

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

La n-butylamine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique

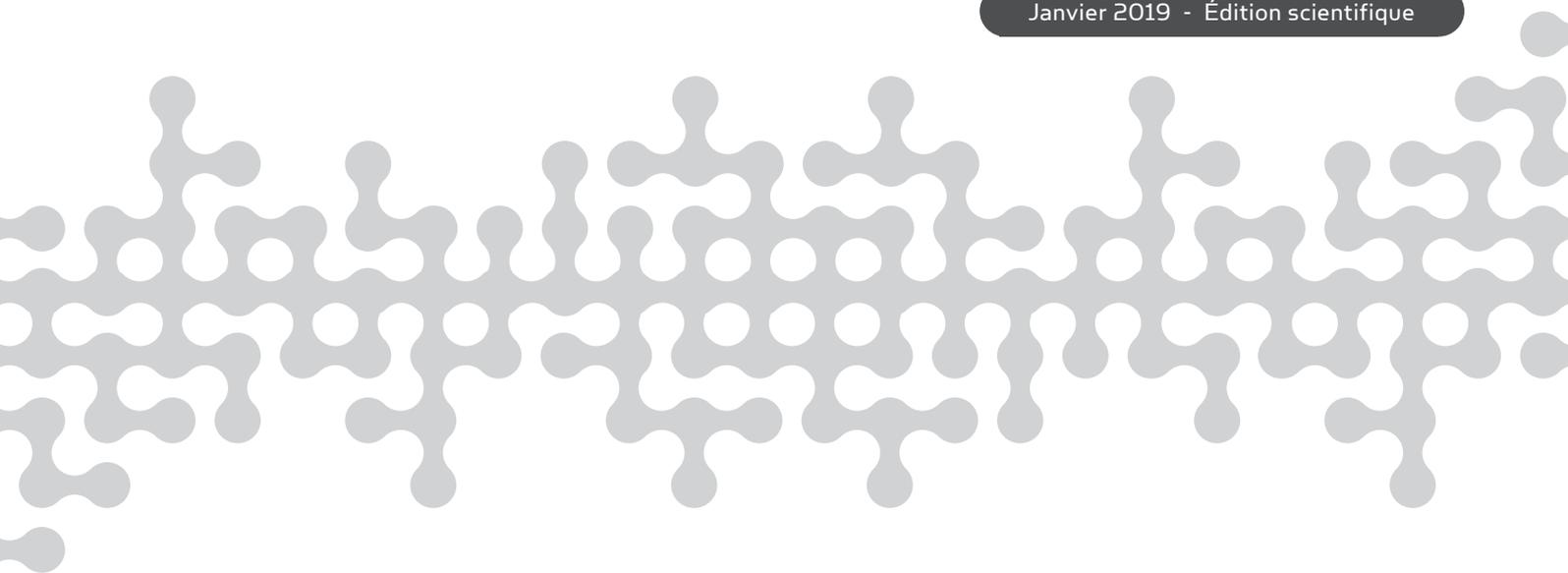


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

La n-butylamine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 7 janvier 2019

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour

la n-butylamine (CAS n°109-73-9)
la méthylamine (CAS n°74-89-5)
la triméthylamine (CAS n°75-50-3)
l'acide acétique (CAS n°64-19-7)
l'anhydride acétique (CAS n°108-24-7)
l'hydroxyde de potassium (CAS n°1310-58-3)
le peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP) (CAS n°1338-23-4)
le chlorure de cyanogène (CAS n°506-77-4)
le trifluorure de bore (CAS n°7637-07-2)
le trifluorure de chlore (CAS n°7790-91-2)
le chlore (CAS n° 7782-50-5)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

Dans un rapport de l'Anses, publié en 2010 il était recommandé d'étudier plusieurs substances disposant, en France, d'une valeur limite court terme sans valeur moyenne d'exposition (VME) pour proposer des valeurs sanitaires issues de la littérature scientifique la plus récente¹. Suite à ces recommandations, et en cohérence avec sa mission pérenne d'élaboration de valeurs de référence sanitaire en santé-travail, l'Anses s'est autosaisie et a mené les évaluations relatives à la n-butylamine, la méthylamine, la triméthylamine, l'acide acétique, l'anhydride acétique, l'hydroxyde de potassium, le peroxyde de méthyléthylcétone, le chlorure de cyanogène, le trifluorure de bore, le trifluorure de chlore et le chlore.

¹ Anses. (2010). Recommandation en vue de limiter l'importance et du nombre de pics d'exposition dans une journée (partie 2). (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France), Fr. 36 p.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

- La n-butylamine

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 15 mg.m⁻³ (soit 5 ppm) (circulaire² de 1982).

- La méthylamine

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 12 mg.m⁻³ (soit 10 ppm) (circulaire² de 1982).

- La triméthylamine

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 25 mg.m⁻³ (soit 10 ppm) (circulaire² de 1982).

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL) a recommandé en février 2017 une VLEP sur 8 heures de 2 ppm (4,9 mg.m⁻³), une valeur sur 15 minutes de 5 ppm (12,5 mg.m⁻³) sans attribution de mention « peau » ni « bruit »³.

- L'acide acétique

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 25 mg.m⁻³ (soit 10 ppm) (circulaire² de 1982). Il est à noter qu'au niveau européen, une valeur limite d'exposition professionnelle indicative de 25 mg.m⁻³ (soit 10 ppm) sur 8 heures a été fixée par la directive 2017/164/UE.

Dans un rapport de 2012⁴, le SCOEL retient l'irritation de la peau et des muqueuses comme effet critique. Il indique qu'il existe une bonne relation dose-réponse pour l'irritation sensorielle chez l'Homme (études sur volontaires) pouvant être utilisée pour recommander des VLEP.

Il estime que des effets irritants subjectifs mineurs ont été rapportés dans deux études sur volontaires exposés à 10 ppm (Ernstgard et al. 2006 et HVBG 2007, citées dans SCOEL, 2012), lesquels n'ont pas été retrouvés dans une autre étude par Van Thriel et al. (2008). L'étude de Van Thriel et al. de 2008 (citée dans SCOEL, 2012) est publiée dans une revue allemande non référencée par les bases de données scientifiques (Pubmed et Scopus par exemple).

Le SCOEL conclut qu'aucune des deux études n'a montré de modifications physiologiques liées à l'irritation à 10 ppm et propose, de ce fait, une VLEP-8h de 10 ppm (25mg.m⁻³) et une VLCT de 20 ppm (50 mg.m⁻³) sur la base d'un seuil identifié pour la latéralisation à 40 ppm à partir de l'étude de Van Thriel.

- L'anhydride acétique

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 20 mg.m⁻³ (soit 5 ppm) (circulaire⁵ de 1985).

² circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

³ SCOEL/REC/179 Trimethylamine (February 2017), Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. European Commission. 30p

⁴ SCOEL/SUM/98 Acetic acid (June 2012), Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. for acetic acid. European Commission. 12p

⁵ circulaire du 5 mars 1985 complétant et modifiant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

- L'hydroxyde de potassium

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 2 mg.m⁻³ (circulaire⁶ de 1987).

- Le peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 1,5 mg.m⁻³ (soit 0,2 ppm) (circulaire⁶ de 1987).

- Le chlorure de cyanogène

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 0,6 mg.m⁻³ (soit 0,3 ppm) (circulaire⁶ de 1987).

- Le trifluorure de bore

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 3 mg.m⁻³ (soit 1 ppm) (circulaire⁶ de 1987).

- Le trifluorure de chlore

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 0,4 mg.m⁻³ (circulaire⁷ de 1983).

- Le chlore

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme contraignante sur 15 minutes de 1,5 mg.m⁻³ (0,5 ppm) (décret⁸ de 2007).

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL) a recommandé en décembre 1998 une valeur limite court terme sur 15 min de 0,5 ppm (1,5 mg.m⁻³) sans attribuer de mention « peau »⁹.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Les expertises collectives relèvent du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et, depuis septembre 2017, du comité d'experts spécialisés « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR). L'Anses a confié les travaux d'expertise aux groupes de travail « effets sanitaires », « métrologie », à des rapporteurs et à des agents de l'Anses. Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

⁶ circulaire du 13 mai 1987 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

⁷ circulaire du 1^{er} décembre 1983 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

⁸ Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques et modifiant le code du travail

⁹ SCOEL/SUM/76 (December 1998), Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for chlorine. European Commission. 6p

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur les rapports intitulés :

- Concernant la **n-butylamine** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour la n-butylamine (CAS n°109-73-9) (mars 2016) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 03/06/2015 au 03/08/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 7 mars 2016.
- Concernant la **méthylamine** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour la méthylamine (CAS n°74-89-5) (mars 2016) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/06/2015 au 12/08/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 7 mars 2016.
- Concernant la **triméthylamine** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour la triméthylamine (CAS n°75-50-3) (décembre 2015) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 21/05/2015 au 21/07/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 15 décembre 2015.
- Concernant l'**acide acétique** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acide acétique (CAS n°64-19-7) (octobre 2014) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/06/2014 au 02/09/2014. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VLEP (mandat 2014-2017) a adopté cette version finalisée le 14 octobre 2014.
- Concernant l'**anhydride acétique** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'anhydride acétique (CAS n° 108-24-7) (octobre 2017) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/06/2017 au 30/08/2017. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR a adopté cette version finalisée le 17 octobre 2017.
- Concernant l'**hydroxyde de potassium** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'hydroxyde de potassium (CAS n°1310-58-3) (mars 2015) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 01/10/2014 au 01/12/2014. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 9 mars 2015.
- Concernant le **peroxyde de méthyléthylcétone** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des

effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le peroxyde de méthyléthylcétone (CAS n°1338-23-4) (mai 2016) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 21/05/2015 au 21/07/2015. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VLEP (mandat 2014 - 2017) a adopté cette version finalisée le 09 mai 2016.

- Concernant le **chlorure de cyanogène** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le chlorure de cyanogène (CAS n°506-77-4) (mai 2017) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 19/01/2017 au 19/03/2017. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VLEP (mandat 2014 - 2017) a adopté cette version finalisée le 15 mai 2017.
- Concernant le **trifluorure de bore** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trifluorure de bore (CAS n°7637-07-2) (mars 2018) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 22/09/2017 au 22 /11/2017. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté cette version finalisée le 8 mars 2018.
- Concernant le **trifluorure de chlore** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trifluorure de chlore (CAS n°7790-91-2) (mars 2018) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 10/11/2017 au 10 /01/2018. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté cette version finalisée le 8 mars 2018.
- Concernant le **chlore** : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel : évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le chlore (CAS n°7782-50-5) (juin 2018) ». Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/01/2018 au 30/03/2018. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR a adopté cette version finalisée le 21 juin 2018.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Éléments de proposition pour fixer des VLEP

Pour chaque substance objet du présent avis, les tableaux n°1, 2 et 3 reprennent de façon synthétique les recommandations des CES en matière de VLEP, élaborées conformément au guide méthodologique¹⁰, à savoir :

- les VLEP recommandées sur une durée de 8 heures (VLEP-8h) ; il s'agit de la limite de la moyenne, pondérée en fonction du temps, de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protéger d'effets sur la santé, à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré régulièrement et ce, pendant la durée d'une vie de travail ;
- les VLEP recommandées sur une durée de 15 minutes (VLCT-15 min) ; il s'agit de la limite de la moyenne, pondérée en fonction du temps, de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- les valeurs plafond ; il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme. La valeur plafond s'applique aux substances pour lesquelles le profil toxicologique montre qu'une exposition peut entraîner, de façon instantanée, un effet grave et potentiellement irréversible et qui ne peut pas être contrôlé par l'application d'une VLEP-8h ou d'une VLCT-15 min.
- l'attribution éventuelle d'une mention « peau » lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières ;
- l'attribution éventuelle d'une mention « ototoxique » ou d'une mention « bruit »¹¹ signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale).

Les rapports d'expertise collective propres à chaque substance (référéncés en section 2) détaillent le profil toxicologique de la substance, les méthodes de construction des valeurs de référence proposée ainsi que l'évaluation de la pertinence des mentions « peau » et « bruit ».

¹⁰ Pour plus de détails se reporter au [document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel](#). Maisons-Alfort: Anses; 2017. 142 p.

¹¹ La mention « ototoxique » a été remplacée en 2016 par la mention « bruit » dans la mesure où c'est la dénomination mention « bruit » qui a été retenue au niveau du Scoel et qu'elle a été reprise dans la réglementation française pour le styrène.

- **Tableau n°1 : Tableau de synthèse relatif aux recommandations de VLEP-8h**

Substance	VLEP-8h recommandée	Etude-clé / Effet critique	Point de départ	Facteurs d'ajustement
Trifluorure de bore	0,2 mg.m ⁻³ (0.1ppm)	Rusch et al (1986) ¹² , nécrose de l'épithélium tubulaire rénal (étude chez le rat)	NOAEL de 6 mg.m ⁻³	FA = FA _s * FA _A * FA _H = 3 * 3 * 3 (transposition subchronique à chronique, variabilités interespèces et interindividuelle)

- **Tableau n°2 : Tableau de synthèse relatif aux recommandations de VLCT-15 min et des mentions à attribuer**

Substance	VLCT-15 min recommandée	Etude-clé / Effet critique	Point de départ	Facteurs d'ajustement	Mention « peau »	Mention « bruit »
n-Butylamine	6 mg.m ⁻³	Gamer et al. (2002) ¹³ , effets irritants sur la muqueuse nasale (hyperplasies de l'épithélium, métaplasies squameuses, inflammations et nécroses) (étude chez des rates gestantes)	LOAEL de 17 ppm (soit 51,8 mg.m ⁻³)	FA = FA _L * FA _H = 3 * 3 (passage LOAEL à NOAEL et variabilité interindividuelle)	Non	Non

¹² Rusch GM, Hoffman GM, McConnell RF, Rinehart WE. (1986). Inhalation toxicity studies with boron trifluoride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 30;83(1):69-78.

¹³ Gamer AO, Hellwig J, van Ravenzwaay B. (2002). Developmental toxicity of oral n-butylamine hydrochloride and inhaled n-butylamine in rats. *Food Chem Toxicol*; 40(12): 1833-1842.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2010-SA-0322

Substance	VLCT-15 min recommandée	Etude-clé / Effet critique	Point de départ	Facteurs d'ajustement	Mention « peau »	Mention « bruit »
Méthylamine	11 mg.m ⁻³	Kinney et al. (1990) ¹⁴ , nécrose de la muqueuse respiratoire (étude chez le rat)	NOAEL de 75 ppm (soit 97,1 mg.m ⁻³)	FA = FA _D * FA _H = 3 * 3 (faiblesse de la base de données et variabilité interindividuelle)	Non	Non
Triméthylamine	7 mg.m ⁻³	Kinney et al. (1990) ¹⁵ , irritation de la muqueuse nasale (étude chez le rat)	LOAEL de 75 ppm (soit 184,7 mg.m ⁻³)	FA = FA _L * FA _D * FA _H = 3 * 3 * 3 (passage LOAEL à NOAEL, faiblesse de la base de données et variabilité interindividuelle)	Non	-*
Acide acétique	20 mg.m ⁻³	Erntsgård et al (2006) ¹⁶ , irritation des muqueuses et des voies respiratoires supérieures (étude contrôlée chez l'Homme)	NOAEL de 10 ppm	NOAEL _{ajusté} de 28 ppm (soit 67,2 mg.m ⁻³) (ajusté sur 15 min selon la loi de Haber ¹⁷) FA _H = 3 (variabilité interindividuelle)	Non	-*
Anhydride acétique	20 mg.m ⁻³	Irritation des yeux et des voies respiratoires (à partir des données sur l'acide acétique faute de données pour l'anhydride)	VLCT-15 min de 20 mg.m ⁻³ recommandée pour l'acide acétique	VLCT-15min anhydride acétique = VLCT-15min acide acétique × Manhydride acétique / 2 × Macide acétique	Non	Non

¹⁴ Kinney LA, Valentine R, Chen HC, Everett RM, Kennedy GL. (1990). Inhalation toxicology of methylamine. Inhal Toxicol; 2: 29-39.

¹⁵ Kinney LA, Burgess BA, Chen HC, Kennedy GL Jr. (1990). Inhalation toxicology of trimethylamine. Inhalation toxicology; 2: 41-51.

- * la triméthylamine, l'acide acétique, l'hydroxyde de sodium n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique par le CES quant à la nécessité d'attribuer une mention "bruit"; cependant dans la mesure où les données de la littérature ne mettent pas en évidence d'effet ototoxique pour ces substances, l'attribution de la mention "bruit" ne s'avère *a priori* pas pertinente.

¹⁶ Ernstgård L, Iregren A, Sjögren B, Johanson G. Acute effects of exposure to vapours of acetic acid in humans. Toxicol Lett. 2006 165: 22-30.

¹⁷ adaptée par ten Berge (1986)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2010-SA-0322

Substance	VLCT-15 min recommandée	Etude-clé / Effet critique	Point de départ	Facteurs d'ajustement	Mention « peau »	Mention « bruit »
Hydroxyde de potassium	- ¹⁸	substance irritante pour les muqueuses de la voie respiratoire	-	-	Non	-*
Peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)	- ¹⁹	Substance irritante et corrosive pour la peau et les muqueuses	-	-	Non	-
Trifluorure de bore	7 mg.m ⁻³	Rusch et al. (2008) ²⁰ , irritation du tractus respiratoire supérieur (étude chez le rat)	NOAEL de 24,6 mg.m ⁻³ sur 240 min	NOAEL _{ajusté} de 62mg.m ⁻³ (ajusté sur 15 min selon la loi de Ten Berge) FA= FA _A *FA _H = 3 * 3 (variabilité interespèces et interindividuelle)	Non faute de données quantitatives	Non
Chlore	1,5 mg.m ⁻³	Shusterman et al., (1998) ²¹ , Irritation des voies aériennes supérieures, (augmentation de la résistance des voies nasales, congestion nasale) (étude contrôlée chez l'Homme)	NOAEC de 0.5 ppm (soit 1.5mg.m ⁻³)	- ²²	Non	Non

¹⁸ Pas de données pertinentes disponibles dans la littérature pour construire une VLCT-15min ; les experts indiquent que les données disponibles ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer la valeur indicative de 2 mg.m⁻³ actuellement en vigueur.

¹⁹ Pas de données pertinentes disponibles dans la littérature pour construire une VLCT-15min ; les experts indiquent que les données disponibles ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer la valeur indicative de 1.5 mg.m⁻³ actuellement en vigueur.

²⁰ Rusch GM, Bowden AM, Muijser H, Arts J. (2008). Respiratory irritation associated with inhalation of boron trifluoride and fluorosulfonic acid. *Inhal Toxicol.* 20(7):665-670.

²¹ Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. Subjects with seasonal allergic rhinitis and nonrhinitic subjects react differentially to nasal provocation with chlorine gas. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1998; 101(6 Pt 1):732-740.

²² Dans la mesure où cette NOAEC provient d'une étude chez l'Homme et qu'elle est confortée par 3 autres études chez l'Homme menées sur des durées d'exposition supérieures, il n'a pas été jugé nécessaire d'appliquer de facteur d'ajustement. La valeur recommandée protège également de l'irritation oculaire.

• **Tableau n°3 : Tableau de synthèse relatif aux recommandations de valeurs plafond**

Substance	Valeur plafond recommandée	Etude-clé / Effet critique	Point de départ	Facteurs d'ajustement	Mention « peau »	Mention « bruit »
Chlorure de cyanogène	_ ²³				Non	Non
Trifluorure de chlore	0,4 mg.m ⁻³	Horn et Weir (1956) ²⁴ , rhinite ²⁵ (étude chez le chien)	LOAEL de 1,17 ppm (soit 4,49 mg.m ⁻³)	FA = FA _L * FA _H = 3 * 3 (passage LOAEL à NOAEL et variabilité interindividuelle)	Non	Non
Chlore	Valeur plafond pragmatique de 12 mg.m ⁻³ (soit 4 ppm)	-	VLCT-15 min recommandée	Facteur multiplicatif de 8 appliqué à la VLCT-15min recommandée	Non	Non

²³ En raison de la toxicité aiguë importante du chlorure de cyanogène, seule une valeur plafond, concentration atmosphérique ne devant jamais être dépassée, permettrait de protéger le travailleur d'éventuels effets graves voire irréversibles suite à de fortes expositions à court terme. Cependant, compte tenu des limites des données bibliographiques actuelles, il ne peut être proposé de valeur numérique scientifiquement fondée pour le chlorure de cyanogène.

²⁴ Horn, H.J. and R.J. Weir. 1956. Inhalation toxicology of chlorine trifluoride. II. Chronic toxicity. A.M.A. Archives Indust. Health 13:340-345.

²⁵ Les lésions induites par le ClF₃ peuvent être extrêmement graves et sont en partie attribuées aux produits générés lors de son hydrolyse (ClF, HF et Cl₂O) (NIOSH, 1978). Par conséquent, le CES a proposé de construire une valeur plafond (VP) à partir de cette étude en dépit de la grande incertitude entourant cette valeur.

■ **Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure**

Le CES évalue les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF EN 482 ²⁶ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthodes validées (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : méthodes non recommandées. Cette catégorie englobe les méthodes inadaptées pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas remplis et les méthodes non évaluables pour lesquels des critères essentiels de validation ne sont pas documentés.

Le tableau n°4 présente de façon synthétique les méthodes recommandées pour la mesure des expositions dans l'air des lieux de travail au regard des VLCT-15min recommandées.

Concernant les substances pour lesquelles une valeur plafond est recommandée, la mesure en continu de l'exposition avec résultat en temps réel est le seul type de méthode qui puisse permettre un contrôle fiable.

Des exemples de telles méthodes de mesure sont mentionnés dans le tableau n°5. Toutefois, en raison de l'absence de données de validation ou de données incomplètes ne permettant pas de statuer sur la conformité aux exigences de la norme NF EN 45544, aucune de ces méthodes ne peut être recommandée à des fins de comparaison avec les valeurs plafond.

Les méthodes basées sur un prélèvement ponctuel avec résultat instantané ou différé ne sont pas recommandées par le CES VLEP pour contrôler une valeur plafond mais peuvent permettre d'estimer rapidement la concentration ou de suivre l'exposition.

Ces deux tableaux s'appuient sur les rapports d'expertise collective spécifiques à chaque substance (répertoriés en section 2 de l'avis) qui détaillent l'évaluation des méthodes de mesure recommandées.

²⁶ NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

- **Tableau n°4 : Tableau de synthèse des méthodes de mesure recommandées pour les VLEP-8h, VLCT-15min et le suivi des expositions court terme dans l'air des lieux de travail**

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie			Commentaires
			pour contrôle technique réglementaire		pour le suivi des expositions court terme	
			VLEP-8h	VLCT-15min ²⁷		
Trifluorure de bore	-		Aucune méthode recommandée			Deux méthodes ont été recensées, évaluées et classées en catégorie 3 compte tenu l'absence de données essentielles de validation et en raison du non-respect des exigences de la norme EN 482 pour les étendues de mesure accessibles
n-Butylamine	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice imprégné d'acide sulfurique. Désorption méthanol/eau (50/50). Neutralisation avec du KOH. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC/FID)	NIOSH 2012 (1994)	-	3 (non recommandée)	2	LQ insuffisante pour mesurer le dixième de la VLCT-15min.

²⁷ Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT. La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009). De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2010-SA-0322

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie			Commentaires
			pour contrôle technique réglementaire		pour le suivi des expositions court terme	
			VLEP-8h	VLCT-15min ²⁷		
Méthylamine	Prélèvement sur tube de charbon actif traité d'acide sulfurique (précédé par un filtre en téflon) – désorption eau - Analyse par chromatographie ionique (CI) avec détecteur de conductivité.	BGIA 7853 (2005)	-	2	1B	LQ insuffisante pour atteindre le dixième de la VLCT-15min, néanmoins avec un volume de désorption de 5 mL au lieu de 10 mL, la limite de quantification peut être adaptée.
	Prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné de chlorure de NBD - désorption dans du tétrahydrofurane - Analyse par chromatographie liquide haute performance avec détection (HPLC) avec détection fluorescence ou lumière visible.	OSHA 40 (1982)	-		1B	-
Triméthylamine	Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique - Désorption mélange méthanol / eau. Ajout d'un mélange NaOH / méthanol. Analyse par GC/FID	OSHA PV2060 (1993)	-		1B	-
	Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique – Désorption eau – Analyse par CI	BGIA 7853 (2005)	-	2	1B	LQ insuffisante pour atteindre le dixième de la VLCT-15min, néanmoins avec un volume de désorption de 4 mL au lieu de 10 mL, la limite de quantification peut être adaptée

Avis de l'Anses
Saisine n° 2010-SA-0322

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie			Commentaires
			pour contrôle technique réglementaire		pour le suivi des expositions court terme	
			VLEP-8h	VLCT-15min ²⁷		
Acide acétique	Prélèvement actif par pompage au travers d'un tube Florisil® - Analyse par CI/ détection conductimétrique	INRS MétroPol 045 (2003) ³³	-	1B		
	Prélèvement actif par pompage au travers d'un filtre de quartz imprégné de Na ₂ CO ₃ Analyse par CI/ détection conductimétrique	INRS MétroPol 078 (2003) ³³				
	Prélèvement actif par pompage au travers d'un tube charbon actif, désorption NaOH – Analyse par CI/ détection conductimétrique	OSHA PV-2119 (2003)				
	Prélèvement actif par pompage au travers d'un tube Florisil® - Analyse par chromatographie par exclusion ionique avec détection conductimétrique	INRS MétroPol 045 (2003) ³³	-	2	1B	LQ insuffisante pour atteindre le dixième de la VLCT-15min, néanmoins avec une réduction du volume de désorption la limite de quantification peut être adaptée
	Prélèvement actif par pompage au travers d'un tube charbon actif. Analyse par GC/FID	NIOSH 1603 (1994)	-	2		protocole validé dans une gamme de mesure éloignée de la gamme d'intérêt
Anhydride acétique	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 82 (1990)	-	1B		-

³³ la base de données MétroPol de l'INRS a été mise à jour en mai 2016 occasionnant une modification dans le référencement des protocoles MétroPol (une liste de correspondance entre les anciennes et nouvelles références des fiches MétroPol est disponible sur le site <http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2010-SA-0322

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie			Commentaires
			pour contrôle technique réglementaire		pour le suivi des expositions court terme	
			VLEP-8h	VLCT-15min ²⁷		
	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC avec détecteur thermoionique azote-phosphore (NPD)	OSHA 102 (1993)	-		1B	-
Hydroxyde de potassium	Prélèvement de la fraction inhalable à l'aide d'une cassette 37mm et d'un filtre en fibre de quartz - Dissolution dans une solution d'eau ou d'acide sulfurique - Dosage des cations par Cl	Method DFG (E) (2001) PR NF ISO 17091 (2012) BGIA 7638 (2009)	-		2	-
Peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)	Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol - Analyse par HPLC avec détection UV	OSHA 77 (1989)	-	2	1B	LO insuffisante pour atteindre le dixième de la VLCT-15min, néanmoins l'évolution technologique depuis 1989 laisse supposer que la limite de quantification peut être abaissée.
Chlore	Prélèvement actif par pompage sur cassette triple étage et membrane en argent – Désorption dans le thiosulfate de sodium et analyse par Cl	NIOSH 6011 (1994)	-		1B	-

- **Tableau n°5 : Tableau de synthèse des méthodes de mesure recensées à des fins de comparaison avec les valeurs plafond recommandées dans l'air des lieux de travail**

Substance concernée	Méthode	Appareils (listes non exhaustives)	Catégorie
Chlorure de cyanogène ²⁸	Détecteurs portables à cellule électrochimique	Quelques exemples (notamment pour la détection d'HCN) : détecteurs GSE 667 Ex [®] (KIMESSA), ALTAIR PRO [®] (MSA), X-am [®] 5000 et Pac [®] 7000 (DRAGER), ToxiPro [®] (HONEYWELL), Ibrid [™] MX6 (OLDHAM), ToxiRae II (RAE SYSTEMS), GAXT-Z-DL (BW TECHNOLOGIES)	3 (méthodes non recommandées)
	Détecteurs fixes à cellule électrochimique	Quelques exemples (notamment pour la détection d'HCN) : iTRANS.2 (OLDHAM)	
	Détecteurs portatifs à photométrie de flamme	Exemple (notamment pour la détection des azotés) : AP4C (<i>analyseur portatif de contrôle de contamination chimique</i>) (PROENGIN) ^{29 (1)}	
	Détecteurs portables à spectrométrie de mobilité d'ions	Quelques exemples (notamment pour la détection des agents cyanés) : LCD 3.2E et LCD3.3 (SMITHS DETECTION)	
	Analyseurs fixes à spectrométrie de mobilité d'ions	Exemple (notamment pour la détection des agents cyanés) : SABRE CENTURION II (SMITHS DETECTION)	
Trifluorure de chlore	Détecteur portable ou fixe - détection par cellule électrochimique	C2300-Range (RKI Japon), GD-K7D2 (RKI Japon), GD-70D (RKI Japon), MST Gas sensor 9602-7410 (Honeywell), XPS-7CF (Prism Gas Detection Pvt. Ltd.)	
Chlore ³⁰	Détecteur portable à cellule électrochimique	X-am 5000 et Pac [®] 7000 (Dräger), Gasman (Crowcon), ToxiPro [®] (Honeywell), Ibrid [™] MX6 (Oldham), ToxiRae II (Rae Systems)	
	Détecteur fixe à cellule électrochimique	Gas Point II et Signal Point (Honeywell), Plytron 7000 (Dräger [®])	
	Détecteur transportable à bande	SPM Chemcassette [®] (Honeywell)	

²⁸ La concentration à ne pas dépasser faute de données scientifiques suffisantes n'ayant pu être établie, l'évaluation des méthodes de mesure n'a pas pu être réalisée au regard d'une concentration précise mais les performances des méthodes ont été analysées selon la plage de concentration de leur domaine de validation et les données disponibles.

²⁹ (1) J-U. MULLOT, A. BOUSQUET, P. BURNAT, L'AP4C : caractéristiques d'un nouvel appareil de détection des toxiques chimiques de guerre et de certains toxiques industriels, médecine et armées, 2010, 38, 5, p459-464

³⁰ Pour le chlore, il s'agit de la recommandation d'une valeur plafond pragmatique

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

S'appuyant sur les conclusions de ses Comités d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » et « Valeurs sanitaires de référence », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) recommande pour :

- **la n-butylamine**

- la fixation d'une VLCT-15min de 6 mg.m^{-3} ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la mise au point d'une méthode de mesure pouvant être utilisée à des fins de comparaison avec la VLCT-15min faute de pouvoir recommander une méthode de mesure validée. L'Anses souligne l'existence d'une méthode de mesure indicative (catégorie 2) pour le suivi des expositions court-terme (Cf. tableau 4) ;

- **la méthylamine**

- la fixation d'une VLCT-15min de 11 mg.m^{-3} ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la méthode de mesure (classée en catégorie 1B) décrite par le protocole OSHA n°40 consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube de XAD-7 imprégné, puis une désorption avec du tétrahydrofurane puis une analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible. L'Anses souligne l'existence d'une seconde méthode, partiellement validée pour le suivi des expositions court terme mais indicative pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min (Cf. tableau 4) ;

- **la triméthylamine**

- la fixation d'une VLCT-15min de 7 mg.m^{-3} ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la méthode de mesure (classée en catégorie 1B) décrite par le protocole OSHA PV2060 consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube XAD-7 imprégné, une désorption avec un mélange méthanol/eau suivi d'un ajout d'un mélange hydroxyde de sodium/méthanol puis une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme. L'Anses souligne l'existence d'une seconde méthode, partiellement validée pour le suivi des expositions court terme mais indicative pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min (Cf. tableau 4) ;

- **l'acide acétique**

- la fixation d'une VLCT-15min de 20 mg.m^{-3} ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;

- trois méthodes de mesure (classées en catégorie 1B) décrites par deux protocoles Métropol de l'INRS (045 et 078³¹) et le protocole de l'OSHA PV-2119 consistant à effectuer un prélèvement actif par pompage (soit sur tube Florisil[®], filtre de quartz imprégné ou tube de charbon actif) puis une analyse par chromatographie ionique avec détection conductimétrique pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min ;

- **l'anhydride acétique**

- la fixation d'une VLCT-15min de 20 mg.m⁻³ ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- deux méthodes de mesure (classées en catégorie 1B) décrites par deux protocoles OSHA (82 et 102) consistant à effectuer un prélèvement actif par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné, une désorption avec un mélange de 2-propanol/toluène puis une analyse par chromatographie gazeuse avec un détecteur thermoionique azote-phosphore (GC/NPD) pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min ;

- **l'hydroxyde de potassium**

- la fixation d'une VLCT-15min sans qu'aucune valeur scientifiquement fondée ne puisse être proposée et sans pouvoir confirmer ou infirmer la valeur indicative non réglementaire de 2 mg.m⁻³ actuellement en vigueur ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- en l'absence d'autres sources de potassium, la méthode indicative (catégorie 2) consistant à effectuer un prélèvement de la fraction inhalable à l'aide d'une cassette 37mm et d'un filtre en fibre de quartz, une dissolution dans une solution d'eau ou d'acide sulfurique puis le dosage des cations par chromatographie ionique aux fins de comparaison avec la valeur de 2 mg.m⁻³ sur 15 min non réglementaire en vigueur depuis 1987 ;

- **le peroxyde de méthyléthylcétone (ou MEKP)**

- la fixation d'une VLCT-15min sans qu'aucune valeur scientifiquement fondée ne puisse être proposée sur la base des données actuellement disponibles et sans pouvoir confirmer ou infirmer la valeur indicative non réglementaire de 1,5 mg.m⁻³ actuellement en vigueur ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la méthode décrite par le protocole OSHA-77 consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube XAD-4, une désorption avec du 2-propanol puis une analyse par chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet (HPLC/UV). Aux fins de comparaison avec la valeur de 1,5 mg.m⁻³ non réglementaire en vigueur depuis 1987, cette méthode est indicative (classement en catégorie 2) pour le contrôle réglementaire et partiellement validée (classement en catégorie 1B) pour le suivi des expositions court terme ;

³¹ la base de données Métropol de l'INRS a été mise à jour en mai 2016 occasionnant une modification dans le référencement des protocoles Métropol (une liste de correspondance entre les anciennes et nouvelles références des fiches Métropol est disponible sur le site <http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).

- **le chlorure de cyanogène**

- la fixation d'une valeur plafond au regard de la toxicité aiguë importante de cette substance sans qu'aucune valeur scientifiquement fondée ne puisse être proposée sur la base des données actuellement disponibles ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la mise au point d'une méthode de mesure pouvant être utilisée pour le contrôle en continu et en temps réel de la valeur plafond recommandée. L'Anses souligne toutefois l'existence de méthodes basées sur un prélèvement ponctuel avec résultat instantané ou différé pouvant permettre d'estimer rapidement la concentration ou de suivre l'exposition au chlorure de cyanogène;

- **le trifluorure de bore**

- la fixation d'une VLEP-8h de 0.2 mg.m^{-3} ;
- la fixation d'une VLCT-15min de 7 mg.m^{-3} ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la mise au point d'une méthode de mesure pouvant être utilisée pour le suivi et le contrôle de la VLEP-8h et de la VLCT-15 min recommandées ;

- **le trifluorure de chlore**

- la fixation d'une valeur plafond de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la mise au point d'une méthode de mesure pouvant être utilisée pour le contrôle en continu et en temps réel de la valeur plafond recommandée ;

- **le chlore**

- la fixation d'une VLCT-15min de $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$;
- la fixation d'une valeur plafond pragmatique de 12 mg.m^{-3} ;
- de ne pas attribuer ni la mention « peau » ni la mention « bruit » ;
- la mise en œuvre de la méthode de mesure décrite dans le protocole NIOSH 6011 consistant à effectuer un prélèvement actif par pompage sur cassette triple étage et membrane en argent, suivie d'une désorption dans le thiosulfate de sodium puis une analyse par chromatographie ionique pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme. Toutefois, l'absence d'interférents tels que les acides minéraux doit être vérifiée avant la mise en œuvre de cette méthode ;
- la mise au point d'une méthode de mesure pouvant être utilisée pour le contrôle en continu et en temps réel de la valeur plafond recommandée ;

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, n-butylamine, méthylamine, triméthylamine, acide acétique, anhydride acétique, hydroxyde de potassium, peroxyde de méthyléthylcétone, chlorure de cyanogène, trifluorure de bore, trifluorure de chlore, chlore

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemicals, health effects, metrology, measurement methods, workplace, n-butylamine, methylamine, trimethylamine, acetic acid, acetic anhydride, potassium hydroxide, methyl ethyl ketone peroxide, 2-butanone peroxide, cyanogen chloride, boron trifluoride, chlorine trifluoride, chlorine

ANNEXE

**Éléments d'information complémentaires
pouvant être utiles aux gestionnaires des risques**

- **la n-butylamine**

La n-butylamine est produite ou importée en Europe à plus de 100 tonnes par an et est utilisée comme intermédiaire pour la production de plastifiants, de produits agrochimiques, de produits pharmaceutiques, d'agents émulsifiants, de colorants, d'agents de bronzage, également utilisé comme accélérateur de vulcanisation du caoutchouc et comme agent de durcissement pour les polymères.

- **la méthylamine**

La méthylamine est une substance très réactive, produite ou importée en Europe entre 100 à 1 000 tonnes par an. Elle est utilisée comme molécule de départ dans la synthèse de très nombreuses substances organiques contenant de l'azote. Celles-ci peuvent avoir des applications aussi diverses que l'utilisation en agrochimie, comme biocide, produits phytopharmaceutiques, additifs pour l'alimentation, traitement de surface pour les métaux, peintures, pétrochimie, caoutchouc, traitement des eaux...

- **la triméthylamine**

La triméthylamine est produite ou importée en Europe entre 100 et 1000 tonnes par an et est utilisée pour la production de la choline et des sels quaternaires d'ammonium, ainsi que comme catalyseur dans la pétrochimie.

- **l'acide acétique**

L'acide acétique est produit ou importé en Europe entre 1 million et 10 millions de tonnes par an.

L'acide acétique est un réactif très utilisé dans l'industrie, notamment comme additif alimentaire, agent de déchaulage dans le tannage du cuir, solvant et acidifiant pour l'extraction du pétrole, catalyseur et additif dans la fabrication de colorants textiles, fabrication de solvants organiques (acétates minéraux ou organiques). Il est aussi employé comme produit de base dans la fabrication de plastiques, de peintures et d'adhésifs tel que le polyéthylène téréphtalate (PET), l'acétate de cellulose et l'acétate de vinyle. L'acide acétique est aussi à la base de la production de l'anhydride acétique lui-même utilisé dans la teinture, les pigments, la pharmacie, la conserve et l'alimentation, les arômes du tabac.

- **l'anhydride acétique**

L'anhydride acétique est produit ou importé en Europe entre 100 000 et 1 million de tonnes par an.

L'anhydride acétique est principalement utilisé comme agent d'acétylation pour la fabrication d'esters acétiques (en particulier les acétates de cellulose), de produits pharmaceutiques (aspirine, etc....) et de produits agrochimiques, agent de déshydratation.

- **l'hydroxyde de potassium**

L'hydroxyde de potassium est une substance produite ou importée en Europe entre 100 000 et 1 million de tonnes par an.

L'hydroxyde de potassium a de nombreuses applications : pour la fabrication de composés du potassium (carbonate de potassium...), de savons, de détergents liquides, d'engrais, en chimie analytique et synthèse organique, en galvanoplastie, photogravure, lithographie, comme absorbant de monoxyde de carbone, mordant pour le bois, électrolyte pour batteries alcalines, dans la formulation d'agents de nettoyage et de décapants peintures et vernis, dans l'industrie alimentaire (additif), l'industrie pharmaceutique, la médecine vétérinaire...

- **le peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)**

Le peroxyde de méthyléthylcétone est une substance utilisée comme intermédiaire pour des usages industriels.

La substance fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la réglementation biocides en tant que substance active pour des usages TP1 et TP2 (produits d'hygiène chez l'Homme, désinfectants et algicides). Les usages pour les produits TP3 (hygiène vétérinaire) et TP6 (conservateur de stockage) n'ont pas été soutenus (Décision 2014/227/EU). Il est également utilisé comme durcisseur pour les résines et comme agent de polymérisation et de réticulation pour des colles.

- **le chlorure de cyanogène**

Le chlorure de cyanogène est une substance utilisée comme intermédiaire pour des usages industriels.

Le chlorure de cyanogène est utilisé en synthèse chimique (intermédiaire de synthèse en chimie organique). Il est également employé pour le nettoyage des métaux, la production d'herbicides (triazine), dans la fabrication de caoutchouc et de teintures synthétiques, pour le raffinage des minerais et comme nettoyant pour optique.

Le chlorure de cyanogène peut également être rencontré, dans certaines situations accidentelles :

- les agents cyanés sont des toxiques intracellulaires généraux, utilisés comme armes chimiques dans des situations de conflits au 20^e siècle ou des contextes terroristes plus récemment,
- les fumées d'incendie notamment de matières plastiques.

- **le trifluorure de bore**

Le trifluorure de bore est une substance produite ou importée en Europe entre 1 000 à 10 000 tonnes par an.

La principale utilisation du trifluorure de bore met en jeu son caractère d'acide de Lewis, comme dans certaines synthèses industrielles utilisant la réaction de Friedel et Craft. Le trifluorure de bore est utilisé comme dopant pour l'implantation d'ions dans les semi-conducteurs. Il permet aussi d'initier des réactions de polymérisation de composés insaturés. Il est également utilisé dans les détecteurs de neutrons lents, pour la protection du magnésium et de ses alliages contre l'oxydation notamment pour le soudage.

- **le trifluorure de chlore**

Le trifluorure de chlore est utilisé comme agent de fluoration dans la synthèse de produits chimiques organiques et inorganiques, dans la séparation d'isotopes d'uranium, comme agent de coupe pour le fonçage de puits de forage de pétrole, comme oxydant dans le carburant pour fusées et comme dispositif d'allumage et carburant dans les fusées et les moteurs à propergol liquide, dans le traitement du combustible nucléaire et comme inhibiteur de la pyrolyse des polymères fluorocarbonés.

- **le chlore**

Le chlore est produit ou importé en Europe entre 1 million et 10 millions de tonnes par an.

Le chlore est utilisé comme matière première pour la synthèse de nombreux composés organiques et minéraux, agent de désinfection et de stérilisation (traitement des eaux) et agent de blanchiment en papeterie. Il est également susceptible de se dégager lors d'opérations industrielles telles que l'oxydation du chlorure d'hydrogène ou la pyrolyse de composés chlorés.

Il est utilisé pour la fabrication de produits pharmaceutiques et produits phytosanitaires, pour la fabrication de polymères (polychlorure de vinyle (PVC) et autres polymères exempts de chlore) ainsi que pour la synthèse de produits inorganiques.

En 2016, la production française de chlore s'élevait à 892 526 tonnes dans 10 usines appartenant à 8 sociétés distinctes.

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour
La n-butylamine (CAS n°109-73-9)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2010-SA-0322**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

Mars 2016

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, n-butylamine, 1-aminobutane, mono n-butylamine.

Key words

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurements methods, workplace, reference value, n-butylamine, 1-aminobutane, mono-n-butylamine

Présentation des intervenants

Préambule : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPES DE TRAVAIL « EFFETS SANITAIRES » (2010 – 2013)

Président

M. Stéphane BINET - Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (Institut National de Recherche et de Sécurité INRS). Compétences : toxicologie.

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal. Compétences : Toxicologie, chimie.

Mme Irina CANU - Epidémiologiste à l'INVS. Compétences : épidémiologie.

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie

M. Christian LAURENT- Consultant indépendant. Compétences : toxicologie génétique, biosurveillance.

M. Paolo LAURIOLA - Médecin-épidémiologiste ARPA Emilia-Romagna. Compétences : épidémiologie, médecine, toxicologie.

Mme Caroline MAISONNEUVE – Toxicologue – DGA. Compétences : toxicologie, évaluation des risques, élaboration de valeurs de références ; a démissionné le 13/02/2014

Mme Mireille MATRAT - Médecin du travail Université Paris XII. Compétences : médecine du travail, toxicologie, épidémiologie.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue CNRS. Compétences : toxicologie.

M. Jean-Paul PAYAN - Chercheur INRS. Compétences : toxicologie, pharmacocinétique.

GROUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE » (2010 – 2013)

Président

M. Raymond VINCENT : Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)). Compétences : hygiène industrielle, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail.

Membres

Mme Ingrid ALLIO – Responsable du département air et du laboratoire de microbiologie au sein du laboratoire d'analyses de surveillance et d'expertise de la marine (LASEM) à Brest. Compétences : Analyse, Chimie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail.

M. Olivier BARBE - Responsable adjoint du laboratoire de chimie (CARSAT Normandie). Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail.

M. Eddie FAURE – Responsable technique dans le domaine de la qualité de l'air au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP). Compétences : Analyse, Chimie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail.

M. Roger GROSJEAN – Chef du laboratoire de toxicologie industrielle du Ministère du travail Belge. Compétences : Hygiène industrielle, Chimie, Expologie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail.

M. Pierre Louis LAMBERT - Responsable du laboratoire de chimie (CARSAT Aquitaine). Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail.

M. Benoît OURY - Responsable d'études (laboratoire de chimie analytique organique, INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie organique.

M. Davy ROUSSET - Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS). Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. Michel SLOIM - Ingénieur chimiste (Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)). Compétences : analyse chimique, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail.

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis par les CES suivants :

- Comité d'experts spécialisé « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) (2010 – 2013)

Président

M. François PAQUET – Coordinateur de recherches (IRSN). Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques.

Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER. Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation.

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal. Compétences : Toxicologie, chimie.

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST). Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS). Compétences : toxicologie.

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division « Risques » / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense. Compétence : Toxicologie.

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC). Compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse.

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département « Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie » (INRS). Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS). Compétences : épidémiologie des risques professionnels.

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités et directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg). Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie.

M. Renaud PERSOONS – Praticien hospitalier (CHU Grenoble). Compétences : toxicologie, IBE.

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS). Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST). Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal - Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés par le CES suivant :

- Comité d'experts spécialisé « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) (2014 – 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal. Compétences : Toxicologie, chimie, également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS). Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU - Epidémiologiste (INVS). Compétences : épidémiologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS). Compétences : épidémiologie des risques professionnels.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue CNRS. Compétences : toxicologie.

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS). Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Davy ROUSSET - Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS). Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST). Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal - Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Mounia EI YAMANI²

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME³

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Amandine PAILLAT

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

¹ Départ de l'Anses en janvier 2015

² Départ de l'Anses en février 2013

³ Départ de l'Anses en septembre 2014

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	10
Sigles et abréviations	22
Préambule	23
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	25
1 Informations générales.....	26
1.1 Identification de la substance.....	26
1.2 Propriétés physico-chimiques.....	26
1.3 Utilisations professionnelles	26
2 Résumé de la synthèse du SCOEL	27
3 Cinétique et métabolisme	28
4 Toxicité générale.....	29
4.1 Toxicité chez l'homme.....	29
4.2 Toxicité chez l'animal	29
4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë	29
4.2.2 Cancérogénicité.....	31
4.2.3 Mutagénicité.....	31
4.2.4 Reprotoxicité.....	31
5 Construction des VLEP et recommandations.....	33
5.1 Construction d'une VLCT-15min	33
5.2 Mention « peau »	34
5.3 Mention « ototoxique »	34
6 Conclusions.....	35
7 Bibliographie.....	36
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	37
1 Présentation et discussion des méthodes de mesure de la n-butylamine dans l'air des lieux de travail	38
1.1 Recensement et classement des méthodes de mesure.....	38

1.2	Discussion des méthodes de mesure	39
1.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B et 2	Erreur ! Signet non défini.
2	Conclusions et recommandations	42
3	Bibliographie	43
	Annexe 1 : consultation publique	45
	Annexe 2 : partie A - Les valeurs IDLH du NIOSH	46
	Annexe 3 : partie B - Présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail	47
	Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport	51

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour

La n-butylamine (CAS n°109-73-9)

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel (CES VLEP), du groupe de travail « effets sanitaires » et du groupe de travail « métrologie ».

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à l'élaboration de recommandations quant à la conduite à tenir en cas d'existence de profils d'exposition particuliers tels que ceux sous forme de pics.

Un premier rapport⁴ publié en juin 2009 a permis d'émettre des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'existence de VLEP-8h sans valeur limite court terme (VLCT).

Dans un second rapport de l'Anses, publié en 2010 il était recommandé d'étudier les 36 substances disposant, en France, d'une valeur limite court terme sans valeur moyenne d'exposition (VME) pour proposer des valeurs sanitaires issues de la littérature scientifique la plus récente (Anses, 2010).

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'évaluation relative à la n-butylamine, dont une valeur limite court terme a été fixée, en France, à 15 mg.m⁻³ dans une circulaire⁵ de 1982 mais qui ne dispose pas de VME.

Contexte scientifique

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

⁴ http://www.anses.fr/ET/DocumentsET/VLEP_Picsdexpo_Avis_0906.pdf

⁵ Circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques, de toxicologie animale, etc. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie...), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré ;
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f/cm^3 , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014a). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxique » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2014a).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP ») l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté :

- le groupe de travail « effets sanitaires » pour l'évaluation des effets sanitaires ;
- le groupe de travail « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans les lieux de travail.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse sur les effets sanitaires de la n-butylamine a été élaboré par le GT « effets sanitaires » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2013. La recherche bibliographique a été effectuée

à partir du rapport de synthèse de l'ACGIH⁶ (2001) et du Health Council of the Netherlands (2003) et des articles recensés dans les bases de données Medline, Toxline et HSDB (ToxNet).

Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

Un rapport de synthèse a été élaboré par le GT « métrologie » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse présente les différents protocoles de mesure de la n-butylamine dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses, 2014a).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie (Anses, 2014a).

Le classement de ces méthodes est réalisé selon la manière suivante :

- catégorie 1A : la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la norme NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : la méthode est partiellement validée (les critères essentiels de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : la méthode est indicative (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée (des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés).

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 17 mai 2014.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 03/06/2015 au 03/08/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandature 2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 7 mars 2016.

Résultat de l'expertise collective concernant les effets sur la santé

⁶ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

Etudes des effets sanitaires

Toxicocinétique

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'élimination de la n-butylamine chez l'Homme ou l'animal.

Sa structure chimique (chaîne courte non substituée et amine primaire) suggère une oxydation de cette substance par la monoamine oxydase dans les tissus (formation de l'aldéhyde correspondant) suivie d'oxydations produisant un acide carboxylique puis l'ammonium probablement éliminé sous forme d'urée (Health Council of the Netherlands, 2003). Par ailleurs, l'acide acétoacétique est l'un des métabolites de la n-butylamine identifié *in vitro* à partir de coupes de foie de cochon d'Inde (Benya et Harbison cité dans Health Council of the Netherlands, 2003).

Toxicité chez l'Homme

Toxicité aiguë et subaiguë

L'exposition aux vapeurs de n-butylamine provoque des irritations sévères de la peau, des yeux et des muqueuses (voies aériennes supérieures). Les symptômes décrits suite à une exposition aiguë à la n-butylamine sont des rougeurs des yeux, larmoiement, écoulement nasal, irritation de la gorge, maux de tête. L'exposition à des concentrations élevées (non précisées) induit une cyanose, un œdème pulmonaire, des convulsions et le coma. Des rapports confidentiels (issus de l'industrie ; Beard et Noe, 1981 et Benya et Harbison, 1994 cités dans Health Council of the Netherlands, 2003) montrent les effets suivants :

- aucune plainte à des concentrations inférieures à 5 ppm ;
- 5 à 10 ppm : irritation du nez, des yeux et de la gorge et céphalées ;
- 10 à 25 ppm : concentrations jugées intolérables par certains travailleurs.

Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë et subaiguë

Le Health Council of the Netherlands a rapporté deux études dans lesquelles tous les rats (n = 4) étaient morts en moins de 5 minutes pour une exposition de 4 000 ppm (12 000 mg.m⁻³) ou de la moitié des rats (n = 2-4/6) en 4 heures exposés à 4 000 ppm.

Chez la souris, il a été rapporté une concentration létale (pour 50% des animaux, CL₅₀) de 800 mg.m⁻³ (264 ppm) pour 2 heures d'exposition.

Seule l'étude de Gamer *et al.* (2002) rapporte une irritation des voies respiratoires supérieures confirmées par histopathologie. Dans cette étude, des rates Wistar gestantes étaient exposées 6 heures par jour pendant 14 jours, en chambre d'inhalation, à des concentrations de 17, 50, ou 152 ppm (25 animaux par dose + 1 groupe de 25 animaux non-exposés).

Les résultats des examens histopathologiques sont détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : prévalence des effets observés au niveau de la muqueuse nasale

	0	17 ppm	50 ppm	152 ppm
	Pourcentage d'animaux			
Métaplasies des cellules squameuses	NR	10	50	100
Infiltration cellulaire	NR	30	90	100
Nécrose	NR	NR	NR	50

Dans l'étude préliminaire décrite par les auteurs dans la partie « méthodologie » de la publication, les rates (gravidés) étaient exposées (en chambre d'inhalation) à des concentrations de 84, 165 ou 337 ppm de n-butylamine pendant 14 jours. Les auteurs avaient notamment observés des lésions histopathologiques sévères au niveau du tractus respiratoires pour des concentrations de 165 ou 337 ppm.

Une étude par voie orale (dose unique de 100, 200, 300, 400, 500 ou 600 mg.kg⁻¹) rapporte une sédation, une ataxie ou des convulsions chez les animaux ainsi que des écoulements du nez (Cheever et al., 1982). Les animaux étaient haletants et présentaient une hypersalivation.

Chez la souris, le seuil d'irritation (déterminé par la baisse de la fréquence respiratoire) a été identifié entre 110 et 120 ppm pour les souris CF-1 et autour de 250 ppm pour les souris NMRI pour des expositions par inhalation autour de 300 ppm pour les souris CF-1 et 360 ppm pour les souris NMRI par administration intra-trachéale (Gagnaire et al., 1989 ; Nielsen et Vinggaard, 1988 ; Vinggaard et Nielsen, 1989).

Cancérogénicité

Aucune donnée sur la cancérogénicité de la n-butylamine n'a été identifiée dans la littérature.

Reprotoxicité

Gamer et al. (2002) (étude citée précédemment) ont étudié l'effet de la n-butylamine sur le développement. Tous les animaux ont été sacrifiés à 20 jours post-coïtum. Les auteurs rapportent qu'à 17 ppm (concentration la plus élevée), aucun effet n'a été observé sur le développement de l'embryon ou du fœtus (particulièrement sur la morphologie du fœtus). L'analyse statistique des résultats ne montre aucune différence significative entre les rates exposées et les rates non-exposées pour les mesures suivantes : poids moyen de l'utérus gravide, gain moyen de poids (6 jours post-coïtum), nombre moyen de corps jaunes et de sites d'implantation, proportion des pertes pré- et post-implantatoires, proportion de résorptions fœtales, nombre moyen de fœtus vivants et morts par portée, poids moyen du placenta, poids moyen des fœtus, proportion de portées avec au moins une malformation fœtale et proportion de fœtus par portée présentant au moins une malformation. Les auteurs ont conclu à une absence d'effets sur le développement pour des expositions inférieures ou égales à 152 ppm.

Construction des VLEP

L'exposition à la n-butylamine provoque des irritations sévères de la peau, des yeux et des muqueuses.

Le peu de données disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur la toxicité systémique à moyen ou long terme de la n-butylamine.

Ainsi, d'après le document méthodologique sur l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes et corrosives, une VLCT-15min peut être proposée pour protéger les travailleurs des effets irritants de la n-butylamine mais il ne semble pas pertinent de recommander de VLEP-8h (Anses, 2014b).

Valeur limite court terme sur 15 minutes

L'étude de Gamer *et al.* (2002) décrite précédemment a été retenue pour construire la VLCT-15min. L'examen histopathologique a montré, au niveau de la muqueuse nasale, des hyperplasies de l'épithélium, des métaplasies squameuses et des inflammations (infiltration cellulaire) avec des corrélations aux niveaux d'exposition, ainsi que des nécroses.

Les auteurs de l'étude indiquent que le NOAEL⁷ pour les hyperplasies de l'épithélium nasal, les métaplasies, les inflammations et les nécroses est inférieur à 17 ppm. Les experts du CES VLEP ont interprété cette concentration de 17 ppm comme un LOAEL⁸.

Cette étude a été jugée suffisamment robuste par les experts pour construire une VLCT-15min. En effet, celle-ci est récente, le nombre d'animaux utilisés est suffisant, de même que les concentrations testées, qui sont par ailleurs suffisamment espacées pour faire apparaître d'éventuels effets toxiques dans les groupes d'essais. Enfin, cette expérience montre clairement une relation dose-réponse.

Au LOAEL de 17 ppm, il est donc proposé d'appliquer les facteurs d'ajustement (FA) suivants :

- FA = 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL
- FA = 3 pour la variabilité interindividuelle

Aucun facteur d'ajustement n'a été introduit pour tenir compte de la variabilité inter-espèce car en accord avec la méthodologie du CES VLEP, dans le cas d'un effet non-systémique, le mécanisme d'action de la substance chimique est peu variable quelle que soit l'espèce considérée (pas d'influence de la biodisponibilité, du métabolisme, de l'élimination et des mécanismes de détoxification sur l'apparition des effets locaux).

Soit : $17 \text{ ppm} / 9 = 1,88 \text{ ppm}$ ou $5,74 \text{ mg.m}^{-3}$ (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa⁹).

Cette valeur est arrondie pour recommander une VLCT-15 min de 6 mg.m^{-3} .

Mention « peau »

En l'absence de conclusion sur la toxicité systémique, la mention « peau » n'a pas été attribuée pour la n-butylamine.

Mention « ototoxique »

En l'absence de données scientifiques sur l'effet ototoxique de la n-butylamine, la mention ototoxique n'a pas été attribuée pour cette substance.

⁷ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais).

⁸ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais).

⁹ Facteur de conversion : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,328 \text{ ppm}$

Évaluation des méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail

Deux méthodes de mesure de la concentration en n-butylamine dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées (Cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Évaluation des méthodes de mesure de la concentration en n-butylamine dans l'air des lieux de travail

N°	Méthodes	Protocoles ¹⁰	Catégorie ¹¹	
			Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min	Pour le suivi des expositions court terme
1	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice, désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH, chromatographie liquide à haute performance avec détecteur ultra-violet (HPLC-UV)	INRS MétroPol 026 :2004	3	
2	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice imprégné d'acide sulfurique. Désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50). Neutralisation avec du KOH. L'extrait est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme,	NIOSH 2012 : 1994	3	2

Le graphique ci-dessous présente le domaine pour lesquelles les différentes méthodes ont été testées ainsi que leur limite de quantification.

¹⁰ INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité ; NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health.

¹¹ Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT, La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009). De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

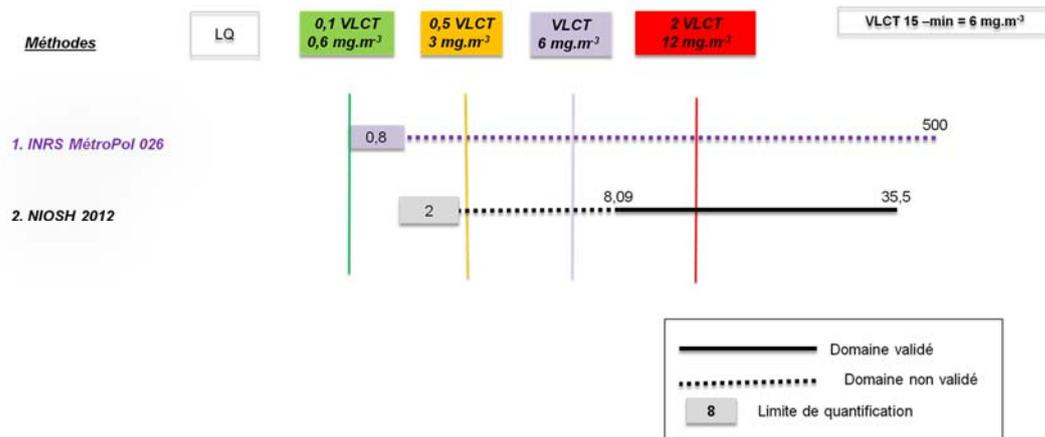


Figure 1 : domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min recommandée par le CES VLEP pour la n-butylamine

La méthode n°1 ne présente aucune donnée de validation, hormis un taux de récupération déterminé par dopage. Elle est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP et le suivi des expositions court terme.

La méthode n°2 répond aux principales exigences de la norme NF EN 482. Cependant, aucune information relative aux interférents n'est mentionnée dans le protocole NIOSH 2012. La méthode est donc classée en catégorie 2 pour le suivi des expositions court terme.

La limite de quantification est supérieure au dixième de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min. Il est à noter que l'utilisation d'un détecteur plus sensible (NPD) devrait permettre d'atteindre le dixième de cette valeur.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES recommande de fixer une VLCT-15min de 6 mg.m⁻³ et ne recommande pas de VLEP-8h en considérant l'absence d'effets systémiques attendus à moyen ou long terme.

Le CES ne recommande pas de mention « peau ».

Le CES ne recommande pas de mention « ototoxique ».

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure le CES souligne l'absence de méthode de mesure validée ou indicative parmi les méthodes recensées pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

Pour le suivi des expositions court terme, le CES recommande la méthode décrite par le protocole NIOSH 2012 consistant à effectuer un prélèvement sur tube de gel de silice imprégné d'acide sulfurique, une désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50) suivi d'une neutralisation avec de l'hydroxyde de potassium puis une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme. Cette méthode est indicative (classement en catégorie 2) du fait de l'absence de données relatives aux interférents.

Éléments complémentaires : Informations générales sur la substance :**1) Identification de la substance :**

Nom	n- Butylamine
N° CAS	109-73-9
N° EINECS	203-699-2
Poids moléculaire	73,1
Formule brute	C ₄ H ₁₁ N
Forme physique, aspect	Liquide incolore / légèrement jaunâtre à odeur ammoniacale

2) Propriétés physico-chimiques :

Point d'ébullition:	78 ° C
Solubilité dans l'eau:	complète
Densité relative du mélange saturé avec l'air (air = 1)	1,1
Densité relative (eau= 1)	0,7
Limites d'explosion (en % vol air)	1,7-10 % (v/v)
Facteur de conversion	1 mg.m ⁻³ = 0,328 ppm

3) Utilisations professionnelles :

La n-butylamine est utilisée comme intermédiaire pour la production de plastifiants, de produits agrochimiques, de produits pharmaceutiques, d'agents émulsifiants, de colorants, d'agents de bronzage, également utilisé comme accélérateur de vulcanisation du caoutchouc et comme agent de durcissement pour les polymères.

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CL₅₀ : concentration létale pour 50% de l'effectif

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

DL₅₀ : dose létale pour 50% de l'effectif

FA : facteur d'ajustement¹²

HPLC : chromatographie liquide haute performance (high liquid chromatography en anglais)

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

RD₅₀ : concentration qui induit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire

SCOEL : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques (Scientific Committee for Occupational Exposure Limits en anglais)

UV : détection ultra-violet

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

¹² Le terme « facteurs d'ajustement » peut également être retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014a). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxicité » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2014a).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482¹³ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante ; la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative ; il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

¹³ NF EN 482 : 2012 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales

1.1 Identification de la substance

Nom	n- Butylamine
N° CAS	109-73-9
N° EINECS	203-699-2
Poids moléculaire	73,1
Formule brute	C ₄ H ₁₁ N
Forme physique, aspect	Liquide incolore / légèrement jaunâtre à odeur ammoniacale

1.2 Propriétés physico-chimiques

Point d'ébullition:	78 ° C
Solubilité dans l'eau:	complète
Densité relative du mélange saturé avec l'air (air = 1)	1,1
Densité relative (eau= 1)	0,7
Limites d'explosion (en % vol air)	1,7-10 % (v/v)
Facteur de conversion	1 mg.m ⁻³ = 0,328 ppm

1.3 Utilisations professionnelles

La n-butylamine est utilisée comme intermédiaire pour la production de plastifiants, de produits agrochimiques, de produits pharmaceutiques, d'agents émulsifiants, de colorants, d'agents de bronzage, également utilisé comme accélérateur de vulcanisation du caoutchouc et comme agent de durcissement pour les polymères.

2 Résumé de la synthèse du SCOEL

Aucun document sur cette substance n'a été produit par le SCOEL.

3 Cinétique et métabolisme

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'élimination de la n-butylamine chez l'Homme ou l'animal.

Sa structure chimique (chaîne courte non substituée et amine primaire) suggère une oxydation de cette substance par la monoamine oxydase dans les tissus (formation de l'aldéhyde correspondant) suivie d'oxydations produisant un acide carboxylique puis l'ammonium probablement éliminé sous forme d'urée (Health Council of the Netherlands, 2003). Par ailleurs, l'acide acétoacétique est l'un des métabolites de la n-butylamine identifié *in vitro* à partir de coupes de foie de cochon d'Inde (Benya et Harbison, 1994 cité dans Health Council of the Netherlands, 2003).

4 Toxicité générale

4.1 Toxicité chez l'Homme

L'exposition à la n-butylamine (concentration non précisée) provoque des céphalées, des brûlures graves de la peau et des yeux, des irritations du système respiratoire, pouvant entraîner un œdème pulmonaire (ACGIH, 2001).

En contact avec la peau ou les yeux, la n-butylamine sous sa forme liquide provoque de sévères irritations, des brûlures cutanées (second degré avec formation de vésicules) et oculaire.

L'exposition aux vapeurs de n-butylamine provoque des irritations sévères de la peau, des yeux et des muqueuses (voies aériennes supérieures). Les symptômes décrits suite à une exposition aiguë à la n-butylamine sont des rougeurs des yeux, larmoiement, écoulement nasal, irritation de la gorge, maux de tête. L'exposition à des concentrations élevées (non précisées) induit une cyanose, un œdème pulmonaire, des convulsions et le coma.

Des rapports confidentiels (issus de l'industrie ; Beard et Noe, 1981 et Benya et Harbison, 1994 cités dans Health Council of the Netherlands, 2003) montrent les effets suivants :

- aucune plainte à des concentrations inférieures à 5 ppm ;
- 5 à 10 ppm : irritation du nez, des yeux et de la gorge et céphalées ;
- 10 à 25 ppm : concentrations jugées intolérables par certains travailleurs.

4.2 Toxicité chez l'animal

4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë

La quasi-totalité des données sur la toxicité létale aiguë provient des rapports de l'ACGIH¹⁴ (2001) et du Health Council of the Netherlands (2003) et sont présentées dans le tableau ci dessous.

Tableau 3 : Données expérimentales sur la mortalité suite à une exposition par inhalation à la n-butylamine (d'après Health Council of the Netherlands, 2003)

Espèce	Mortalité
Rat	Mort de 2-4/6 rats exposés à 12 000 mg.m ⁻³ (4000 ppm) pendant 4 heures
Rat	Mort des 4 rats exposés à 4000 ppm pendant 2 à 5 minutes
Souris	CL ₅₀ ¹⁵ = 800 mg.m ⁻³ (264 ppm) souris exposées pendant 2 heures

Tableau 4 : Données expérimentales sur la mortalité suite à une exposition par voie orale à la n-butylamine

Espèce	DL ₅₀	Effets	Références
Rat	372 mg.kg ⁻¹	Sédation, ataxie, écoulement nasal, halètement, salivation, convulsion, œdème pulmonaire, mort	Cheever <i>et al.</i> (1982)
Rat	500 mg.kg ⁻¹		Smyth et Carpenter (1944 cité dans Health Council of the

¹⁴ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

¹⁵ Concentration létale pour 50% de l'effectif

			Netherlands, 2003)
Souris	430 mg.kg ⁻¹		NIOSH (1994)
Cobaye	430 mg.kg ⁻¹		

Par voie cutanée, une étude citée dans le rapport de l'ACGIH détermine une DL₅₀ (dose létale pour 50% de l'effectif de l'expérimentation) égale à 0,5 ml.kg⁻¹ chez le cobaye (Smyth, 1956 cité dans ACGIH, 2001). Une nécrose de la peau a par ailleurs été observée lors de l'expérimentation.

Etudes chez le rat

Seule l'étude de Gamer *et al.* (2002) rapporte une irritation des voies respiratoires supérieures confirmées par histopathologie. Dans cette étude des rates Wistar gestantes étaient exposées 6 heures par jour pendant 14 jours, en chambre d'inhalation, à des concentrations de 17, 50 ou 152 ppm (25 animaux par dose + 1 groupe de 25 animaux non-exposés).

L'examen histopathologique a montré des anomalies microscopiques et macroscopiques au niveau de la muqueuse nasale : hyperplasies de l'épithélium, métaplasies squameuses corrélées au niveau d'exposition, inflammation (infiltration cellulaire) et nécrose. Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 5 : prévalence des effets observés au niveau de la muqueuse nasale

	0	17 ppm	50 ppm	152 ppm
	Pourcentage d'animaux			
Métaplasies des cellules squameuses	NR	10	50	100
Infiltration cellulaire	NR	30	90	100
Nécrose	NR	NR	NR	50

Les auteurs ont également indiqué dans la partie « méthodologie » de leur publication qu'ils avaient réalisé une étude préliminaire (non publiée) afin de déterminer l'exposition maximale pour l'étude des effets sur la reproduction et le développement. Dans cette étude, les rates (gestantes) étaient exposées (en chambre d'inhalation) à des concentrations de 84, 165 ou 337 ppm de n-butylamine pendant 14 jours. Les auteurs avaient observé des lésions histopathologiques sévères au niveau du tractus respiratoire, une diminution du gain de poids corporel, et une polycythémie modérée pour des concentrations de 165 ou 337 ppm. De fait, ils ont déterminé une concentration maximale de 150 ppm.

Cheever *et al.* (1982) ont exposé un groupe de 20 rats Sprague-Dawley (10 mâles et 10 femelles) par voie orale (gavage) à une dose unique de 100, 200, 300, 400, 500 ou 600 mg.kg⁻¹. L'examen clinique a montré une sédation, une ataxie ou des convulsions chez les animaux ainsi que des écoulements du nez. Les animaux étaient haletants et présentaient une hypersalivation. Les auteurs ont déterminé des doses létales pour 50% des rats après une exposition unique par voie orale à la n-butylamine de 366 mg.kg⁻¹ pour les mâles, 382 mg.kg⁻¹ pour les femelles et 372 mg.kg⁻¹ pour les mâles et femelles (pas de différence significative entre les mâles et les femelles). Les auteurs rapportent qu'en général, la mort est survenue 1 à 3 heures après l'administration de la substance. L'examen anatomopathologique a mis en évidence des œdèmes pulmonaires pour les animaux morts.

Etudes chez la souris

Chez la souris mâle OF1 Swiss, selon Gagnaire *et al.* (1989), la RD₅₀¹⁶ de la n-butylamine est de 112 ppm. Les 10 animaux ont été exposés pendant 15 minutes au total à des concentrations croissantes comprises entre 63 à 215 ppm dans une chambre d'inhalation. L'effet sur la respiration a été noté entre 30 et 60 secondes et un retour à la normale rapide (une minute) dès la cessation de l'exposition.

Nielsen et Vinggaard (1988), ont étudié l'irritation sensorielle et l'irritation pulmonaire chez des souris mâles CF-1, après exposition en chambre d'inhalation (seule la tête de l'animal était dans la chambre) à la n-butylamine. L'effet sur la respiration a été enregistré 30 minutes pendant l'exposition et 20 minutes après l'exposition. Des moyennes sur 1 minute ont été déterminées.

Pour l'irritation sensorielle, la RD₅₀ obtenue est de 121 ppm.

Pour évaluer l'irritation pulmonaire¹⁷, les souris ont été exposées à la n-butylamine par voie trachéale via une canule permettant de dévier les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau et par conséquent d'empêcher la survenue d'une irritation sensorielle. La t-RD₅₀ obtenue est de 300 ppm.

La même équipe a réalisé une seconde étude sur l'irritation sensorielle et l'irritation pulmonaire chez des souris mâles CF-1 et NMRI exposées à la n-butylamine, après exposition en chambre d'inhalation (seule la tête de l'animal est dans la chambre) comprise entre 18 et 640 ppm pendant 30 minutes (Vinggaard et Nielsen, 1989). L'effet sur la respiration a été enregistré pendant 10 minutes avant l'exposition, 30 minutes pendant l'exposition et 20 minutes après l'exposition. Des moyennes sur 1 minute ont été déterminées.

Pour l'irritation sensorielle, les RD₅₀ obtenues sont de 121 ppm pour les souris CF-1 et 246 ppm pour les souris NMRI (différence significative).

Pour l'irritation pulmonaire, les souris ont été exposées à la n-butylamine par voie trachéale (*via* une canule). Les RD₅₀ obtenues sont de 300 ppm pour les souris CF-1 et 362 ppm pour les souris NMRI (différence non significative).

4.2.2 Cancérogénicité

Aucune donnée sur la cancérogénicité de la n-butylamine n'a été identifiée dans la littérature.

4.2.3 Mutagénicité

Avec et sans activation métabolique, la n-butylamine s'est révélée non mutagène sur *Salmonella typhimurium* TA 98, 100, 1535, 1537 (Zeiger *et al.*, 1987).

4.2.4 Reprotoxicité

Gamer *et al.* (2002) (étude citée précédemment) ont étudié l'effet de la n-butylamine sur le développement (rates Wistar exposées 6 heures par jours pendant 14 jours, de J-6 à J-19 après coït). Tous les animaux ont été sacrifiés à 20 jours post-coïtum.

Les auteurs ont déterminé un NOAEL¹⁸ maternel inférieur à 17 ppm et rapporté qu'ils n'ont pas observé d'effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus (particulièrement sur la morphologie du fœtus) relativement au niveau d'exposition à la n-butylamine. L'analyse statistique

¹⁶ Concentration qui induit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire.

¹⁷ L'irritation pulmonaire est médiée par le nerf vague.

¹⁸ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais).

des résultats ne montre aucune différence significative entre les rates exposées et les rates non-exposées pour les mesures suivantes : poids moyen de l'utérus gravide, gain moyen de poids (6 jours post-coïtum), nombre moyen de corps jaunes et de sites d'implantation, proportion des pertes pré- et post-implantatoires, proportion de résorptions fœtales, nombre moyen de fœtus vivants et morts par portée, poids moyen du placenta, poids moyen des fœtus, proportion de portées avec au moins une malformation fœtale et proportion de fœtus par portée présentant au moins une malformation. Les auteurs ont conclu à une absence d'effets sur le développement pour des expositions inférieures ou égales à 152 ppm.

5 Construction des VLEP et recommandations

L'exposition à la n-butylamine provoque des irritations sévères de la peau, des yeux et des muqueuses.

Le peu de données disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur la toxicité systémique à moyen ou long terme de la n-butylamine.

Ainsi, d'après le document méthodologique sur l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes et corrosives, une VLCT-15min peut être proposée pour protéger les travailleurs des effets irritants de la n-butylamine mais il ne semble pas pertinent de recommander de VLEP-8h (Anses, 2014b).

5.1 Construction d'une VLCT-15min

L'étude de Gamer *et al.* (2002) peut être utilisée pour construire la VLCT-15min (étude de reprotoxicité). Des rates Wistar ont été exposées par inhalation à des vapeurs de n-butylamine (6 heures par jour pendant 14 jours) de 17, 50 ou 152 ppm (25 animaux par dose + 1 groupe contrôle de 25 animaux). L'examen histopathologique a montré des anomalies microscopiques et macroscopiques au niveau de la muqueuse nasale : hyperplasies de l'épithélium, métaplasies squameuses corrélées au niveau d'exposition, inflammation (infiltration cellulaire) et nécrose.

Les auteurs de l'étude indiquent que le NOAEL pour les hyperplasies de l'épithélium nasal, les métaplasies, les inflammations et les nécroses est inférieur à 17 ppm. Les experts du CES VLEP ont interprété cette concentration de 17 ppm comme un LOAEL¹⁹.

Cette étude a été jugée suffisamment robuste par les experts pour construire une VLCT-15min. En effet, celle-ci est récente, le nombre d'animaux utilisés est suffisant, de même que les concentrations testées, qui sont par ailleurs suffisamment espacées pour faire apparaître d'éventuels effets toxiques dans les groupes d'essais. Enfin, cette expérience montre clairement une relation dose-réponse.

Au LOAEL de 17 ppm, il est donc proposé d'appliquer les facteurs d'ajustement (FA) suivants :

- FA = 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL
- FA = 3 pour la variabilité interindividuelle

Aucun facteur d'ajustement n'a été introduit pour tenir compte de la variabilité inter-espèces car en accord avec la méthodologie du CES VLEP, dans le cas d'un effet non-systémique (irritation et corrosion), le mécanisme d'action de la substance chimique est peu variable quelle que soit l'espèce considérée (pas d'influence de la biodisponibilité, du métabolisme, de l'élimination et des mécanismes de détoxification sur l'apparition des effets locaux).

Soit : $17 \text{ ppm} / 9 = 1,88 \text{ ppm}$ ou $5,74 \text{ mg.m}^{-3}$ (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa²⁰).

Cette valeur est arrondie pour recommander une VLCT-15 min de 6 mg.m^{-3} .

¹⁹ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais).

²⁰ Facteur de conversion : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,328 \text{ ppm}$

5.2 Mention « peau »

En l'absence de conclusion sur la toxicité systémique, la mention « peau » n'a pas été attribuée pour la n-butylamine.

5.3 Mention « ototoxique »

En l'absence de données scientifiques sur l'effet ototoxique de la n-butylamine, la mention ototoxique n'a pas été attribuée pour cette substance.

6 Conclusions

VLEP-8h : aucune VLEP-8h recommandée

VLCT-15min : 6 mg.m⁻³

Mention « peau » : non

Mention « ototoxique » : non

7 Bibliographie

- ACGIH. (2001). n-Butylamine in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists, USA). 2 p.
- Anses. (2014a). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 122 p.
- Anses. (2014b). Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant et corrosif. Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France. 50 p.
- Anses. (2010). Recommandation en vue de limiter l'importance et du nombre de pics d'exposition dans une journée (partie 2). (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France), Fr. 36 p.
- Cheever KL, Richards DE, Plotnick, HB. (1982). The acute oral toxicity of isomeric monobutylamines in the adult male and female rat. *Toxicol appl pharmacol*; 63: 150-152.
- Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, de Ceaurriz J. (1989). Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol*; 9(5): 301-304.
- Gamer AO, Hellwig J, van Ravenzwaay B. (2002). Developmental toxicity of oral n-butylamine hydrochloride and inhaled n-butylamine in rats. *Food Chem Toxicol*; 40(12): 1833-1842.
- Health Council of the Netherland. n-Butylamine. (2003). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. (Health Council of the Netherlands, Netherlands). 12 p.
- Nielsen GD and Vinggaard AM. (1988). Sensory irritation and pulmonary irritation of C3-C7 n-alkylamines: mechanisms of receptor activation. *Pharmacol Toxicol*; 63(4): 293-304.
- NIOSH. (1994). Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH). (US National Institute for Occupational Safety and Health, USA). Available on website <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/109739.html>. Consulted 2012, nov.
- NIOSH. (1992). Occupational safety and health guideline for butylamine. (US National Institute for Occupational Safety and Health, USA). Available on website <http://www.cdc.gov/niosh>. Consulted 2012 nov.
- Vinggaard AM and Nielsen GD, Fries AS. (1989). Sensory and pulmonary irritation of inhaled n-butylamine in CF-1 and NMRI mice. *Lab Anim*; 23(1) :1-6.
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1988). Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen*; 9 Suppl 9:1-109. Erratum in : *Environ Mutagen* (1988). 11 Suppl 12:158.

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1 Présentation et discussion des méthodes de mesure de la n-butylamine dans l'air des lieux de travail

1.1 Recensement et classement des méthodes de mesure

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les valeurs limites d'exposition professionnelle établies par le CES VLEP.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final fondé sur un jugement scientifique.

- Catégorie 1A : méthodes reconnues et validées ;
- Catégorie 1B : méthodes partiellement validées ;
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- Catégorie 3 : méthode non adaptée, des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail

N°	Méthodes	Protocoles	Catégorie au regard de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP
1	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice, désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH, chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV	INRS MétroPol 026 :2004	3
2	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice imprégné d'acide sulfurique. Désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50). Neutralisation avec du KOH. L'extrait est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme,	NIOSH 2012 : 1994	3 (pour le contrôle technique réglementaire) 2 (pour le suivi des expositions court terme)

Le graphique ci-dessous présente le domaine pour lequel les différentes méthodes ont été testées ainsi que leur limite de quantification.

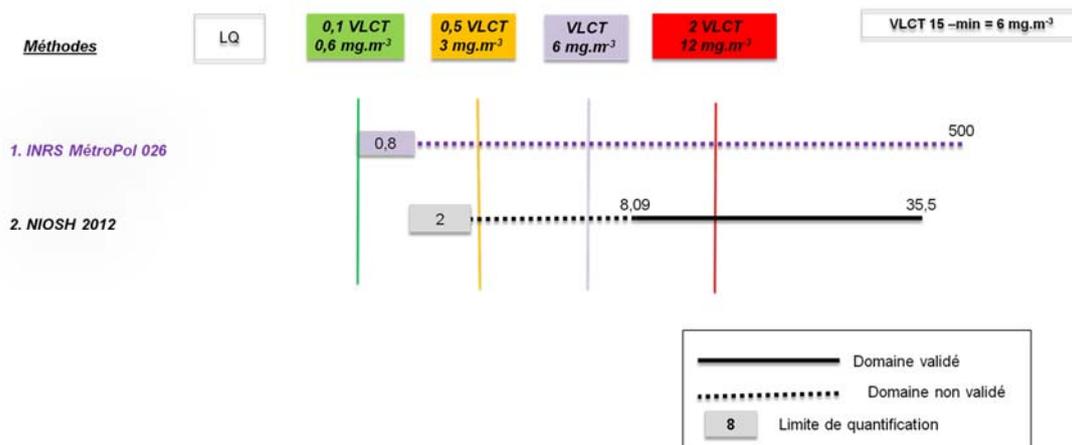


Figure 2 : domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min recommandée par le CES VLEP pour la n-butylamine

1.2 Evaluation des méthodes de mesure

1.2.1 Méthode N° 1 : Prélèvement sur tube contenant du gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH - analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV

La méthode N° 1 est décrite dans le protocole INRS MétroPol 026 :2004.

Ce protocole précise que la méthode permet de couvrir une gamme de concentration de 0,24 à 150 mg.m⁻³ pour 50L d'air prélevé et que la méthode s'applique à la majorité des amines non aromatiques primaires et secondaires, dont la n-butylamine.

Le domaine de validation pour un prélèvement d'air de 15 min au débit recommandé serait donc de 0,8 à 500 mg.m⁻³.

Aucune donnée de validation n'est disponible dans le protocole, hormis un taux de récupération déterminé par dopage. Ce taux de récupération est supérieur à 95% pour des échantillons dopés avec 10 µL de solution standard de concentration allant de 7,4 à 148 g.L⁻¹, ce qui correspond à une gamme de concentration de 4,9 à 98,7 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé.

La méthode est donc classée en catégorie 3.

1.2.2 Méthode N° 2 : Prélèvement sur tube de gel de silice imprégné d'acide sulfurique - désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50) - neutralisation avec KOH - analyse par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme

La méthode n°2 est décrite dans le protocole NIOSH 2012 : 1994.

Elle consiste à effectuer un prélèvement sur un tube contenant du gel de silice imprégné d'acide sulfurique. La désorption est réalisée dans 1 mL d'un mélange méthanol/eau (50/50). L'extrait est neutralisé avec du KOH puis analysé par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme.

Domaine de validation :

8,09 à 35,5 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé, ce qui correspond à 1,3 à 5,9 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection :

12 µg par échantillon soit 0,8 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé.

Limite de quantification :

30 µg par échantillon soit 2 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé ce qui correspond à 0,3 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

L'utilisation d'un détecteur plus spécifique (NPD) permettrait une diminution significative de la limite de quantification.

Efficacité de désorption :

Non renseignée

Taux de récupération :

98,4 % après un jour à température ambiante.

95,2 % après 7 jours à température ambiante.

Capacité de piégeage/volume de claquage :

Le prélèvement d'atmosphère avec une HR dépassant 60 % réduit la capacité de captage des tubes.

Il n'est pas mentionné d'autre donnée relative au volume de claquage ou à la capacité de piégeage.

Néanmoins, compte tenu du domaine de validation, il est possible de prélever pendant 15 min environ 6 fois la VLCT-15min.

Linéarité du détecteur :

Non renseignée.

Spécificité de la méthode :

La spécificité est assurée au niveau analytique avec la séparation des dérivés d'autres amines aliphatiques.

Conditions environnementales :

L'influence de l'humidité relative sur la capacité de piégeage est rapportée.

Conservation des échantillons :

Les échantillons dopés avec 270 µg de n-butylamine (ce qui correspond à 18 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé) sont stables au moins 7 jours à température ambiante (taux de récupération > 95%).

Domaine de mesure accessible :

La méthode est validée sur un domaine correspondant à 1,3 à 5,9 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP. La limite de quantification correspond à 0,3 fois la VLCT-15 min.

Il devrait être possible d'atteindre le dixième de la VLCT-15min en utilisant un détecteur plus spécifique (NPD).

Incertitude :

Exactitude : 23,1 % (critères NIOSH)

La méthode n°2, décrite par le protocole NIOSH 2012, répond aux principales exigences de la norme NF EN 482. Les données relatives aux interférents ne sont pas mentionnées dans le protocole. La méthode est donc classée en catégorie 2 pour le suivi des expositions court terme.

La limite de quantification est supérieure au dixième de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min. Il est à noter que l'utilisation d'un détecteur plus sensible (NPD) devrait permettre d'atteindre le dixième de cette valeur.

2 Conclusions et recommandations

Les conditions de validation de la première méthode recensée, décrite par le protocole INRS MétroPol 026 : 2004, ne sont pas disponibles. Cette méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP et le suivi des expositions court terme.

La seconde méthode recensée, décrite par le protocole NIOSH 2012, est classée en catégorie 2 pour le suivi des expositions court terme car bien que répondant aux principales exigences de la norme NF EN 482, les données relatives aux interférents ne sont pas mentionnées dans le protocole et la méthode ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP. Elle est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

Tableau 7 : Classement des méthodes de mesures

N°	Méthodes	Protocoles	Catégorie	
			Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min	Pour le suivi des expositions court terme
1	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice, désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyl et NaOH ou KOH, chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV	INRS MétroPol 026 :2004	3	
2	Prélèvement sur tube contenant du gel de silice imprégné d'acide sulfurique. Désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50). Neutralisation avec du KOH. L'extrait est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme,	NIOSH 2012 : 1994	3	2

3 Bibliographie

INRS - MétroPol 026 : Amines par chromatographie liquide haute performance (amines primaires et secondaires) – 15/08/2004
([http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.Nsf/5B19B4709F049B0CC1256D5C004216B6/\\$File/026.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.Nsf/5B19B4709F049B0CC1256D5C004216B6/$File/026.pdf),
accédé le 17/05/2013).

NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), method n°2012 : n-butylamine, 15/05/1994.
(<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2012.pdf>, accédé le 17/05/2013).

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 07/03/2016

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

« Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »

M. Viau

Président du CES

ANNEXES

Annexe 1 : consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 03/06/2015 au 03/08/2015.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- Arkema

Annexe 2 : partie A - Les valeurs IDLH du NIOSH

Cette valeur représente la concentration maximale de matière dangereuse à laquelle un travailleur peut être exposé pendant 30 minutes, lors d'une défaillance de son équipement respiratoire, sans subir d'effets qui l'empêcheraient de quitter les lieux ou d'effets irréversibles pour la santé.

Pour la n-butylamine, l'IDLH est de 300 ppm (NIOSH, 1994). Argumentaire du NIOSH : cette valeur est basé sur des données de toxicité aigue par inhalation chez l'animal et sur une analogie avec l'éthylamine qui a une IDLH révisé de 600 ppm.

Annexe 3 : partie B - Présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

Annexe 3B.1 : Méthode n°1 (prélèvement sur tube contenant du gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH - analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV)

METHODE n°1		Prélèvement sur tube contenant du gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH - analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV
DESCRIPTION		
Paramètres		INRS MétroPol 026 : 2004
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif / passif	actif
	Système de prélèvement	Tube en verre, longueur 50 mm, diamètre intérieur 6 mm, contenant 0,350 g de gel de silice (30-70 mesh).
	Débit	0,5 à 1 L/min
	Volume	Volume recommandé: 120 L
	Durée	Maximum 15 minutes pour VLCT
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans env. 5 ml de mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et 0,2 mL de NaOH ou KOH 5 M, puis 0,2 mL de NH ₄ OH pour détruire l'excès de réactif
	Technique d'analyse	Chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV ($\lambda = 250$ nm). Phase inverse, colonne remplie de phase de silice greffée C18, 5 μ m.
	Paramètres analytiques	Éluant: mélange acétonitrile /eau (en général 55/45 à moduler).Étalonnage externe (dérivés d'amines),

METHODE n°1		Prélèvement sur tube contenant du gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluyle et NaOH ou KOH - analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres		INRS MétroPol 026 : 2004
Domaine de validation / étendue de mesure		0,24 à 150 mg.m ⁻³ pour 50 L d'air (pour 15 L 0,8 à 500 mg.m ⁻³)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		
Taux de récupération		95 – 98 +/- 5 % pour des échantillons dopés avec 10 µL de solution standard de concentration allant de 7,4 à 148 g.L ⁻¹ , ce qui correspond à une gamme de concentration de 4,9 à 98,7 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		
Capacité / Volume de claquage		> 0,6 mg par 100 mg d'adsorbant (uniquement renseignée pour la diméthylamine)
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Non renseignée
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Non renseignés
Conditions environnementales		Non renseignées
Sélectivité		Sur base d'optimisation des paramètres chromatographiques
Spéciation		-
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	16-20,2 % (selon la fiche pour la diméthylamine dans la banque de données GESTIS)
	Limite de détection	Non renseignée pour 15 L
	Limite de quantification	Non renseignée pour 15 L (mais probablement suffisante vu le domaine de validation)
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		-

Annexe 3B.2 : Méthode n°2 (prélèvement sur tube de gel de silice imprégné d'acide sulfurique - désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50) - neutralisation avec KOH - analyse par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme)

METHODE n°2		Prélèvement sur tube de gel de silice imprégné d'acide sulfurique - désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50) - neutralisation avec KOH - analyse par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme
DESCRIPTION		
Paramètres		NIOSH 2012 : 1994
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif / passif	actif
	Système de prélèvement	Tube de silicagel, imprégné d'acide sulfurique, 150/75 mg.
	Débit	0,01 à 1 L.min ⁻¹
	Volume	Volume recommandé : min 2 L; max 100 L
	Durée	Maximum 15 minutes pour la VLCT-15min
Analyse	Préparation échantillon	Les sections A et B sont désorbées avec 1 mL de mélange méthanol/eau (50/50) sous agitation durant 2 heures. Après la sédimentation des particules du gel de silice, 0,5 mL est transféré dans un vial et 0,5 mL de 1,0 N de KOH sont ajoutés pour la neutralisation.
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme.
	Paramètres analytiques	La méthode a été validée avec une colonne remplie. Les paramètres doivent être adaptés à des colonnes capillaires.

METHODE n°2		Prélèvement sur tube de gel de silice imprégné d'acide sulfurique - désorption dans un mélange méthanol/eau (50/50) - neutralisation avec KOH - analyse par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur d'ionisation de flamme
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres		NIOSH 2012 : 1994
Domaine de validation / étendue de mesure		8,09 à 35,5 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		NR
Taux de récupération		98,4 % (après un jour à température ambiante) 95,2 % après 7 jours à température ambiante
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		NA
Capacité / Volume de claquage		Le prélèvement d'atmosphère avec une HR dépassant 60 % réduit la capacité de captage des tubes.
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		NR
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Après 7 jours de stockage à température ambiante le taux de récupération est de 95,2 % (tubes dopés avec 270 µg de n-butylamine)
Conditions environnementales		NR
Sélectivité		Après séparation chromatographique pas d'interférences
Spéciation		-
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Exactitude 23,1 % (critères NIOSH)
	Limite de détection	12 µg par échantillon soit 0,8 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé
	Limite de quantification	0,03 mg par échantillon soit 2 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		-

Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
13/05/2014	01	Adoption par le CES VLEP pour mise en consultation
07/03/2016	02	Version finale (ajout de la procédure de consultation)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)