitz et al. (1995)

Ces données ont été entrées dans le logiciel Benchmark Dose Software (BMDS version 1.3.2.) développé par l'US EPA (Figure 6) (téléchargeable sur le site : http://www.epa.gov/ncea/bmds_training/software/overp.htm). Il est possible de choisir différents modèles pour représenter les points expérimentaux (continu linéaire, continu polynomial, ...). Il faut ensuite fixer la valeur de la réponse repère (BMR), qui correspond à un changement prédéfini de la moyenne de la réponse. Ce changement peut s'exprimer de différentes manières (Figure 7):

- une fraction spécifiée de la moyenne du groupe témoin (Relative Deviation) :

$$\text{BMR} = \text{moyenne du groupe témoin} + \text{moyenne du groupe témoin} * x\%$$
- un changement absolu de la moyenne (Absolute Deviation) :

BMR = moyenne du groupe témoin + x

- un changement de la moyenne égal à une proportion spécifiée de l'écart type du groupe témoin (Standard Deviation) :

BMR = moyenne du groupe témoin + écart type du groupe témoin * x

- une valeur spécifiée pour la moyenne de la dose repère (point) : BMR = x

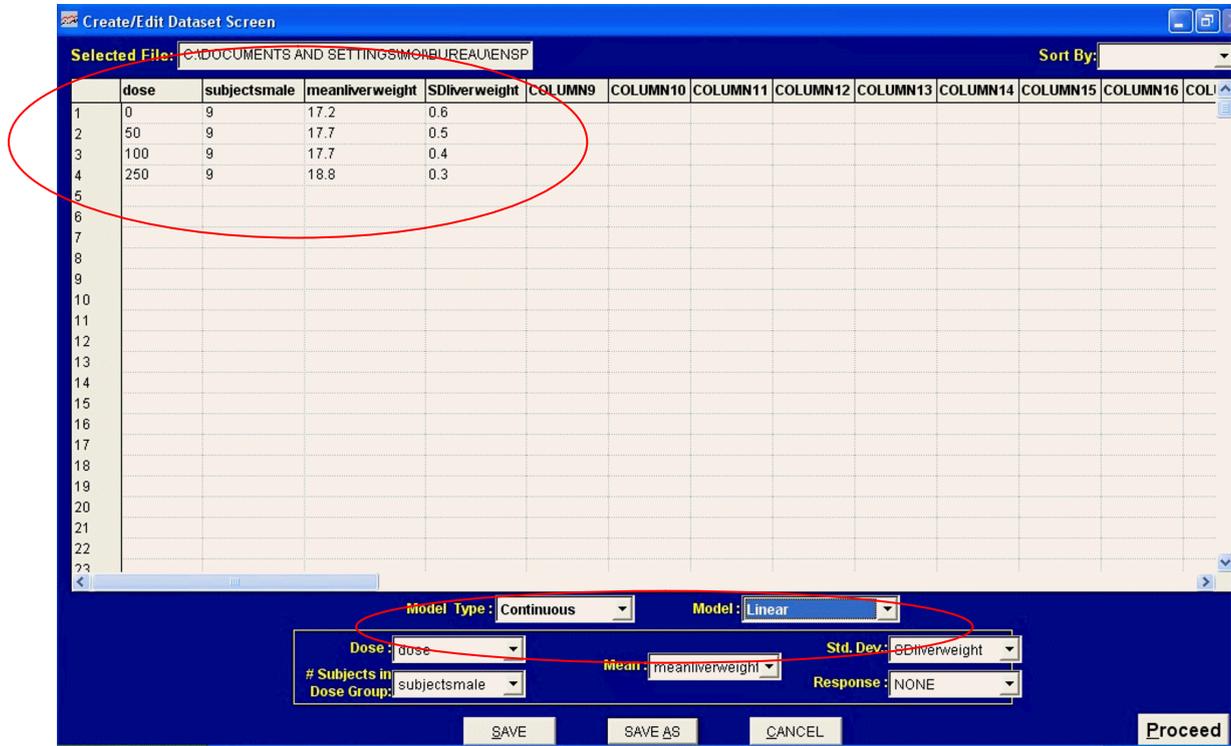


Figure 6 : Saisie des données sous BMDP et choix du modèle

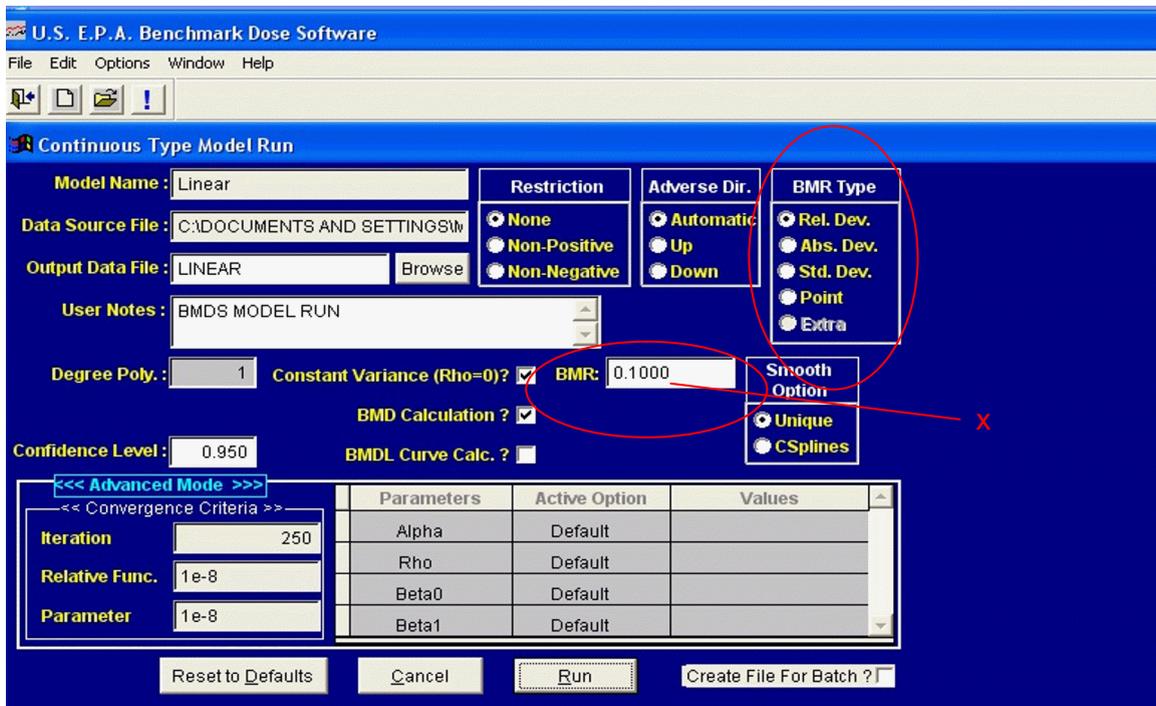


Figure 7 : Choix de la dose repère

❖ Choix des paramètres :

Parmi les 4 types de modèles proposés (Dichotomous, Nested, Continuous, Cancer), c'est le modèle continu qui correspond au type de données de l'expérience utilisée, le poids du foie étant une variable continue. Nous avons testé les 4 régressions possibles proposées avec le modèle continu : linear, polynomial, power et Hill. Le logiciel BMDS calcule pour chaque modèle le Akaike's Information Criterion (AIC) qui permet d'apprécier l'ajustement du modèle par rapport aux données. Le meilleur modèle est celui dont l'AIC est le plus faible.

En ce qui concerne le choix de la réponse repère, nous avons choisi un écart relatif (Relative Deviation) de 1%, 5% et 10%, valeurs habituellement utilisées. Le choix de 1, 5 ou 10% est normalement basé sur la distribution des expositions que nous ignorons. C'est pour cette raison que nous avons testé les 3 valeurs.

❖ Résultats :

Le Tableau 13 présente les résultats obtenus avec le logiciel BMDS pour les différents modèles continus, avec une réponse repère correspondant à un risque relatif de 10%.

Tableau 13 : Résultats obtenus avec les différents modèles sous BMDS

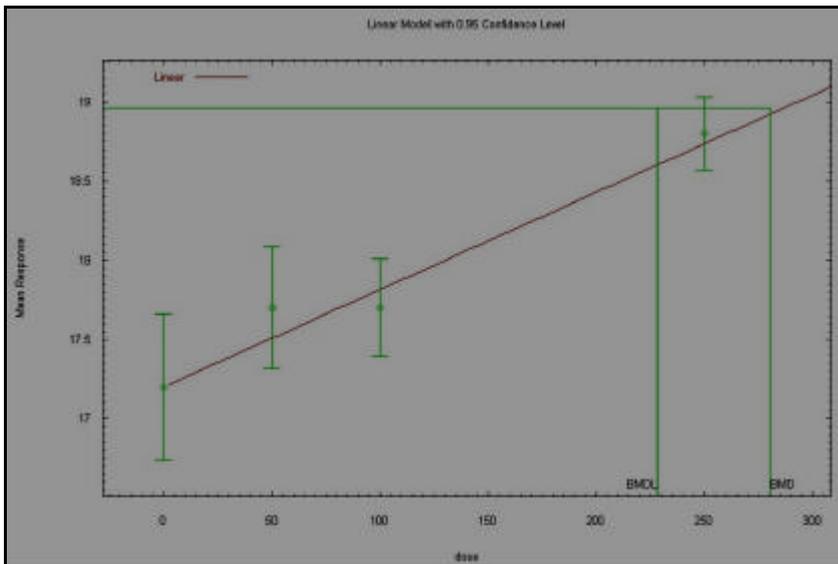
Modèle	BMR	BMD (mg CIS/kg/j)	BMD-L (mg CIS/kg/j)	AIC
Continuous linear	Rel. Dev. 10%	280,58	228,29	- 17,33
Continuous polynomial	Rel. Dev. 10%	278,42	227,29	- 15,45
Continuous power	Rel. Dev. 10%	280,73	228,06	- 13,34
Continuous Hill	Rel. Dev. 10%	280,83	228,24	- 11,33

Les résultats des différents modèles sont très similaires, ce qui est probablement lié au fait que les doses étudiées soient proches.

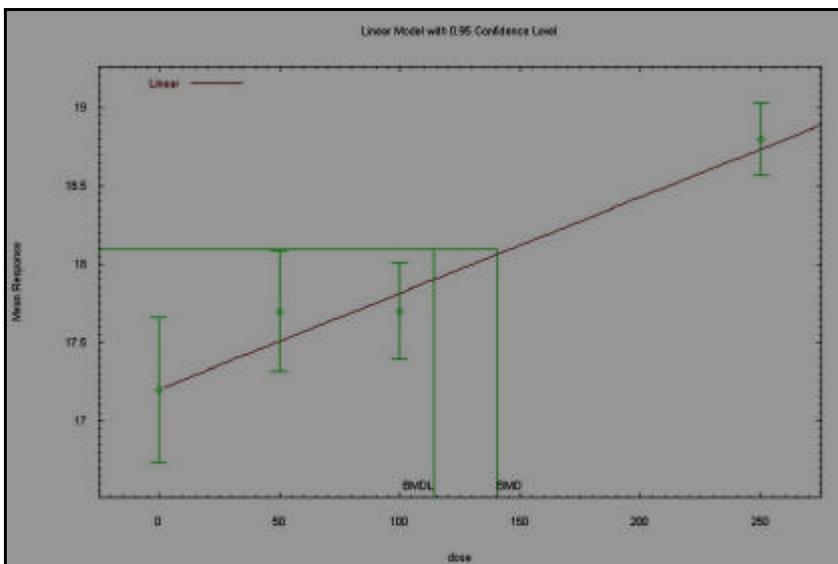
Le modèle continu linéaire est celui dont la valeur de l'AIC est la plus faible. C'est donc ce modèle qui est le mieux ajusté aux données. Nous avons donc également testé des réponses repères de 5% et 1% avec ce modèle (Tableau 14).

Tableau 14 : Résultats obtenus avec le modèle continu linéaire pour différentes BMR

Modèle	BMR	BMD (mg CIS/kg/j)	BMD-L (mg CIS/kg/j)
Continuous linear	Rel. Dev. 10%	280,58	228,29
Continuous linear	Rel. Dev. 5%	140,29	114,14
Continuous linear	Rel. Dev. 1%	28,06	22,83



Modèle continu linéaire
avec une BMR de 10%



Modèle continu linéaire
avec une BMR de 5%

Figure 8 : Représentation graphique des résultats du modèle continu linéaire

En appliquant aux BMD-L les mêmes facteurs d'incertitude que ceux utilisés par Moskowitz et al. (1995) pour calculer la dose orale de référence (RfD) du CIS à partir de la LOAEL (paragraphe 3.1.1), nous obtenons les résultats suivants (Tableau 15).

Tableau 15 : Doses orales de référence calculées à partir des BMR-L

BMR	BMD-L	UF x MF	RfD _{CIS} (mg CIS /kg /jour)
Rel. Dev. 10%	228,29	10000 x 3	0,0076
Rel. Dev. 5%	114,14	10000 x 3	0,0038
Rel. Dev. 1%	22,83	10000 x 3	0,00076

Les RfD calculées par le modèle de la dose repère sont donc du même ordre de grandeur que celle calculée sur la base de la LOAEL (0,0083 mg CIS /kg/jour) si l'on choisit une réponse repère de 5 ou 10%. La RfD_{CIS} basée sur la NOAEL est cependant 2

fois plus élevée que celle basée sur la BMR de 5%, et 10 fois plus élevée que celle basée sur la BMR de 1%.

c) Discussion sur la détermination de la VTR par la méthode de la dose repère

Le principal problème que nous avons rencontré lors de l'utilisation du modèle de la dose repère est le **choix de la réponse repère**. Nous devons en effet choisir la forme sous laquelle la dose repère est exprimée (standard deviation, relative deviation, ...), ainsi que sa valeur, en l'absence de critère de décision. Lorsque la réponse correspond à un nombre de malades ou de morts, la réponse repère est choisie selon le niveau de risque que l'on juge acceptable. Mais dans notre cas, la réponse correspondait à une augmentation du poids du foie, et nous n'étions pas en mesure d'apprécier à partir de quel poids il pouvait y avoir des conséquences néfastes sur l'animal exposé, ou quelle variation relative du poids par rapport au groupe contrôle était acceptable. Le choix de la dose réponse nécessite donc une certaine expertise et un bon niveau de connaissance de la biologie des organismes étudiés, ce qui est assez contraignant. Il faut également signaler que si l'on choisit d'exprimer la dose réponse en faisant intervenir l'écart type du groupe contrôle (standard deviation), il est nécessaire de s'assurer que l'écart type observé correspond bien à une variabilité inter individus et non pas à des erreurs de mesure (WHO, 2004).

Notre but étant de comparer les résultats de l'approche classique (à partir de la NOAEL) avec ceux de la méthode BMD, nous avons repris les données utilisées par Moskowitz et al. Il est important de remarquer que ces données sont relatives à des effets de l'indium sur le foie qui ne sont absolument pas des **effets critiques**. Ceci explique que les doses administrées aux cobayes sont relativement élevées. Or, les données utilisées pour l'évaluation des risques doivent correspondre à des effets critiques. Dans le cas de l'indium et de ses composés, ce sont les effets embryotoxiques (mortalité fœtale) et respiratoires (mort d'un ouvrier). Nous ne disposons malheureusement pas des données nécessaires pour déterminer une VTR pour ces effets critiques.

Un autre problème auquel nous avons été confrontés est le **choix des facteurs d'incertitude** à appliquer à la dose réponse pour calculer la VTR. Pour comparer les 2 méthodes, nous avons appliqué les mêmes facteurs d'incertitude à la BMD que ceux qui avaient été appliqués à la NOAEL. Le choix des facteurs d'incertitude utilisés par Moskowitz et al. (1995) ayant été justifié par les auteurs, il ne nous a pas semblé gênant de les réutiliser. Il faut cependant noter que les facteurs d'incertitude utilisés par Moskowitz et al. prennent en compte l'incertitude liée à l'extrapolation entre animaux et humains (cf paragraphe 3.1.1), mais ne prennent pas en compte la variabilité entre les

espèces animales. Or, les données de Blazka et al. (1998) montre que certaines espèces sont plus sensibles à l'indium que d'autres (voir paragraphe 2.3).

3.2 Evaluation de l'exposition

Le lieu d'exposition majeure de l'indium est le milieu industriel. On notera cependant la possibilité de trouver de l'indium dans notre alimentation et dans l'environnement.

3.2.1 Exposition hors du milieu industriel

- Exposition via les aliments :

Il a été démontré que les végétaux et certains animaux concentrent dans leurs tissus des traces d'indium à hauteur de 10 µg/kg pour le bœuf et de 15 mg/kg pour les algues (Fowler, 1986 ; Scansetti, 1992; Blazka, 1998). L'indium a été détecté dans les oignons à une concentration moyenne de 0.42 µg/kg d'oignons au Danemark (11 sites étudiés). Les concentrations d'indium mesurées dans le bœuf et le jambon étaient en-dessous du seuil de détection fixé à 10 µg/kg (HSDB, indium compounds, 2002).

L'indium est donc présent dans notre alimentation et notre consommation quotidienne moyenne est estimée à 8 µg/jour/personne (US Department of Health and Human Services, 2001).

- Exposition via l'eau, l'air, les sols

L'indium est présent dans l'eau de mer (20 µg/L), dans l'air (43 ng/L) et dans l'eau de pluie (0,59 µg/L) (US Department of Health and Human Services, 2001).

D'après la base de données HSDB (HSDB, indium compounds, 2002), la concentration atmosphérique en indium au pôle sud a été évaluée à 0.053+/-0.0027 pg/m³ durant l'été austral de 1974-1975.

Une concentration en indium inférieure à 0.1ppm a été mesurée dans des sédiments de surface du lagon Vistula et de la rivière Szkarpawa en Pologne.

3.2.2 Exposition en milieu industriel

La base de données HSDB (HSDB, indium compounds, 2002) fournit quelques valeurs de concentrations en indium à proximité de fonderies de zinc dans des sols pollués et dans l'air. La teneur moyenne en indium dans des sols pollués des rizières de la rivière Jinzu Basidn et Anaka au Japon à proximité de fonderies de zinc est de 1.92 mg/kg. Des études ont également mesuré une concentration d'indium dans le sol de 2.05 mg/kg et une concentration dans l'air d'indium de 5.79 ng/m³ à côté d'une fonderie dans l'Idaho. Des concentrations en indium de 0.2852+/-0.006 µg/m³ et 1.240+/-0.040 µg/m³

ont été mesurées dans les panaches de deux centrales thermiques à charbon américaines en 1975 (HSDB, indium compounds, 2002).

La principale voie d'exposition à l'indium est la voie respiratoire, par inhalation des particules d'indium présentes dans l'air. Une étude des pratiques industrielles permet de clairement identifier un risque d'absorption par inhalation de particules par les ouvriers (InP, InAs, ITO...) des industries de microélectronique (US Department of Health and Human Services, 2001).

Dans le milieu industriel, l'exposition peut avoir lieu à différents stades de la production et de la transformation des composés à base d'indium. Dans tous les cas, la population exposée est constituée des travailleurs. L'exposition se fait majoritairement par inhalation de poussières.

Les différentes activités industrielles générant une exposition à l'indium et ses composés :

- 1) Les activités d'extraction de l'indium des minerais de zinc (principalement) dans des fonderies
- 2) Les activités de raffinages
- 3) Les industries utilisant ou fabriquant des composés à base d'indium :

L'exposition peut avoir lieu lors de la production du composé à base d'indium, lors des activités de nettoyage et de maintenance ou encore lors de l'utilisation industrielle de ce composé. L'utilisation consiste, pour les revêtements ainsi que de nombreux semi-conducteurs au dépôt de ce revêtement ou semi-conducteur en couche mince par une technique appropriée. Les techniques de dépôts en couche mince sont assez nombreuses et sont détaillées en *Annexe 2*.

- 4) Les activités de recyclage

La demande croissante en indium associée à une production primaire limitée explique l'intérêt et la nécessité du recyclage des composés à base d'indium (Cf. paragraphe 1.2.2). Aucun schéma de procédé d'une technologie de recyclage type et unique n'a été trouvé. Mais des exemples de technologies décrites de façon plus ou moins complètes ont pu être identifiés. Ces informations sont regroupées à l'*Annexe 3* Les différentes étapes du recyclage sont :

- 1) la collecte des éléments à recycler
- 2) le démantèlement et le déchiquetage des produits en composants et fractions séparés
- 3) le recyclage proprement dit du métal dans sa forme métallique pure par une technique appropriée qui implique généralement un lessivage des composés par

une solution d'acide concentrée puis la récupération de l'indium par extraction par solvant.

Ne disposant pas d'informations précises sur la mise en œuvre des différentes étapes et en particulier à quel niveau se situe l'intervention humaine (exemple : un employé chargé du démantèlement et du déchiquetage des matériaux à recycler peut-il entrer en contact avec des particules d'indium et les inhaler ?), l'exposition à l'indium pour les travailleurs des entreprises réalisant le recyclage du métal peut être suspectée aux différentes étapes du recyclage. Des données sur les différents postes de travail de ces activités permettraient de confirmer ou d'infirmer cette suspicion. Du fait d'une absence de connaissance précise des procédés mis en œuvre, les déchets produits par les activités de recyclage n'ont pu être définis précisément.

Faute de données sur le nombre d'ouvriers des industries utilisant l'indium et sur les concentrations en indium dans l'air habituellement rencontrées dans ces industries, nous ne sommes pas en mesure d'évaluer l'exposition de la population.

Il nous est donc **impossible de réaliser l'évaluation des risques sanitaires liée à l'indium et ses composés.**

3.3 Discussion sur les problèmes rencontrés pour réaliser l'évaluation des risques sanitaires

Comme nous venons de le voir, il manque actuellement plusieurs données pour évaluer les risques sanitaires liés à l'indium et ses composés.

3.3.1 Caractérisation insuffisante des risques pour l'homme

De nombreuses études expérimentales ont été réalisées sur des animaux afin de caractériser les risques liés à l'indium, mais il ne semble pas exister d'étude épidémiologique qui permettrait de mieux identifier et caractériser les risques pour l'homme. Il existe cependant des données bibliographiques rapportant des cas de maladie, voire de mortalité, chez des ouvriers exposés à l'indium (paragraphe 2.3). Une étude épidémiologique parmi les employés des industries utilisant l'indium apporterait sans doute des informations très enrichissantes sur les risques liés à cet élément.

3.3.2 Connaissances insuffisantes des activités industrielles mettant en œuvre de l'indium

Il apparaît également indispensable d'avoir une meilleure connaissance des différents procédés faisant intervenir l'indium et ce, de son extraction des minerais de zinc jusqu'à son utilisation finale, en passant par les activités de recyclage (voir paragraphe 3.2.2). En effet, le manque de données sur les procédés de ces industries nous empêche d'identifier les sources majoritaires d'émissions d'indium et les différents postes de travail à risque.

Du fait de l'augmentation croissante de la production de produits à base l'oxyde d'étain et d'indium (écrans LCDs, ...) et du développement actuel des activités de recyclage, il semble prioritaire de s'intéresser aux industries fabricant et utilisant l'oxyde d'étain et d'indium et aux procédés de recyclage pouvant entraîner une exposition des travailleurs.

3.3.3 Absence de VTR par inhalation

Des études complémentaires seraient également intéressantes à mener afin de déterminer des valeurs toxicologiques de référence pour l'indium et ses composés. La seule VTR qui semble exister pour le moment est celle proposée par Moskowitz et al. (1995) à partir de l'étude réalisée par Chapin et al. (1994). Mais cette VTR est une dose de référence par voie orale, alors que la voie majeure d'exposition est l'inhalation des particules d'indium par les ouvriers des industries. De plus, il faudrait que cette VTR soit déterminée pour les effets critiques (embryotoxiques et respiratoires). La détermination d'une VTR par inhalation pose cependant deux difficultés principales :

Tout d'abord, il est difficile de mesurer la quantité de particules inhalée par des animaux lors des études expérimentales. On peut facilement mesurer et contrôler la concentration en indium dans l'air, mais il est beaucoup plus difficile de mesurer la quantité de particules inhalées, qui ne peut être qu'estimée. C'est sans doute pour cette raison que les études expérimentales réalisées sont basées sur une exposition par voie intratrachéale, qui permet de mesurer précisément la quantité d'indium administrée aux animaux.

D'autre part, l'exposition étant due à l'inhalation de particules, leur taille peut sans doute influencer les résultats. La taille des particules d'indium auxquelles sont exposés les ouvriers des industries dépend vraisemblablement du process utilisé, mais nous n'avons trouvé aucune donnée à ce sujet. Il faudrait donc identifier les tailles de particules produites par les différents process et réaliser des études toxicologiques avec les différentes tailles de particules.

Même si la détermination d'une VTR par inhalation est difficile, il serait vraiment intéressant de connaître ce paramètre afin de pouvoir faire des recommandations concernant les limites de concentrations en indium dans l'air au niveau des industries. La base de la détermination de la limite de $0,1 \text{ mg/m}^3$ en moyenne pondérée sur 10h recommandée par le NIOSH n'est jamais mentionnée, ce qui amène à s'interroger sur son fondement. Etant donné les risques importants liés à l'indium (l'exposition d'un ouvrier à cet élément a provoqué sa mort), il est nécessaire de déterminer des limites d'exposition sur des bases fiables.

3.3.4 Absence de mesure des teneurs en indium dans l'air

Une autre donnée nécessaire à l'évaluation des risques est la concentration en indium dans l'air. Il serait nécessaire de réaliser des mesures de concentration dans l'atmosphère auxquelles sont exposés les ouvriers des industries utilisant l'indium. La Spectroscopie d'absorption atomique avec flamme (Méthode ASTM D4185) peut être utilisée pour mesurer la teneur en métal dans l'atmosphère en milieu professionnel (HSDB, indium compounds, 2002). Sa limite de détection est de $0.020 \text{ }\mu\text{g/mL}$.

L'indium étant sous forme de particules, sa concentration dans l'air n'est sans doute pas homogène. Il semble donc judicieux de faire des mesures à la hauteur des voies respiratoires, en fixant une hauteur standard de mesure. De plus, la concentration varie selon que l'on est plus ou moins proche de la source d'émission des particules. Il faudrait donc réaliser des mesures en s'éloignant régulièrement des sources d'émission, afin de déterminer des classes de concentrations. Il est peut être également envisageable de déterminer ces classes par modélisation de la dispersion des particules d'indium. Enfin, la concentration en indium dépendant sans doute du process utilisé, il faudrait réaliser ces mesures pour les différents process existants.

Il nous apparaît également nécessaire d'élargir les campagnes de mesure de la teneur d'indium dans l'air du milieu industriel au domaine public. En effet, les populations riveraines des fonderies de zinc, dont l'indium est extrait, pourraient en particulier être exposées à l'indium émis dans l'air par ces activités. Des études non datées (HSDB, indium compounds, 2002) avaient mis en évidence des teneurs de 5.79 ng/m^3 à proximité de fonderies de zinc dans l'Idaho (voir paragraphe 3.2.1). De nouvelles campagnes de mesure pourraient confirmer ou infirmer cette teneur.

De plus, on ne peut exclure une exposition par voie orale lors d'ingestion de légumes cultivés à proximité de fonderies dans des sols éventuellement contaminés par de l'indium. Des mesures de concentration en indium dans ces aliments seraient donc nécessaires.

3.3.5 Absence de données sur la population exposée

Enfin, la dernière donnée manquante pour réaliser l'étude quantitative des risques sanitaire est le nombre de personnes exposées. Il faudrait donc connaître le nombre d'employés des industries exposés à l'indium. Ce travail de recensement semble cependant assez difficile à réaliser, puisqu'il nécessite d'identifier toutes les industries utilisant de l'indium, et de connaître au sein de chaque industrie le nombre d'employés qui sont exposés à l'indium.

De plus, la principale voie d'exposition que nous avons identifiée dans cette étude est l'inhalation de particules par les ouvriers des industries de microélectronique, mais comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe précédent, il serait nécessaire d'effectuer des mesures de concentrations en indium en dehors du milieu industriel afin d'identifier d'autres lieux et donc d'autres populations éventuellement exposées.

4 Gestion des risques associés à l'indium et ses composés

Les nombreuses expérimentations animales réalisées et les cas de pathologies pulmonaires liées à l'exposition d'ouvriers à l'indium montrent que l'indium et ses composés présentent un risque avéré pour la santé publique. Il est donc nécessaire de prendre des mesures de prévention.

4.1.1 Limitation de l'exposition de la population

Les nombreuses études expérimentales réalisées pour caractériser les risques liés à l'indium ont montré que cet élément peut causer de graves problèmes, notamment suite à son inhalation. L'inhalation de particules d'ITO a d'ailleurs provoqué une fibrose pulmonaire ainsi que de l'emphysème chez un ouvrier dont l'état de santé s'est ensuite amélioré lorsqu'il n'était plus exposé (Homma et al., 2005), et une pneumonie interstitielle puis un pneumothorax bilatéral entraînant la mort d'un autre ouvrier (Homma et al., 2003). Nous n'avons trouvé que 2 cas humains dans la littérature, mais il est fortement probable que d'autres ouvriers exposés à l'indium aient été malades. Il est donc important de limiter l'exposition de la population à l'indium, et en particulier celle des ouvriers des industries utilisant cet élément qui représentent la majorité de la population exposée.

Afin de réduire l'exposition des ouvriers à l'indium, il peut être recommandé de confiner les opérations produisant des particules d'indium et d'utiliser un système de ventilation du local pour évacuer ces particules. Il faudrait également prévoir un système de filtration pour les récupérer afin de ne pas les rejeter dans l'environnement. On pourrait également envisager de recycler l'indium ainsi récupéré. Si cela n'est pas possible, il est souhaitable que les ouvriers portent des masques pour respirer.

Il peut également être recommandé de porter des vêtements de travail spécifiques afin d'éviter de transporter des particules d'indium déposées sur les vêtements et qui pourraient être remises en suspension et inhalées ultérieurement.

Enfin, la substitution de l'indium par d'autres éléments peut être envisagée. Des recherches sont actuellement menées sur d'éventuels substituts de l'indium dans l'ITO. L'indium a des substituts pour beaucoup de ses applications. Cependant, les substituts mènent généralement à des produits de qualité inférieure ou à une perte d'efficacité dans la technologie de production. Le silicium a largement remplacé le germanium et l'indium dans les transistors. Le gallium, plus cher, peut substituer l'indium dans certains alliages. Dans les applications de revêtements de verre, des oxydes de zinc et d'argent ou des oxydes d'étain peuvent être utilisés. Bien que techniquement inférieurs, les oxydes d'étain

peuvent être utilisés dans les écrans LCDs. Les nanotubes en carbone transparent, encore non testés pour la production de masse de LCDs, pourraient être également utilisés. L'indium phosphide (InP) peut être substitué par l'arsenic de gallium (As-Ga) dans les cellules solaires et dans de nombreuses applications de semi-conducteurs. L'halfnium peut remplacer l'indium utilisé dans les réacteurs nucléaires (Carlin, 2006).

Mais avant d'envisager de substituer l'indium par un autre composé, il faudrait bien évidemment s'assurer que le composé de substitution est moins toxique que l'indium.

4.1.2 Indicateurs d'exposition a l'indium

La mesure des concentrations en indium en continu dans les industries paraissant difficile, l'utilisation d'indicateurs d'exposition simples pourrait être intéressante pour vérifier que les ouvriers ne sont pas exposés à des concentrations trop importantes et pour détecter une exposition excessive avant qu'elle n'entraîne des conséquences néfastes sur la santé. La mesure de ces indicateurs pourrait par exemple être réalisée au cours des visites de la médecine du travail.

Des études expérimentales permettent de proposer deux indicateurs d'exposition :

➤ Conner et al. (1995) ont étudié l'influence de l'indium sur la sécrétion urinaire de porphyrine* et l'activité de la d-aminolevulinique acide déshydratase (ALAD). Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'utilisation possible de ces perturbations de la biosynthèse de l'hème* en tant qu'indicateurs biologiques d'exposition. Après injection de trichlorure d'indium par voie sous-cutanée à des hamsters, à une dose de 1,5 mg/kg de poids corporel, 3 fois par semaine pendant 4 semaines, l'activité de l'ALAD des érythrocytes* et des reins est inhibée, tandis qu'il n'y a pas de changement significatif de l'activité de l'ALAD hépatique. L'excrétion urinaire de l'acide d-aminolevulinique (ALA) (précurseur de l'hème) augmente notablement après injection d'InAs et présente une évolution biphasique après injection d'In³⁺ avec une augmentation le 1^{er} jour, puis une diminution du 5^{ème} au 20^{ème} jour et une ré-augmentation le 30^{ème} jour. En ce qui concerne l'excrétion urinaire de porphyrine, la penta-, l'hexa- et l'heptacarboxyle porphyrine présentent une excrétion 2 à 4 fois plus élevée du 1^{er} au 5^{ème} jour et cette excrétion importante se poursuit durant les 30 jours de l'étude. L'excrétion de la coproporphyrine I et III est par contre peu augmentée.

* Définition donnée en index

→ Les auteurs concluent donc que **les enzymes de la biosynthèse de l'hème, telles que l'ALAD, peuvent être des marqueurs intéressants de l'exposition à l'indium.** Le problème est de savoir si ces marqueurs sont spécifiques de l'indium.

➤ Miyaki et al. (2003) ont étudiés la concentration en indium dans le sang, le sérum et les urines de 107 travailleurs directement exposés à des particules d'indium insolubles dans l'eau et partiellement respirables et 28 individus travaillant dans la même industrie mais n'étant pas exposés à l'indium. Les travailleurs exposés présentent des concentrations en indium nettement supérieures à celles mesurées chez les individus non exposés, dans les 3 liquides biologiques étudiés (Tableau 16). Lors d'une étude de cohorte, Liao et al. (2004) ont également mesurés des concentrations en indium supérieures dans le sang des 103 travailleurs exposés à l'indium comparativement aux 67 individus non exposés.

Tableau 16 : Principales statistiques des indicateurs biologiques d'exposition à l'In
(source : Miyaki et al., 2003)

	MA	MG	EC	Min.	Médiane	90%
Travailleurs exposés (n=107)						
In-Sang (µg/l)	16,8	4,09	7,15	<LD	6,44	42,7
In-Sérum (µg/l)	14,6	2,86	8,81	<LD	5,34	36,1
In-Urine (µg/l)	2,45	0,93	4,26	<LD	1,00	6,88
In-Urine _{ajusté} (µg/l)	2,01	0,82	3,94	<LD	0,73	5,45
Travailleurs non exposés (n=24)*						
In-Sang (µg/l)	0,57	0,45	1,73	<LD	<LD	0,98
In-Sérum (µg/l)	-	-	-	<LD	<LD	<LD
In-Urine (µg/l)	-	-	-	<LD	<LD	<LD
In-Urine _{ajusté} (µg/l)	-	-	-	<LD	<LD	<LD

* 4 individus ont été exclus car ils avaient été exposés à l'indium dans le passé

MA : moyenne arithmétique, MG : moyenne géométrique, EC : écart type géométrique, LD : limite de détection (0,7 µg/l pour In-Sang, 0,4 µg/l pour In-Sérum et 0,4 µg/l pour In-Urine)

→ **La mesure de la concentration en indium dans le sang semble donc être un bon marqueur de l'exposition à cet élément.** Cet indicateur semble plus simple à mesurer que l'indicateur proposé dans le paragraphe précédent.

Conclusion

Métal encore très peu connu du grand public, l'indium est pourtant de plus en plus utilisé, notamment dans le domaine de la microélectronique et des semi-conducteurs (écrans LCDs, cellules photovoltaïques,...), car il présente des propriétés intéressantes pour ces hautes technologies.

L'utilisation industrielle de l'indium ne cessant de croître, de nombreuses expérimentations animales ont été réalisées afin d'identifier les dangers associés à l'exposition professionnelle à ce métal et à ses composés. L'inhalation des particules par les ouvriers a été identifiée comme la principale voie d'exposition. Les études sur les rongeurs ont démontré une toxicité importante de ces éléments, avec notamment des pertes de gain pondéral, une toxicité sur le système respiratoire (inflammation et lésions pulmonaires), et des effets reprotoxiques (diminution du nombre de spermatozoïdes) et embryotoxiques (malformations foetales, morts intra-utérines). Il ne semble pas exister à l'heure actuelle d'étude épidémiologique sur l'indium, mais des cas de pathologies respiratoires liés à l'inhalation de particules d'indium ont été mis en évidence chez deux ouvriers, entraînant la mort de l'un d'entre eux.

L'indium et ses composés présentent donc des risques avérés pour la population, mais il est actuellement impossible de réaliser une évaluation des risques, faute de données. Il n'existe en effet pas de VTR par inhalation pour ces éléments, hormis une recommandation du NIOSH (exposition inférieure à 10 mg d'In/m³ en moyenne pondérée sur 10h). La base de cette recommandation n'étant jamais mentionnée, on peut s'interroger sur son fondement. De plus, le nombre d'ouvriers des industries qui produisent et utilisent l'indium, ainsi que les concentrations en indium dans l'air de ces industries ne sont pas connus. Afin de pouvoir réaliser une évaluation des risques, il serait donc nécessaire :

- de mieux caractériser les risques pour l'homme,
- de définir une VTR par inhalation,
- de bien identifier les activités industrielles mettant en jeu l'indium,
- de mesurer les concentrations en indium dans l'air,
- et de dénombrer la population exposée.

Ayant été dans l'incapacité de réaliser l'évaluation des risques, nous nous sommes intéressés à la détermination des VTR par la méthode de la Benchmark dose, afin de la comparer à la méthode classique. Cette approche permet de prendre en compte

les incertitudes liées aux expérimentations mais nécessite une connaissance d'expert pour choisir les paramètres de modélisation.

Les études réalisées jusqu'à présent ayant démontré la toxicité de l'indium, il est nécessaire de prendre des mesures de prévention afin de limiter l'exposition de la population à cet élément : port de masques et de vêtements de protection par les ouvriers, ventilation des locaux, substitution de l'indium par d'autres composés. La mise en place d'indicateurs d'exposition de la population à l'indium (mesure de la concentration en indium dans le sang) serait également intéressante afin de détecter une exposition trop importante avant l'apparition de pathologies.

Il serait souhaitable que de telles mesures soient mises en place rapidement dans les industries utilisant l'indium afin d'éviter que d'autres ouvriers ne contractent de graves pathologies après avoir été trop exposés à l'indium. Il apparaît nécessaire que les pouvoirs publics s'intéressent à ce problème et mettent en place les mesures (réglementaires) qui s'imposent.

Index

Adénome : Tumeur bénigne qui se développe sur une glande et qui reproduit sa structure.

Apoptose : La mort cellulaire programmée ou apoptose constitue un des domaines de recherche récent qui permet de mieux comprendre pourquoi il y a si peu de cancers, compte-tenu du nombre incroyable de mitoses dans l'organisme et des mécanismes précis qui les contrôlent. On distingue très nettement l'apoptose de la nécrose, qui détruit immédiatement tous les organites cellulaires, avec une conservation de la forme générale.

Atrophie : Diminution de volume d'un organe ou d'un tissu par dénutrition, sénescence ou infection. Diminution du volume et de la capacité fonctionnelle d'un organe ou d'une cellule par défaut de nutrition par un trouble provoquant la dégénérescence ou par manque d'exercice.

Carcinomes : D'origine grecque (« crabe ») et anciennement utilisé en allemand et en anglais, ce terme a désormais un usage international qui a remplacé en français le mot épithélioma pour désigner un cancer développé à partir d'un épithélium ou tissu de revêtement. Les carcinomes représentent environ neuf cancers sur dix, les autres étant des sarcomes ou des tumeurs embryonnaires, en particulier chez l'enfant.

Cortex : Portion d'un organe qui entoure la partie centrale, ou médullaire, tout en étant située en dedans de la capsule (quand celle-ci existe).

Dyspnée à l'effort : Trouble qui associe une impression en général pénible d'oppression, de manque d'air, d'étouffement à une modification des mouvements respiratoires qui sont accélérés ou au contraire ralentis, ou plus amples que normalement.

Dysraphie : Anomalie congénitale caractérisée par la formation de fentes (bec-de-lièvre, spina bifida, etc.).

Endonucléase : Enzyme qui catalyse la scission des liaisons internes des molécules d'acide nucléique.

Emphysème : Distension entraînée par la présence d'air dans les interstices du tissu conjonctif ou dans le tissu alvéolaire des poumons.

Erythrocytes : globule rouge

Exencéphalie : Hernie du cerveau recouverte par du tégument, à la faveur d'une dysraphie totale de la voûte crânienne.

Fibromes : Tumeur bénigne, développée à partir des fibres du tissu conjonctif qui s'observe dans n'importe quel organe. le fibrome utérin est en réalité un fibromyome, constitué surtout à partir du muscle de l'utérus. la dégénérescence d'un fibrome en fibrosarcome est rare.

Fibrose : Transformation en faisceaux, composés à majorité de tissu conjonctif, à la suite d'un phénomène pathologique ou d'un acte thérapeutique.

Glande pituitaire : Petite glande, située à la base du cerveau, qui sécrète des hormones intervenant dans les mécanismes de régulation de la croissance et du métabolisme.

Hème : Molécule cyclique constituant la matière colorante de l'hémoglobine, qui est composée de protoporphyrine unie à un atome de fer ferreux (bivalent) capable de se combiner à l'oxygène et au dioxyde de carbone.

Homéostasie : Maintien des différentes constantes chimiques, physico-chimiques et physiques de l'organisme au voisinage de leur valeur normale ou valeur physiologique. L'homéostasie assure, par exemple, le maintien de la température, du débit sanguin, de la tension artérielle, du pH, des volumes liquidiens de l'organisme, de la composition du milieu intérieur, etc.).

111In-pentétréotide : Le pentétréotide marqué (OctréoScan®) est un analogue de l'octréotide, lui-même analogue de synthèse de la somatostatine. Il se fixe après injection intra-veineuse sur les sites récepteurs polypeptidiques de la somatostatine, en particulier sur le sous type SSTR2 pour lequel il possède une forte affinité. Le pentétréotide est couplé à l'Indium 111. Les études réalisées ultérieurement avec un marquage à l'indium 111 pour la recherche de métastases ont montré une sensibilité de 92% pour les gastrinomes 81% pour les carcinoïdes et 93 pour les autres tumeurs, qu'elles soient fonctionnelles ou non. La spécificité est très bonne dans cette indication -, il n'existe en particulier aucun foyer hyperfixant en cas d'adénocarcinome.

Laitier : écume causée par l'oxydation ou l'accumulation d'impuretés se formant à la surface d'un métal en fusion, lors de son élaboration ou de son épuration.

Médulla : Partie interne d'un organe par opposition à son cortex.

Nécrose : Processus de dégénérescence aboutissant à la mortification d'une cellule ou d'un tissu.

Néoplasmes : Ce sont des tissus nouveaux qui apparaissent, sur la peau, les muqueuses, les glandes, mamelles, dans les centres nerveux, dans divers tissus. Ces tumeurs se classent en tumeurs bénignes et tumeurs malignes. Les tumeurs bénignes ont un développement limité et ne réapparaissent généralement pas après leur ablation. Concernant les tumeurs malignes, le problème est beaucoup plus grave.

Néphron : Unité morphologique et fonctionnelle qui, assemblée à un grand nombre d'unités semblables, forme la partie essentielle du rein.

Pneumoconiose : Ensemble des désordres broncho-pulmonaires liés à l'accumulation de particules minérales dans les poumons et à la réaction des tissus à la présence de ces particules.

Pneumonie interstitielle : Pneumopathie aiguë ou chronique qui se manifeste, sous la forme de foyer unique ou de foyers multiples, par de l'inflammation, de la congestion, de l'exudation ou de l'irritation, et dont les causes peuvent être de natures différentes ou combinées. La classification des différentes pneumonies repose sur un ensemble de critères reconnus par le corps médical. Ces critères sont les causes (agents pathogènes), la localisation (topographie) des lésions, la nature des exudations et la description clinique. En effet, les pneumonies sont classées d'après leurs causes, ce qui permet de distinguer les pneumonies métastatiques, infectieuses, traumatiques et parasitaires. Les lésions permettent de distinguer les pneumonies lobaires, lobulaires et interstitielles. L'exudation permet de reconnaître les pneumonies fibrineuses, catarrhales,

hémorragiques, purulentes et gangreneuses. Du point de vue clinique enfin, on décrit les pneumonies franches ou sporadiques et les pneumonies contagieuses.

Pneumothorax : Épanchement gazeux, spontané ou provoqué, occupant tout ou partie de l'espace habituellement virtuel compris entre la plèvre viscérale et la plèvre pariétale.

Porphyrine : Pigment synthétisé dans tous les tissus mais surtout dans le foie et les tissus érythroïétiques qui, combiné au fer bivalent, forme l'hématine du globule rouge.

Protéase : Enzyme agissant sur les protéides pour les décomposer en leurs différents constituants, principalement les acides aminés.

Septum : Cloison osseuse ou fibreuse entre deux cavités (septum nasal, inter-alvéolaire). Fine séparation entre deux masses de tissu mou ou entre deux cavités.

Syndactylie : Malformation à transmission autosomique dominante, caractérisée par l'absence de séparation entre les doigts ou les orteils.

Terres rares : les terres rares constituent un groupe de métaux aux propriétés très proches. Il comprend les lanthanides: lanthane, cérium, praséodyme, néodyme, prométhium, samarium, europium, gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium, lutétium (éléments de numéros atomiques compris entre 57 et 71) ainsi que l'yttrium et le scandium.)

Thymocyte : Cellule du thymus. En pratique, on réserve le terme de thymocyte aux cellules lymphoïdes à l'exclusion de l'autre catégorie de cellules thymiques, les cellules réticulo-épithéliales.

Tubule rénal : Formation canaliculaire du néphron, qui fait suite au glomérule et comporte, sur une longueur de 50 à 55 mm en moyenne chez l'homme, une membrane basale externe, ou vitrée, recouverte de cellules épithéliales qui bordent une lumière centrale où chemine l'urine.

Bibliographie

Battelle Pacific Northwest Laboratories (1995). Inhalation developmental toxicity study of indium phosphide in rats. Contract No. N01-ES-25335; November 1995.

Blazka M., Dixon D., Haskins E., and Rosenthal G.J., 1994(a) – Pulmonary toxicity to intratracheally administered indium trichloride in Fischer 344 rats. *Fundamental and applied toxicology*, 22, 231-239.

Blazka M., Tepper J.S., Dixon D., Winsett D.W., Oconnor R.W., and Luster M.I., 1994(b) – Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environmental research*, 67, 68-83.

Bustamante J., Dock L., Vahter M., Fowler B., and Orrenius S., 1997 – The semiconductor elements arsenic and indium induce apoptosis in rat thymocytes. *Toxicology*, 118, 129-136.

Chapin R.E., Harris M.W., Hunter E.S., Davis B.J., Collins B.J., and Lockhart A.C., 1995 – The reproductive and developmental toxicity of indium in the swiss mouse. *Fundamental and applied toxicology*, 27, 140-148.

Conner E.A., Yamauchi H., and Fowler B.A., 1995 – Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chemico-biological interactions*, 96, 273-285.

Flora S.J.S., 2000 – Possible health hazards associated with the use of toxic metals in semiconductor industries. *J. Occup. Health*, 42, 105-110.

Goozner R. E, Drinkard W.F, Long M.O., Byrd C.M., 1997 – A process to recycle thin film PV materials. 26th IEEE photovoltaic specialist conference Anaheim California.

Health Council of the Netherlands, 2003 – Benchmark dose method : derivation of health-based recommended exposure limits in new perspective.

Homma T., Ueno T., Sekizawa K., Tanaka A., and Hirata M., 2003 – Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J. Occup. Health*, 45, 137-139.

Homma S., Miyamoto A., Sakamoto S., Kishi K., Motoi N., and Yoshimura K., 2005 – Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *European respiratory journal*, 25, 200-204.

Hoyes K.P., Sharma H.L., Jackson H., Hendry J.H., and Morris I.D., 1994 – Spermatogenic and mutagenic damage after paternal exposure to systemic indium-114m. *Radiat. Res.*, 139, 185-193.

Kabe, I., Omae, K., Nakashima, H., Nomiyama, T., Uemura, T., Hosoda, K., Ishizuka, C., Yamazaki, K., and Sakurai, H. (1996). In vitro solubility and in vivo toxicity of indium phosphide. *J. Occup. Health* 38, 6-12.

Liao Y.H., Yu H.S., Ho C.K., Wu M.T., Yang C.Y., Chen J.R., and Chang C.C., 2004 – Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers. *J. Occup. Environ. Med.*, 46, 931-936.

Miyaki K., Hosada K., Hirata M., Tanaka A., Nishiwaki Y., Takebayashi T., Inoue N., and Omae K., 2003 – Biological monitoring of indium by means of graphite furnace atomic absorption spectrophotometry in workers exposed to particles of indium compounds. *J. Occup. Health*, 45, 228-230.

Morgan D.L., Shines C.J., Jeter S.P., Wilson R.E., Elwell M.R., Price H.C., and Moskowitz P.D., 1995 – Acute pulmonary toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride intratracheally instilled into rats. *Environmental research*, 71, 16-24.

Morgan D.L., Shines C.J., Jeter S.P., Blazka M.E., Elwell M.R., Wilson R.E., Ward S.M., Price H.C., and Moskowitz P.D., 1997 – Comparative pulmonary absorption, distribution, and toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride in Sprague-Dawley rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 147, 399-410.

Morvai V., Ungvary G., and Szakmary E., 2001 – Hemodynamic effect of indium chloride in pregnant rats. *J. Toxicol. Health*, 62, 397-407.

Moskowitz P.D., Bernhoic N., De Phillips M.P., and Viren J., 1995 – Derived reference doses for three compounds used in the photovoltaics industry : copper indium diselenide, copper gallium diselenide, and cadmium telluride. Brookhaven National Laboratory. Department of applied science.

Nakajima M., Takahashi H., Sasaki M., Kobayashi Y., Awano T., Irie D., Sakemi K., Ohno Y., and Usami M., 1998 – Developmental toxicity of indium chloride by intravenous or oral administration in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 18, 231-238.

Nakajima, M., Sasaki, M., Kobayashi, Y., Ohno, Y., and Usami, M. (1999). Developmental toxicity of indium in cultured rat embryos. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 19, 205-209.

Nakajima M., Takahashi H., Sasaki M., Kobayashi Y., Ohno Y., and Usami M., 2000 – Comparative developmental toxicity of indium in rats and mice. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 20, 219-227.

Omura M., Tanaka A., Hirata M., Zhao M., Makita Y. Inoue N., Gotoh K., and Ishinishi N., 1996 – Testicular toxicity of gallium arsenide, indium arsenide, and arsenic oxide in rats by repetitive intratracheal instillation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 32, 72-78.

Omura M., Yamakazi K., Tanaka A., Hirata M., Makita Y., and Inoue N., 2000 – Changes in the testicular damage caused by indium arsenide and indium phosphide in hamsters during two years after intratracheal instillations. *J. Occup. Health*, 42, 196-204.

Omura M., Tanaka A., Hirata M., Inoue N., Ueno T., Homma T., and Sekizawa K., 2002 – Testicular toxicity evaluation of indium-tin oxide. *J. Occup. Health*, 44, 105-107.

Oda K., 1997 – Toxicity of a low level of indium phosphide (InP) in rats after intratracheal instillation. *Ind Health*, 35, 61-68.

Shroeder HA and Nason AP.,1976 - Interactions of trace metals in mouse and rats tissues:zinc, chromium, copper and manganese with 13 other elements, *J.Nutri*, 106(2), 198-203

Tanaka A., Hisanaga A., Hirata M., Omura M., Makita Y., Inoue N., and Ishinishi N., 1996 – Chronic toxicity of indium arsenide and indium phosphide to the lungs of hamsters. *Fukuoka Agaku Zasshi*, 87, 108-115.

Tanaka A., Hirata M., Omura M., Zhao M., Makita Y., Yamakazi K., Inoue N., and Gotoh K., 2000 – Comparative study of the toxic effects of gallium arsenide, indium arsenide and arsenic trioxide following intratracheal instillations in the lung of Syrian golden hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 91, 21-33.

Tanaka A., Hirata M., Omura M., Inoue N., Ueno T., Homma T., and Sekizawa K., 2002 – Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillation into the lung of hamsters. *J. Occup. Health*, 44, 99-102.

Tanaka A., Hirata M., and Omura M., 2003 – Pulmonary squamous cyst induced by exposure to indium arsenide in hamsters. *J. Occup. Health*, 45, 405-407.

Tanaka A., 2004 – Toxicity of indium arsenide, gallium arsenide, and aluminium gallium arsenide. *Toxicology and applied pharmacology*, 198, 405-411.

Thumm W., Finke A., Neumeier B., Beck B., Kettrup A., Steinberger H., Chapin R., non daté – Environmental and Health aspects of CIS-module production, use and disposal (Master).

Ungvary G., Szakmary E., Tatrai E., Hudak A., Naray M., and Morvai V., 2000 – Embryotoxic and teratogenic effects of indium chloride in rats and rabbits. *J. Toxicol. Environ. Health*, 59, 27-42.

Ungvary G., Tatrai E., Szakmary E., and Naray M., 2001 – The effect of prenatal indium chloride exposure on chondrogenic ossification. *J. Toxicol. Environ. Health*, 62, 387-396.

US Department of Health and Human Services, 2001 – Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide in F344/N rats and B6C3F₁ mice. National Toxicology Program technical report.

Van Hulle M., De Cremer K., Vanholder R., and Cornelis R., 2005 – In vivo distribution and fractionation of indium in rats after subcutaneous and oral administration of [^{114m}In]InAs. *Journal of Environmental Monitoring*, 7, 365-370.

Yamakazi K., Tanaka A., Hirata M., Omura M., Makita Y., Inoue N., Sugio K., and Sugimachi K., 2000 – Long term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. *J. Occup. Health*, 42, 169-178.

Zheng W., Winter S.M., Kattnig M.J., Carter D.E., and Sipes I.G., 1994 – Tissue distribution and elimination of indium in male Fischer 344 rats following oral and intratracheal administration of indium phosphide. *J. Toxicol. Environ. Health*, 43, 483-494.

WHO, International Programme on Chemical Safety, 2004 – Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals. Document provisoire.

Références internet :

Brown R. D. Jr., 2000 - Indium-2000, U.S. Geological Survey Minerals Yearbook 2000, p. 38.1-38.3 accessed November 2005, via URL <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/indium/490400.pdf>

Carlin, J. F. Jr., 2006 – Indium-2006, U.S. Geological Survey Mineral Commodity Summaries accessed February 2006, via URL <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/indium/indiumcs06.pdf>

Encyclopédie Wikipédia :

Indium accessed November 2005 via URL <http://en.wikipedia.org/wiki/Indium>

Isotope accessed January 2006 via URL http://en.wikipedia.org/wiki/Isotope_table_%28divided%29

Sputtering accessed December 2005 via URL <http://en.wikipedia.org/wiki/Sputtering>

Thin film deposition accessed December 2005 via URL http://en.wikipedia.org/wiki/thin-film_deposition

Epichem, 2005a - Indium triethyl, accessed November 2005 via URL http://www.epichem.com/metalorganics/products/ind_trieth.html

Epichem, 2005b - indium trimethyl, accessed November 2005 via URL http://www.epichem.com/metalorganics/products/ind_trimeth.html

George M. W., 2003 - Indium-2003, U.S. Geological Survey Minerals Yearbook 2003, p. 36.1-36.5 accessed November 2005, via URL <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/indium/indiumyb03.pdf>

George M. W., 2005 - Indium-2005 , U.S. Geological Survey Mineral Commodity Summaries accessed February 2006, via URL <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/indium/indiumcs05.pdf>

HSDB, indium compounds, 2002 accessed February 2006 via URL <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~kSEHVL:2>

Indium Corporation of America - Indium Metal, accessed December 2005, via URL <http://www.indium.com/products/indiummetal.php>

Japan for Sustainability, 2005 – Sharp succeeds in recycling Indium from LCDs panels, , accessed February 2006, via URL <http://www.japanfs.org>

Jorgenson J. D., George M. W., 2004 - Indium, U.S. Geological Survey Mineral Commodity Profile, Open-File report 2004-1300, accessed November 2005, via URL <http://pubs.usgs.gov/of/2004/1300/2004-1300.pdf>

Metal-pages, 2003 (October 21) - Indium prices rising as flat screen TVs take off, <http://www.metal-pages.com>

Teck Cominco, 2005 - Power Point Presentation “Germanium, Indium, Cadmium market overview”, Minor metals, Lisbon 2005, accessed December 23, 2005 via URL www.teckcominco.com

Teck Cominco, 2005 (August 18) – Indium Applications, accessed December 23, 2005 via URL www.teckcominco.com

The advanced semi-conductor magazine III-Vs REVIEW, 2005 - “Japan recycles to be resource-rich”, 9 juin 2005 accessed February 2006 via URL www.three-fives.com/business_market_news/JUNE_M_B_News/090605Japan

The Minerals, Métals & Materials Society, 2005 - The Economics of Indium 2003, accessed December 23, 2005 via URL <http://doc.tms.org/ezMerchant/home.nsf/AutoFrameset?OpenAgent&url=http://doc.tms.org/servlet/ProductCatalog?itemid=ROS-18>

The mining news, 2005 – Indium smelters run but can't hide from Beijing, accessed February 2006 via URL <http://www.theminingnews.org/news.cfm?newsID=908>

Umicore, 2005 – Exploring Umicore precious metals refining, accessed January 2006 via URL <http://www.preciousmetals.umicore.com/publications/brochures/ExploringUPMR.pdf>

U.S Department of Energy, 2005 – Energy Efficiency and Renewable Energy, Solar Energy Technologies Program, PV Panel Disposal and recycling, 22/11/2005 accessed February 2006 via URL www.eere.energy.gov/solar/panel_disposal.html

Webelement, Indium, Naturally occurring isotopes accessed January 2006 via URL <http://www.webelements.com/webelements/elements/text/In/isot.html>

Webelement, Indium, Radioisotopes accessed January 2006 via URL <http://www.webelements.com/webelements/elements/text/In/radio.html>

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Exemple de technologie de production de l'indium à partir de minerais de zinc

ANNEXE 2 : Utilisation de l'indium : techniques de déposition en couche mince

ANNEXE 3 : Exemples de technologies de recyclage de l'indium

ANNEXE 1

Exemple de technologie de production de l'indium à partir de minerais de zinc

L'usine de fonderie et de raffinerie de zinc de Kidd Creek au Canada (Société Falconbridge) utilise un procédé typique de production de l'indium à partir de concentrats de zinc. Le procédé est illustré sur la figure suivante. La matière première est un minerai de sphalérite (ZnS) extrait de la mine de Kidd Creek. L'indium est obtenu à partir des concentrats de zinc, dont la teneur en indium est estimée à 0.27 pour 1000. Les concentrats de zinc sont d'abord chauffés pour éliminer le soufre. La plupart du zinc est alors convertit en ZnO , mais une quantité non négligeable de zinc réagit avec le fer pour former $ZnFe_2O_4$. Dans la première étape de lessivage, les concentrats sont lessivés avec de l'acide concentré. Le fer est alors éliminé par ajout de chaux qui permet sa précipitation sous forme de jarosite ($KFe_3(SO_4)_2(OH)_6$), puis les résidus de l'étape de purification permettant de séparer le cadmium du zinc sont envoyés vers la seconde étape de lessivage. Lors de cette seconde étape, on fait précipiter l'argent et le plomb. La liqueur restante, riche en indium, est alors envoyée vers une étape d'extraction par solvant qui permet d'obtenir l'indium métal.

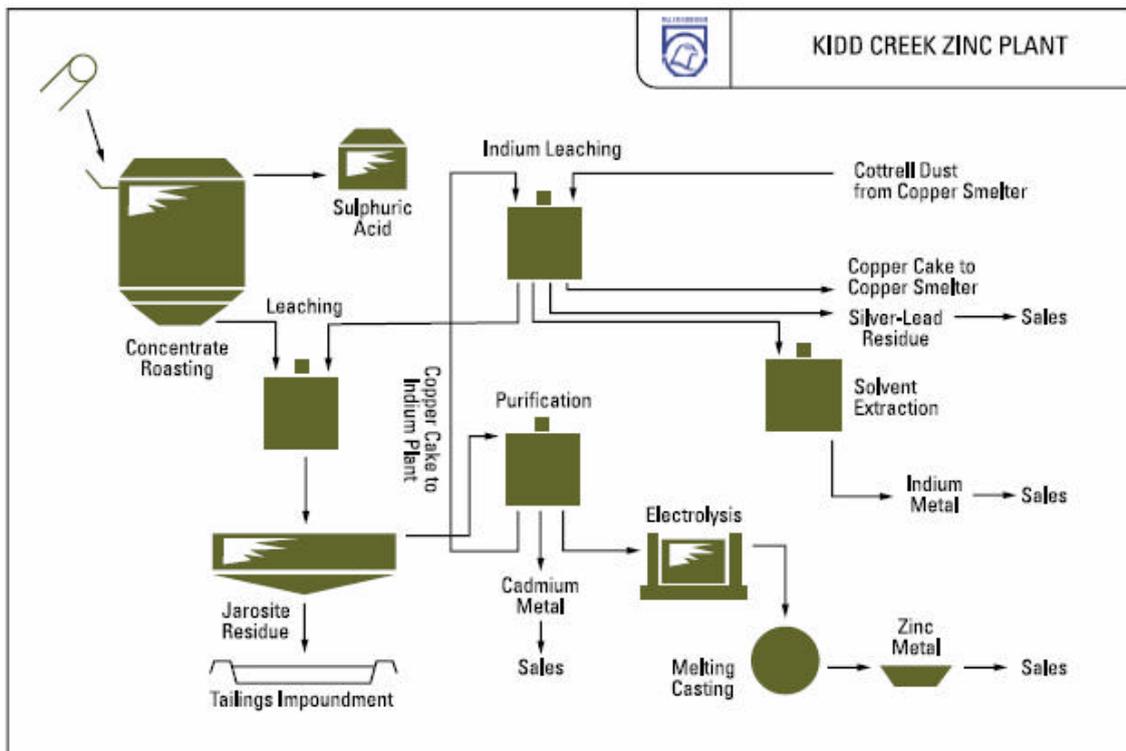


Figure 1 : Schéma illustrant le procédé de raffinage du zinc à l'usine de Kidd Creek (Jorganson, 2004)

ANNEXE 2

Utilisation de l'indium : techniques de déposition en couche mince

On distinguera les méthodes de déposition de type chimique et de type physique :

- **Dépôts en couche mince par un procédé chimique** : un fluide précurseur subit une transformation chimique à la surface d'un solide, y laissant ainsi une couche mince (Encyclopédie Wikipédia, Thin film deposition) :

- Electroplating : cette technique permet d'obtenir un revêtement d'indium métal sur une surface solide par un procédé électrochimique ayant pour fluides précurseurs des solutions aqueuses à base d'indium. Trois types de bains sont généralement utilisés pour le revêtement d'indium métal : les bains à base de cyanures (mélange d'indium métal sous forme d'ion trivalent et de cyanures), de sulfamate (mélange d'indium sulfamate et d'acide sulfamique) et de fluoborate (mélange d'indium fluoborate et d'acide borique).
- Dépôt par vapeur chimique (CVD, « Chemical Vapor Deposition ») : cette technique utilise un fluide précurseur en phase gaz. Dans le cas où le gaz est de nature organo-métallique, la méthode est appelée « Metal-Organic Chemical Vapor Deposition » (MOCVD).
Exemple : le triméthylindium ((CH₃)₃In) et le triéthylindium ((C₂H₅)₃In) sont utilisés dans la fabrication d'alliages à base d'indium par un tel procédé (Epichem 2005a et 2005b)

- **Dépôts en couche mince par un procédé physique** : le matériau à déposer est placé dans un environnement très énergétique de façon à ce que des particules de ce matériau soient arrachées de sa surface et soient attirées par une surface plus froide sur laquelle elles forment une mince couche du matériau initial. Le système est maintenu dans une chambre sous vide (Encyclopédie Wikipédia, Thin film deposition/Sputtering).

- La technique par « pulvérisation » (« sputtering ») : dans ce procédé, un plasma (généralement de l'argon) est accéléré sous l'impulsion d'un champ électrique dans une chambre sous vide et frappe un matériau cible auquel il arrache des atomes. Ces atomes diffusent à travers la chambre et se condensent en une couche mince sur le substrat (Wikipedia).
Exemple : l'ITO est souvent déposé par ce procédé.

- L' « évaporateur à faisceau d'électrons » (« Electron Beam Evaporator ») décharge un faisceau très énergétique d'un canon à électron sur une petite partie du matériau ; cette décharge permet de faire bouillir la zone du matériau touchée par le faisceau (wikipedia).

- Autre type de dépôt :

- Epitaxy à faisceau moléculaire (« Molecular Beam Epitaxy », MBE) : des flux d'un élément sont envoyés sur la surface substrat de façon à ce que qu'une couche composée d'un seul type d'atome soit déposée à la fois (wikipedia).

Exemple : le triéthylindium ($(C_2H_5)_3In$) est utilisé pour fabriquer des couches à base d'indium par ce procédé.

ANNEXE 3

Exemples de technologies de recyclage de l'indium

Technologies de recyclage de l'indium des cellules photovoltaïques :

Des expériences sur des modules disponibles de dissélniure d'indium et de cuivre (CIS) ont été menées.

Principe : De l'azote liquide est injecté sur les modules et élimine des zones importantes de couches minces ; les résidus restant sur la surface du substrat en verre sont ensuite attaqués et dissous par une solution d'acide chlorhydrique, qui laisse un substrat en verre propre et transparent. Une technique de décapage au sable semble également possible si la vitesse de travail est correctement contrôlée (Thumm et al., non daté).

Le département de l'énergie américain s'est également intéressé à la problématique des déchets croissants des panneaux utilisés dans les cellules photovoltaïques. Un procédé pour recycler les modules photovoltaïques en dissélniure d'indium et de cuivre (CIS) a été étudié (U.S Department of Energy, 2005).

Principe : Les modules sont d'abord lessivés avec une solution d'acide nitrique, qui oxyde et solubilise sélectivement le cuivre, l'indium, le sélénium, le zinc et d'autres métaux présents initialement sur le module. La solution est ensuite électrolysée de façon à obtenir des dépôts solides de cuivre/sélénium et de cadmium. Le zinc et l'indium restent en solution et peuvent être ensuite extraits (extraction par solvant) et raffinés (Goozner, 1997)

Ce travail apparaît être encore à l'état de recherche. Aucune information ne précise que cette technologie est utilisée aujourd'hui à grande échelle.

Il est à noter qu'en Allemagne, les modules photovoltaïques sont généralement traités avant rejet dans un centre de stockage des déchets. L'incinération dans un incinérateur de déchets ménagers constitue le principal traitement (Thumm et al., non daté).

Technologie de recyclage des métaux précieux de la société UMICORE :

La société belge Umicore, leader mondial dans le domaine du recyclage des métaux précieux, possède une usine métallurgique très moderne à Hoboken (Belgique), utilisant un procédé spécifique pour raffiner les métaux précieux. Cette usine permet à la d'obtenir l'indium à partir de 3 sources :

- les résidus contenant de l'indium provenant des activités des fonderies et de raffinage de zinc principalement
- des déchets de production (« production scrap » ou « new scrap ») issu des industries de fabrication de composés et de produits à base d'indium
- des déchets électroniques (« electronic scrap » ou « old scrap ») en fin de vie.

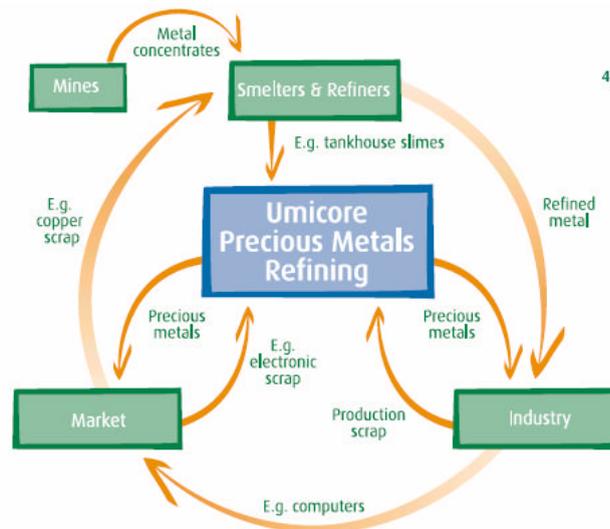


Figure 1 : Boucle du recyclage des métaux précieux chez Umicore
(Umicore, 2005).

La figure 2 résume le procédé de recyclage des métaux précieux à Umicore. Les éléments à recycler sont envoyés dans une tour de fusion (smelter) qui a pour but de séparer les déchets à base de plomb du métal cuivre. Le cuivre est ensuite purifié (« leaching and electro-winning » ou « lessivage et extraction par voie électrolytique »). Le plomb et les impuretés comme l'indium qui tendent à s'associer avec sont traités dans le haut fourneau du plomb (lead blast furnace). Les boues riches en métaux précieux générées par les procédés précédents sont envoyées vers une étape de concentration des métaux précieux (PM-concentration). Les métaux précieux ainsi concentrés sont ensuite raffinés dans la raffinerie des métaux précieux (Special metal refinery). C'est au cours de cette dernière étape que l'indium métal est enfin récupéré (Umicore, 2005).

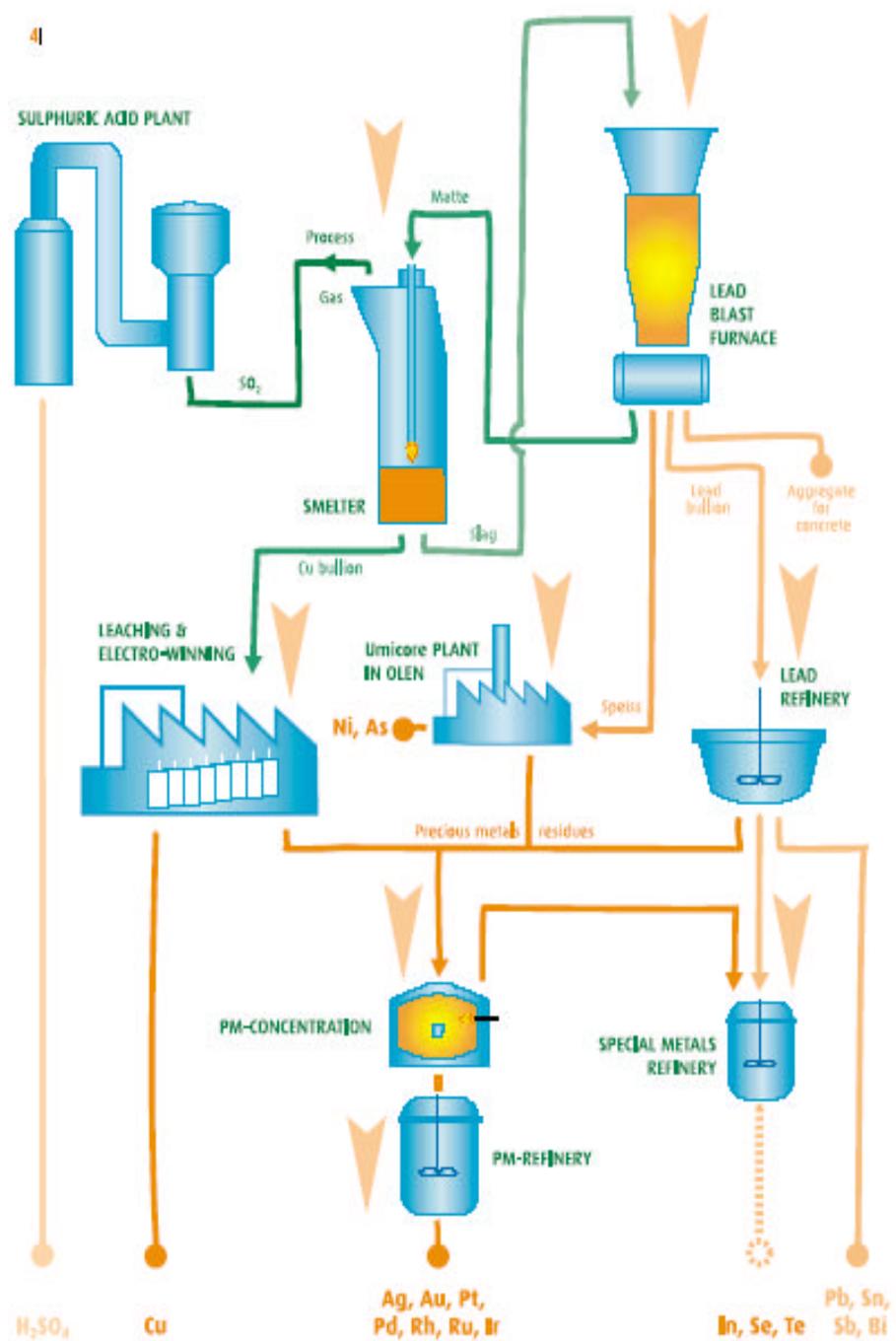


Figure 2 : Schéma de procédé du raffinage des métaux précieux, usine Umicore, Hoboken (Umicore, 2005).

Autres technologies

Sharp, fabricant d'équipements électroniques japonais, a récemment réussi à recycler l'indium de l'oxyde d'étain et d'indium (ITO) contenu dans les panneaux LCDs.

Principe : les panneaux LCDs sont écrasés en petites billes de verre et dissous par une solution d'acide. Ensuite l'indium est récupéré grâce à une « nouvelle technologie de séparation » qui utilise les propriétés de l'indium. Le détail de cette technologie ainsi que les déchets générés n'ont pu être obtenus. Cette technologie était encore au stade de la recherche en mai 2005 et Sharp prévoyait des tests supplémentaires avant de développer cette technologie à grande échelle (Japan for Sustainability, 2005)

Le japonais Dowa Mining assure la plus grande part du recyclage de l'indium mondial. Dowa Mining collecte actuellement l'indium issu des rebuts des usines de fabrication de panneaux LCDs au Japon et en Corée du Sud. Dowa Mining a également établi, dans le cadre d'une implémentation future, une technologie pour recycler les produits finis. Le détail des technologies de recyclage n'a pas pu être obtenu (The advanced semi-conductor magazine III-Vs review, 2005).