

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

La triméthylamine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique

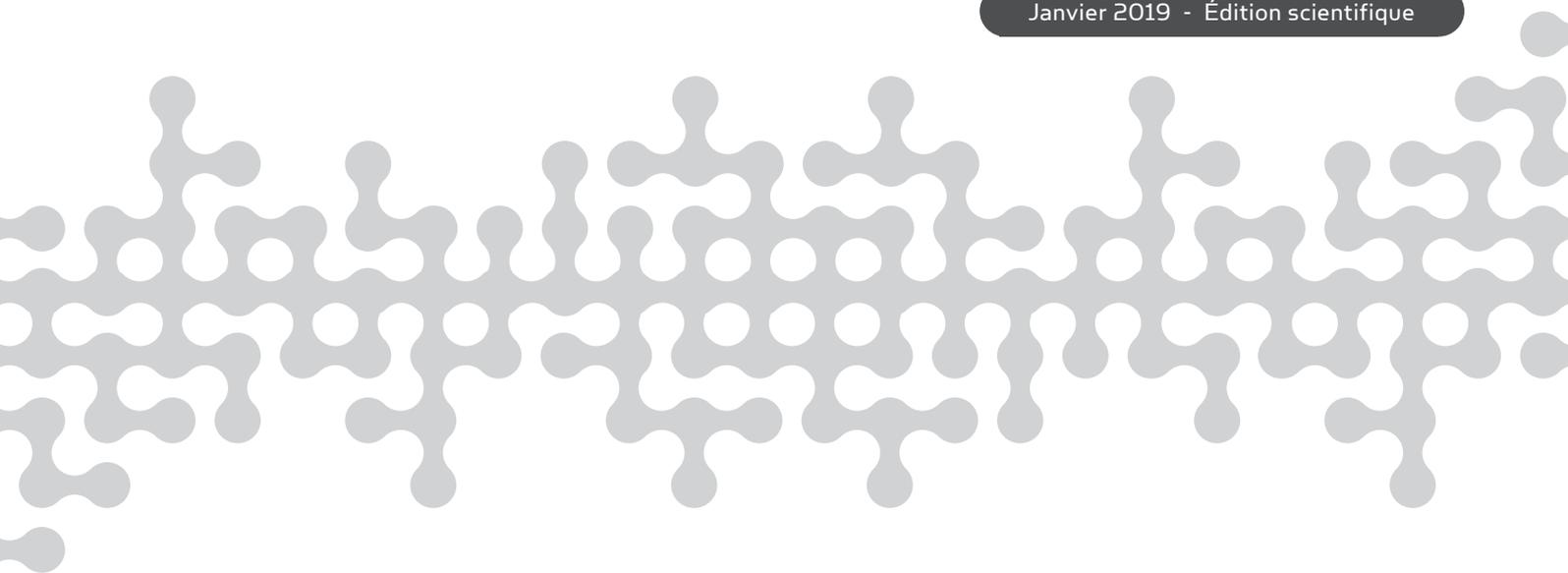


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

La triméthylamine

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 ($4,9 \text{ mg.m}^{-3}$), une valeur sur 15 minutes de 5 ppm ($12,5 \text{ mg.m}^{-3}$) 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 (25 mg.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 thermoïonique 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 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 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 triméthylamine (CAS n°75-50-3)**

**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 »**

Décembre 2015

Mots clés

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, triméthylamine, N,N-diméthylméthanamine.

Key words

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurements methods, workplace, reference value, trimethylamine, dimethylmethanamine

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.

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

Président

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

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
Rapport d'expertise collective	22
Sigles et abréviations	23
Préambule	24
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	26
1 Informations générales.....	27
1.1 Identification de la substance	27
1.2 Propriétés physico-chimiques	27
1.3 Utilisations professionnelles	27
2 Résumé de la synthèse du SCOEL	28
3 Cinétique et métabolisme	29
3.1 Absorption	29
3.2 Distribution	29
3.3 Métabolisation	29
3.4 Elimination	30
4 Toxicité générale.....	31
4.1 Toxicité chez l'homme	31
4.1.1 Toxicité aiguë et subaiguë	31
4.1.2 Toxicité chronique et subchronique	31
4.2 Toxicité chez l'animal	31
4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë	31
4.2.2 Toxicité chronique et subchronique	32
4.2.3 Cancérogénicité	33
4.2.4 Mutagénicité.....	33
4.2.5 Reprotoxicité	33
5 Construction des VLEP et recommandations	35
5.1 Construction d'une VLCT-15min	35
5.2 Mention « peau »	36
6 Conclusions.....	37
7 Bibliographie	38

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	39
1 Présentation et discussion des méthodes de mesure de la triméthylamine dans l'air des lieux de travail	40
1.1 Recensement et classement des méthodes de mesure	40
1.2 Discussion des méthodes de mesure	41
1.2.1 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B et 2	41
1.2.2 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 3	44
2 Conclusions et recommandations	47
3 Bibliographie	48
ANNEXES	49
Annexe 1 : consultation publique	50
Annexe 2 : partie A – Synthèse des études de mortalité chez l'animal	51
Annexe 3 : partie B - Présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail	52
Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport	58

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 triméthylamine (CAS n°75-50-3)

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 pour 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 triméthylamine, dont une valeur limite court terme a été fixée, en France, à 25 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

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.

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.

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 triméthylamine a été élaboré par le groupe de travail « 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 élaboré par l'ACGIH⁶ (2001) et du document provisoire concernant les AEGL de l'US-EPA (2008) 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 triméthylamine 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 » 17 mai 2014.

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. 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.

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

Evaluation des effets sanitaires

Toxicocinétique

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données concernant l'absorption, la métabolisation ou

⁶ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

l'élimination de triméthylamine par inhalation chez l'Homme ou chez l'animal. Chez l'Homme, peu de données d'absorption ont été retrouvées (voie orale et voie cutanée). Le flux de pénétration cutanée a été calculé à 3,40 (\pm 1,60) ; 58,3 (\pm 30,6) et 265,0 (\pm 155,0) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ chez le rat et à 0,98 (\pm 0,75) ; 9,21 (\pm 3,06) et 92,7 (\pm 31,9) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ chez l'être humain en cas de contact avec 0,1 ; 1,0 et 10 mg pour 0,32 cm^2 de peau (Kenyon et al., 2004).

Chez le rat, la triméthylamine est rapidement distribuée dans les tissus, en particulier le foie, après injection intraveineuse (Schweinsberg et Sander, 1972 cité dans ACGIH, 2001).

La métabolisation de la triméthylamine a été étudiée chez l'humain pour des expositions par voie orale uniquement.

Chez l'Homme, l'oxydation de la triméthylamine en N-oxyde-triméthylamine est la voie métabolique majoritaire (voire unique lorsque l'exposition n'est pas très importante, mais aucune information quantitative n'a été retrouvée) (US-EPA, 2008). Cette oxydation résulte de l'activité des mono-oxygénases à flavine de type 3 (FMO3) au niveau du foie. La N-déméthylation est une voie métabolique négligeable et ne devient significative qu'en cas de forte exposition (Lang et al., 1998 cité dans US-EPA, 2008).

Chez le rat, suite à une administration par voie intra-gastrique de triméthylamine radiomarquée, 75% de la radioactivité a été mesurée dans les urines, dont 45% sous forme de triméthylamine N-oxyde, 3% sous forme de diméthylamine (par déméthylation de la triméthylamine) et 52% sous forme inchangée (Al-Waiz et al., 1991 cité dans US-EPA, 2008). Le reste de la radioactivité a été mesuré dans les fèces, à 90% sous forme de triméthylamine et 10% sous forme de triméthylamine N-oxyde.

Une étude chez des volontaires, exposés par voie orale (dose unique), a montré qu'en 24 heures, 95% de la quantité de triméthylamine ingérée était excrétée dans les urines sous forme de N-oxyde-triméthylamine et 5% sous forme inchangée (Al-Waiz et al., 1987 cité dans US-EPA, 2008).

Toxicité chez l'Homme

Toxicité aiguë et subaiguë

Il est rapporté chez l'Homme des expositions (volontaires ou accidentelles) à des solutions plus ou moins concentrées de triméthylamine entraînant des altérations de la barrière cutanée, des brûlures cutanées, des hyperhémies, des pétéchies et des atteintes réversibles de l'épithélium cornéen (Rotenberg et Mashbits, 1967 cité dans ACGIH, 2001 ; Grant, 1986 cité dans US-EPA, 2008).

Toxicité chronique

Le document de l'US-EPA rapporte des cas de travailleurs présentant des irritations des voies respiratoires supérieures modérées pour des expositions supérieures ou égales à 20 ppm, sans précision de la durée d'exposition (AIHA, 2005 cité dans US-EPA, 2008). Le rapport précise également que des travailleurs exposés à des concentrations de triméthylamine comprises entre 0,1 et 8 ppm (pics), sans dépasser la VLEP-8 heures de 5 ppm, ne présentaient pas d'effets adverses.

Toxicité chez l'animal

Comme pour les études chez l'Homme, les données de toxicité proviennent essentiellement de sources secondaires (les publications n'ayant pas été retrouvées dans la littérature scientifique).

Toxicité aiguë et subaiguë

Il a été rapporté, chez l'animal, que la triméthylamine est un irritant cutanéomuqueux.

Chez le rat, l'effet est présent dès 75 ppm (pas de NOAEL⁷). Une RD₅₀⁸ a été calculée chez la souris (61 ppm).

L'exposition par inhalation à la triméthylamine induit des effets au niveau des voies aériennes (écoulements du nez, difficultés respiratoires) chez l'animal exposé à de fortes concentrations et des effets neurologiques (absence de réaction au bruit) (Kinney et al., 1990)⁹. Cette même étude montre que la moitié des rats (3 sur 6) étaient morts au terme des 4 heures d'exposition à 3 500 ppm.

Dans cette même étude, les auteurs ont exposé par inhalation (nez seul) des groupes de 10 rats mâles CD âgés de huit semaines, à 75, 250 ou 750 ppm de triméthylamine, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 14 jours et ont comparé les résultats avec les résultats obtenus pour un groupe de 10 rats exposés à l'air. Après sacrifice (5 animaux au terme des 14 jours et 5 animaux 14 jours après la fin de l'exposition), différents examens cliniques, biologiques et anatomopathologiques ont été réalisés.

Dès la 1^{ère} dose d'exposition de 75 ppm et aux doses suivantes de 250 et 750 ppm, une irritation des cavités nasales a été observée. Cette irritation se caractérisait par une hyperhémie, une congestion avec œdème, une nécrose, une atrophie et une métaplasie de la muqueuse nasale. Dans le groupe de rats sacrifiés après une absence d'exposition pendant 14 jours, ces effets n'étaient plus observés. En revanche, dans les groupes de rats exposés à 250 ou 750 ppm, ces effets étaient toujours rapportés 14 jours après l'arrêt de l'exposition.

Les poumons des rats exposés à 750 ppm présentaient une hypertrophie alvéolaire et une pneumonie interstitielle et focale. A cette même concentration, une inflammation et une nécrose de la trachée ont également été observées. Ces effets n'étaient pas observés dans le groupe de rats sacrifiés 14 jours après l'arrêt de l'exposition (à 750 ppm).

Ces effets n'étaient pas non plus observés dans les groupes de rats exposés à 75 ou 250 ppm (pendant ou 14 jours après l'arrêt de l'exposition).

Selon les auteurs, les rats exposés à 250 et 750 ppm ont montré une augmentation du nombre des érythrocytes, corrélée aux niveaux d'exposition. De plus, à 750 ppm, la triméthylamine a induit chez ces rats une augmentation de la concentration en hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes. Toutefois, la modification de ces paramètres ne semble pas être pathologique. Ces changements n'ont pas été observés après la période de repos de 14 jours, quel que soit le groupe de dose. Après la période de repos, les rats exposés à 750 ppm ont montré une diminution significative du taux de lymphocytes, de globules blancs et des plaquettes.

Rotenberg et Mashbits (1967) ont rapporté, comme Kinney et al. (1990), des effets neurologiques (agressivité, hyperactivité) à 10 et 30 ppm (environ) le premier mois d'exposition (5 h/j et 7 j/sem). A partir de 2 mois d'exposition, le comportement des animaux exposés n'était plus différent de celui des animaux du groupe contrôle.

Toxicité chronique

Rotenberg et Mashbits (1967) ont rapporté des modifications de l'hémogramme qui n'intervenaient pas immédiatement après le début de la période d'exposition. Une diminution du nombre des lymphocytes et une augmentation des polynucléaires neutrophiles a été notée chez les rats exposés à 31 ppm à partir de 4^{ème} mois d'exposition, et ce jusqu'à la fin de l'expérimentation. L'examen anatomopathologique réalisé au terme de l'expérimentation a montré que, dans les deux

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

⁸ Concentration qui induit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire

⁹ Etude conduite par des industriels

groupes, les animaux exposés présentaient des bronchopneumonies et des hémorragies au niveau des tissus pulmonaires, hépatiques, rénaux et spléniques.

Il est difficile, avec cette étude, de conclure sur les effets systémiques de la triméthylamine à moyen ou long terme. Les lésions systémiques observées au terme de l'expérimentation peuvent avoir été causées dès le début de l'exposition (irritation intense) ou à l'occasion d'une co-exposition à l'alcool éthylique¹⁰ ou tout au long de l'expérimentation.

Aucune donnée montrant un potentiel cancérogène n'a été identifiée chez l'animal, malgré l'obtention *in vitro* de diméthylnitrosamine à partir de triméthylamine.

Aucun effet mutagène de la triméthylamine n'a été mis en évidence chez *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique (ACGIH, 2001).

D'après le rapport de l'US-EPA¹¹ (2008) les études chez les rates exposées avant et pendant la gestation (8 ou 40 mg.kg⁻¹.j⁻¹), ne rapportent pas d'effet sur la reproduction¹² (Takashima et al., 2003 cité dans US-EPA, 2008). La dernière dose d'exposition (200 mg.kg⁻¹.j⁻¹) représentait une toxicité létale pour les rates gestantes.

Construction des VLEP

La triméthylamine est un irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire chez l'Homme et l'animal. Il est également corrosif pour la peau.

Le peu de données disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur la toxicité systémique à moyen ou long terme de la triméthylamine chez l'Homme.

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

Valeur limite court terme sur 15 minutes

L'étude de Kinney et al. (1990) décrite précédemment, présente certains avantages méthodologiques (existence d'un groupe contrôle, exposition par inhalation). Ainsi, en dépit de certaines limites (faiblesse de l'effectif et grandes variations des concentrations mesurées dans les chambres d'inhalation), elle a été retenue pour construire la VLCT-15min.

L'irritation de la muqueuse nasale, observée à partir de 75 ppm est retenue comme effet critique. Cette irritation se caractérisait par une hyperhémie, une congestion avec œdème, une nécrose, une atrophie et une métaplasie de la muqueuse nasale. Même si ces observations n'ont pas été observées chez les rats sacrifiés 14 jours après l'arrêt de l'exposition, les experts du CES considèrent que ce type d'effet est suffisamment caractérisé pour que cette concentration d'exposition soit considérée comme un LOAEL¹³. En effet, les auteurs indiquent que ces effets sont réversibles à 75 ppm (ne sont plus observés chez les animaux sacrifiés 14 jours après arrêt de l'exposition) mais sont toujours présents à 250 et 750 ppm même après la période de repos de 14 jours. Toutefois les résultats n'ont pas été rapportés dans la publication.

Ainsi, partant du LOAEL de 75 ppm, il est proposé d'appliquer les facteurs d'ajustements suivants :

¹⁰ Au cours de l'expérimentation, les auteurs ont administrés aux rats à 1 ml d'alcool éthylique à 40% par voie intragastrique pour mettre en évidence une baisse du seuil d'excitabilité des rats exposés à la triméthylamine.

¹¹ United-States Environmental Protection Agency

¹² Exposition par voie orale de rates Wistar de 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'à 4 jours de lactation.

¹³ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

- un facteur d'ajustement de 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL¹⁴ ;
- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la faiblesse de la base de données ;
- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de 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 : $75 \text{ ppm} / 27 = 2,77 \text{ ppm}$ ou $6,83 \text{ mg.m}^{-3}$ (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa¹⁵).

Cette valeur de $6,83 \text{ mg.m}^{-3}$ est arrondie pour recommander une VLCT-15 min de 7 mg.m^{-3} .

Mention « peau »

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

Évaluation des méthodes de mesure atmosphérique dans les lieux de travail

Trois méthodes de mesure de la concentration en triméthylamine dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées (Cf. Tableau 1).

¹⁴ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais).

¹⁵ Facteur de conversion : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,406 \text{ ppm}$

Tableau 1 : Évaluation des méthodes de mesure de la concentration en triméthylamine dans l'air des lieux de travail

N°	Principe	Protocoles ¹⁶	Catégorie ¹⁷	
			Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min	Pour le suivi des expositions court terme
1	Prélèvement sur tube en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique - Neutralisation de l'acide par de la soude – Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique.	Amines par chromatographie en phase gazeuse. Fiche MétroPol 025 INRS (2004)	3	3
2	Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique - Désorption avec un mélange méthanol / eau. Ajout d'un mélange NaOH / méthanol. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.	Triéthylamine/ triméthylamine OSHA PV2060 (1993)	1 B	
3	Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique – Désorption eau – Analyse par chromatographie ionique	BGIA 7853 : 2005	2	1B

Le graphique ci-dessous présente le domaine pour lequel les différentes méthodes ont été testées, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP.

¹⁶ BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz ; INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration

¹⁷ 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-15min, 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.

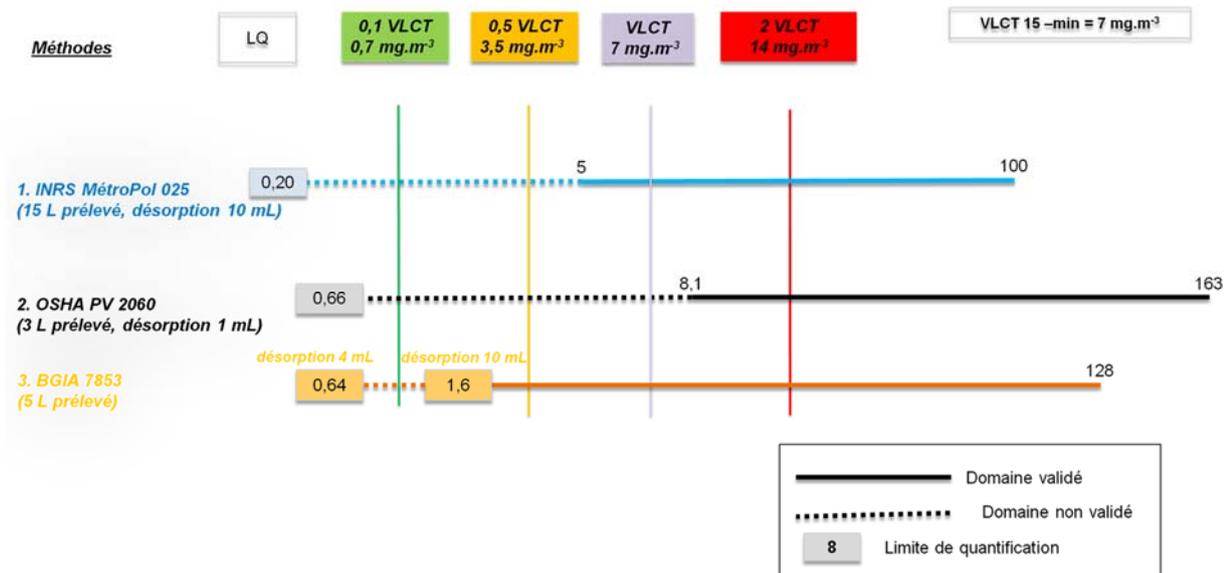


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP de la triméthylamine

La méthode n°1 dispose de certaines données de validation couvrant l'intervalle de 0,1 à 2 fois la VLCT-15min. Néanmoins, les conditions environnementales et les données d'incertitude ne sont pas disponibles. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire et le suivi des expositions court terme.

La méthode n°2 répond aux principales exigences de la norme NF EN 482 et la limite de quantification permet d'atteindre le dixième de cette VLCT-15min. La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle technique réglementaire et le suivi des expositions court terme.

La méthode n°3 répond aux principales exigences de la norme NF EN 482. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme. Cette méthode ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP, néanmoins avec un volume de désorption de 4 mL au lieu de 10 mL, la limite de quantification peut être adaptée. Elle est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle technique de cette VLCT-15min.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES recommande de fixer une VLCT-15min de 7 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 ».

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure le CES recommande pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme la méthode n°2, décrite par le protocole OSHA PV2060 : 1993. Cette méthode classée en catégorie 1B consiste à effectuer un prélèvement actif sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique, une désorption avec un mélange méthanol / eau suivi d'un ajout d'un mélange NaOH / méthanol puis une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.

Pour le contrôle des expositions court terme, le CES recommande également la méthode décrite

par le protocole BGIA 7853 consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube de charbon actif traité d'acide sulfurique, une désorption à l'eau puis une analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité. Cette méthode est partiellement validée (classement en catégorie 1B) pour le suivi des expositions court terme mais indicative (classement en catégorie 2) pour le contrôle technique de la VLCT-15min.

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

Nom	Triméthylamine
N° CAS	75-50-3
N° EINECS	200-875-0
Poids moléculaire	59,1
Formule brute	C ₃ H ₉ N
Forme physique, aspect	Gaz à forte odeur ammoniacale

2) Propriétés physico-chimiques :

Point d'éclair	- 6,5°C
Point de fusion	- 117°C
Facteur de conversion	1 mg.m ⁻³ = 0,406 ppm
Point d'ébullition	3°C
Solubilité dans l'eau (hydrolyse?)	complète
Densité relative (air = 1)	2
Densité relative (eau= 1)	0,6
Limites d'explosion (en % vol air)	2 - 11,6

3) Utilisations professionnelles :

La triméthylamine est utilisée pour la production de la choline et des sels quaternaires d'ammonium, et comme catalyseur dans la pétrochimie.

La triméthylamine est commercialisée sous forme de gaz comprimé ou en solution aqueuse.

La triméthylamine est un produit de dégradation des plantes et des animaux. Il est le plus grand responsable pour l'odeur de décomposition des organismes marins.

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CL₅₀ : concentration létale pour 50% de l'effectif de l'expérimentation

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

FMO3 : mono-oxygénases à flavine de type 3

IC 95% : intervalle de confiance à 95 %

IDLH : Immediately Dangerous to Life or Health

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

KOH : hydroxyde de potassium

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

NaOH : hydroxyde de sodium

NPD : détection thermoïonique

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

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

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

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques en français)

US-EPA : United-States Environmental Protection Agency

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

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 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 « 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 482¹⁸ 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.

¹⁸ 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	Triméthylamine
N° CAS	75-50-3
N° EINECS	200-875-0
Poids moléculaire	59,1
Formule brute	C ₃ H ₉ N
Forme physique, aspect	Gaz à forte odeur ammoniacale

1.2 Propriétés physico-chimiques

Point d'éclair	- 6,5°C
Point de fusion	- 117°C
Facteur de conversion	1 mg.m ⁻³ = 0,406 ppm
Point d'ébullition	3°C
Solubilité dans l'eau (hydrolyse?)	complète
Densité relative (air = 1)	2
Densité relative (eau= 1)	0,6
Limites d'explosion (en % vol air)	2 - 11,6

1.3 Utilisations professionnelles

La triméthylamine est utilisée pour la production de la choline et des sels quaternaires d'ammonium, et comme catalyseur dans la pétrochimie.

La triméthylamine est commercialisée sous forme de gaz comprimé ou en solution aqueuse.

La triméthylamine est un produit de dégradation des plantes et des animaux. Il est le plus grand responsable pour l'odeur de décomposition des organismes marins.

2 Résumé de la synthèse du SCOEL

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

3 Cinétique et métabolisme

3.1 Absorption

Chez l'humain, en cas d'exposition par voie orale sous forme d'hydrochlorure de triméthylamine, l'absorption digestive est rapide (US-EPA, 2008).

En solution, chez le rat et chez l'humain, la triméthylamine est absorbée suite à un contact avec la peau, les yeux, par inhalation ou par ingestion. Le flux de pénétration cutanée a été calculé à 3,40 ($\pm 1,60$) ; 58,3 ($\pm 30,6$) et 265,0 ($\pm 155,0$) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ chez le rat et à 0,98 ($\pm 0,75$) ; 9,21 ($\pm 3,06$) et 92,7 ($\pm 31,9$) $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ chez l'être humain en cas de contact avec 0,1 ; 1,0 et 10 mg pour 0,32 cm^2 de peau (Kenyon et al., 2004). La peau peut constituer un réservoir chez le rat et l'être humain.

3.2 Distribution

Chez le rat, la triméthylamine est rapidement distribuée dans les tissus, en particulier le foie, après injection intraveineuse (doses allant de 1 à 2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) (Schweinsberg et Sander, 1972 cité dans ACGIH, 2001).

3.3 Métabolisation

La métabolisation de la triméthylamine a été étudiée chez l'humain pour des expositions par voie orale.

L'oxydation de la triméthylamine en N-oxyde-triméthylamine est la voie métabolique majoritaire (voire unique lorsque l'exposition n'est pas très importante, mais aucune information quantitative n'a été retrouvée) (US-EPA, 2008). Cette oxydation résulte de l'activité des mono-oxygénases à flavine de type 3 (FMO3), au niveau du foie. Il a été rapporté, dans une étude *in vitro*, que les mono-oxygénases à flavine de type 3 hépatiques étaient 30 fois plus actives que les autres isoformes retrouvées dans le foie (types 1 à 5) (Lang et al., 1998 cité dans US-EPA, 2008). Il a été rapporté *in vitro*, que la N-oxyde triméthylamine pouvait être transformée en diméthylamine capable d'être transformée en diméthylnitrosamine, substance cancérigène (Cashman et al., 2000). Cette production semble possible chez l'humain, en cas de présence de nitrite de sodium.

La N-déméthylation est une voie métabolique négligeable et ne devient significative qu'en cas de forte exposition (Al-Waiz et al., 1987 cité dans US-EPA, 2008).

Chez certaines personnes, il existe plusieurs polymorphismes par mutation touchant les mono-oxygénases de type 3 à l'origine d'une incapacité à transformer la triméthylamine en oxyde au sein des microsomes hépatiques. La triméthylamine est alors excrétée sous forme inchangée dans les urines, la sueur et d'autres sécrétions corporelles, l'air exhalé, à l'origine d'une odeur particulière (US-EPA, 2008). La fréquence des allèles est inférieure à 1%. Des auteurs s'interrogent sur la relation entre triméthylaminurie et survenue de crises d'épilepsie (Pellicciari et al., 2010).

Chez l'animal, le métabolisme est différent puisque l'oxydation ne concerne pas la quasi-totalité de la triméthylamine. Chez le rat, suite à une administration par voie intra-gastrique de triméthylamine radiomarquée, 75% de la radioactivité a été mesurée dans les urines, dont 45% sous forme de triméthylamine N-oxyde, 3% sous forme de diméthylamine (par déméthylation de la triméthylamine) et 52% sous forme inchangée (Al-Waiz et al., 1991 cité dans US-EPA, 2008). Le reste de la radioactivité a été mesuré dans les fèces, à 90% sous forme de triméthylamine et 10% sous forme de triméthylamine N-oxyde.

Dans une étude par voie intraveineuse, cette répartition était différente : 96% de la radioactivité a été mesurée dans les urines avec des fractions de métabolites qui différaient en fonction de la dose administrée (Smith et al., 1994).

3.4 Elimination

L'excrétion urinaire de triméthylamine est augmentée avec la consommation d'aliments riches en choline, L-carnitine et N-oxyde triméthylamine, précurseurs de la triméthylamine (Bain et al., 2005 cité dans HSDB, 2012).

Une étude chez des volontaires, exposés par voie orale (dose unique), a montré qu'en 24 heures, 95% de la quantité de triméthylamine ingérée était excrétée dans les urines sous forme de N-oxyde triméthylamine et 5% sous forme inchangée (Al-Waiz et al., 1987 cité dans US-EPA, 2008).

4 Toxicité générale

4.1 Toxicité chez l'homme

4.1.1 Toxicité aiguë et subaiguë

Dans une étude d'exposition par voie cutanée, Fluhr et al. (2005) ont appliquée de la triméthylamine sur le dos de 20 volontaires sains (hommes et femmes). L'exposition durait 30 minutes et était répétée 2 fois par jour, pendant 4 jours. Les auteurs ont considéré qu'il y avait altération de la barrière cutanée constatant une perte en eau de la peau, une augmentation du pH et des signes inflammatoires. Selon les auteurs, la triméthylamine serait plus irritante que l'acide acétique.

Dans une étude rapportée par l'ACGIH¹⁹, l'application d'une solution aqueuse concentrée sur une peau intacte aurait entraîné des brûlures et une hyperémie au niveau de la peau (Rotenberg et Mashbits, 1967 cité dans ACGIH, 2001). Des hémorragies pétéchiales seraient apparues même en cas de lavage de la peau à l'eau et au savon durant quelques minutes. Une légère desquamation a été rapportée 2 à 3 heures après l'exposition.

Une étude rapportée l'US-EPA²⁰ décrit un contact oculaire accidentel à l'origine d'une desquamation de l'épithélium cornéen ayant guéri rapidement dans les 4 à 5 jours, sans autre atteinte oculaire (Grant, 1986 cité dans US-EPA, 2008).

4.1.2 Toxicité chronique et subchronique

Le document de l'US-EPA rapporte des cas de travailleurs présentant des irritations des voies respiratoires supérieures modérées, pour des expositions supérieures ou égales à 20 ppm, sans précision de la durée d'exposition (AIHA, 2005 cité dans US-EPA, 2008). Le rapport précise également que des travailleurs exposés à des concentrations de triméthylamine comprises entre 0,1 et 8 ppm (pics), sans dépasser la VLEP-8 heures de 5 ppm, ne présentaient pas d'effets adverses.

4.2 Toxicité chez l'animal

4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë

Selon une étude citée par l'ACGIH, l'instillation dans les yeux d'un animal d'une goutte de solution aqueuse à 1% de triméthylamine entraîne une irritation sévère, à 5%, une hémorragie conjonctivale, à 16,5%, une hémorragie conjonctivale, un œdème cornéen et des opacités (Friemann and Overhoff, 1956 cité dans ACGIH, 2001). Ces modifications sont transitoires.

Kinney et al. (1990)²¹ ont exposé deux groupes de six rats mâles CD âgés de 7 à 8 semaines à des vapeurs de triméthylamine pure à 99,7% (avec 0,06% de diméthylamine, 0,01% de mono-méthylamine et 0,17% d'eau), pendant 4 heures (1 seule fois). Jusqu'à 2000 ppm, aucun décès n'est observé, alors qu'à 3500 ppm, 3 rats (sur 6) sont morts. Pendant l'exposition, l'examen clinique montrait que tous les rats éprouvaient des difficultés à respirer et qu'ils présentaient des écoulements au niveau nasal et oral. Aucun d'eux ne bougeait ou ne répondait au bruit. Après la phase d'exposition, il a été observé chez les rats survivants exposés à 3500 ppm, des écoulements rouges au niveau nasal et oculaire.

¹⁹ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

²⁰ United-States Environmental Protection Agency

²¹ Etude conduite par des industriels

La triméthylamine est considérée chez la souris comme un irritant sensoriel avec une RD_{50}^{22} à 61 ppm (IC95%²³ : 52 et 78 ppm) (Gagnaire et al., 1989).

Kinney et al. (1990) ont également exposé par inhalation (nez seul) 3 groupes de dix rats mâles CD à 75, 250 ou 750 ppm de triméthylamine, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 14 jours et ont comparé les résultats avec les résultats obtenus pour un groupe de 10 rats exposés à l'air. La moitié des animaux ont été sacrifiés dès la fin de la période d'exposition. L'autre moitié a été sacrifiée deux semaines plus tard

Dès la 1^{ère} dose d'exposition de 75 ppm et aux doses suivantes de 250 et 750 ppm, une irritation de la muqueuse nasale a été observée. Cette irritation se caractérisait par une hyperhémie, une congestion avec œdème, une nécrose, une atrophie et une métaplasie de la muqueuse nasale. Dans le groupe de rats exposés à 75 ppm puis sacrifiés 14 jours après l'arrêt de l'exposition, ces effets n'étaient plus observés. En revanche, dans les groupes de rats exposés à 250 ou 750 ppm, ces effets étaient toujours rapportés 14 jours après l'arrêt de l'exposition.

Les poumons des rats exposés à 750 ppm présentaient une hypertrophie alvéolaire et une pneumonie interstitielle et focale. A cette même concentration, une inflammation et une nécrose de la trachée ont également été observées. Ces effets n'étaient pas observés dans le groupe de rats sacrifiés 14 jours après l'arrêt de l'exposition.

Ces effets n'étaient pas non plus observés dans les groupes de rats exposés à 75 ou 250 ppm (pendant ou 14 jours après l'arrêt de l'exposition).

Selon les auteurs, les rats exposés à 250 et 750 ppm ont montré une augmentation du nombre des érythrocytes, corrélée aux niveaux d'exposition. De plus, à 750 ppm, la triméthylamine a induit chez ces rats une augmentation de la concentration en hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes. Toutefois, la modification de ces paramètres ne semble pas être pathologique. Ces changements n'ont pas été observés après la période de repos de 14 jours, quel que soit le groupe de dose. Après la période de repos, les rats exposés à 750 ppm ont montré une diminution significative du taux de lymphocytes, de globules blancs et des plaquettes.

Les auteurs de l'étude indiquent qu'aucun NOAEL²⁴ n'a pu être déterminé, bien que les effets observés à 75 ppm.

Rotenberg et Mashbits (1967) ont exposé 2 groupes de 12 rats mâles par inhalation à 10,4 ou 31 ppm, 5 heures par jour, en chambre d'inhalation pendant 7 mois (l'expérience comptait également un groupe contrôle de 12 rats). Les animaux étaient hyperactifs et agressifs à partir de 3 à 4 semaines après le début de l'expérience. A partir de 2 mois d'exposition le comportement des animaux exposés n'était plus différent de celui des animaux du groupe contrôle. Le premier mois, les animaux souffraient de diarrhées au début de chaque exposition, qui s'arrêtait 2 à 3 heures après.

4.2.2 Toxicité chronique et subchronique

Dans l'expérimentation de Rotenberg et Mashbits (1967) sur 7 mois (10,4 ou 31 ppm, 5 h/j, 7 j/sem). Une diminution du nombre des lymphocytes et une augmentation des polynucléaires neutrophiles a été notée chez les rats exposés à 31 ppm à partir du 4^{ème} mois d'exposition, et ce jusqu'à la fin de l'expérimentation.

L'examen anatomopathologique réalisé au terme de l'expérimentation a montré que, dans les deux groupes, les animaux exposés présentaient des bronchopneumonies et des hémorragies au

²² La RD_{50} correspond à la concentration d'exposition qui entraîne 50% de diminution de la fréquence respiratoire chez les animaux exposés (irritation des voies respiratoires).

²³ Intervalle de confiance à 95%.

²⁴ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

niveau des tissus pulmonaires, hépatiques, rénaux et spléniques.

Il est difficile, avec cette étude, de conclure sur les effets systémiques de la triméthylamine à moyen ou long terme. Les lésions systémiques observées au terme de l'expérimentation peuvent avoir été causées dès le début de l'exposition (irritation intense) ou à l'occasion d'une co-exposition à l'alcool éthylique²⁵ ou tout au long de l'expérimentation.

Tous les effets rapportés chez l'animal lors d'expositions répétées ont été synthétisés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : effets rapportés chez l'animal après exposition par inhalation à la triméthylamine

Espèces	Temps d'exposition	Concentration testée (ppm)	Effets (références)
Rat	6 h/J, 5J/sem, 2 sem	75 250 750	Lésions microscopiques au niveau du nez dans tous les groupes d'animaux. A 750 ppm : aussi dans la trachée et les poumons Lésions nasales minimales à 75 ppm, modérées à sévères à 750 ppm et toujours présentes après l'arrêt de l'exposition. A 750 ppm, réponse diminuée aux stimuli auditifs lors de l'expérience et jusqu'au 7 ^{ème} jour après l'arrêt de l'exposition (Kinney et al., 1990)
Rat	5 h/J, 7 mois	10,4 31,0	Excitation et agressivité durant le 1 ^{er} mois, diarrhée durant l'exposition A 31 ppm lésions pulmonaires (bronchopneumonie, hémorragie, nécrose), hémorragie hépatique, rénale et splénique ; poids de la surrénale augmenté A 10 ppm : idem mais en moins prononcé (Rotenberg et Mashbits, 1967)

4.2.3 Cancérogénicité

La triméthylamine est capable d'être transformée en nitrosamine à potentiel cancérogène, lors d'une interaction avec des nitrates. Cette transformation est optimale à pH 3,3 et à 100°C (Scanlan et al., 1975).

Aucune donnée montrant un potentiel cancérogène n'a été identifiée chez l'animal, malgré l'obtention *in vitro* de diméthylnitrosamine à partir de triméthylamine.

4.2.4 Mutagénicité

Aucun effet mutagène de la triméthylamine n'a été mis en évidence chez *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique (ACGIH, 2001).

4.2.5 Reprotoxicité

Guest et Varma (1991) ont étudié l'effet de la triméthylamine sur le développement de la souris après injection intrapéritonéale. A noter que cette voie d'exposition n'est pas pertinente dans le cadre de l'évaluation de l'effet reprotoxique chez le travailleur.

Aucune toxicité sur le développement ou sur la reproduction n'a été constatée après exposition par gavage de rats Sprague-Dawley à de la triméthylamine (8 ou 40 mg.kg⁻¹.j⁻¹), 2 semaines avant

²⁵ Au cours de l'expérimentation, les auteurs ont administrés aux rats à 1 ml d'alcool éthylique à 40% par voie intragastrique pour mettre en évidence une baisse du seuil d'excitabilité des rats exposés à la triméthylamine.

reproduction et jusqu'à 4 jours de lactation (Takashima et al., 2003 cité dans US-EPA, 2008). Une toxicité maternelle a été observée à $200 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (hypersalivation, bruit respiratoire anormal) et un décès au 38^{ème} jour (gestation au 22^{ème} jour).

5 Construction des VLEP et recommandations

La triméthylamine est un irritant pour la peau, les yeux et le système respiratoire chez l'Homme et l'animal. Il est également corrosif pour la peau.

Le peu de données disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur la toxicité systémique à moyen ou long terme de la triméthylamine. Ainsi, d'après le document méthodologique sur l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes et corrosives, une VLCT-15min peut être recommandée pour protéger les travailleurs des effets irritants de la triméthylamine mais il ne semble pas pertinent de recommander de VLEP-8h (Anses, 2014b).

5.1 Construction d'une VLCT-15min

L'étude de Kinney et al. (1990)²⁶, en dépit de ses limites mentionnées ci-dessous, a été retenue pour construire la VLCT-15min, en retenant les effets sur la muqueuse nasale, observée à partir de 75 ppm, comme effet critique. Cette irritation se caractérisait par une hyperhémie, une congestion avec œdème, une nécrose, une atrophie et une métaplasie de la muqueuse nasale. Même si ces observations n'ont pas été observées chez les rats sacrifiés 14 jours après l'arrêt de l'exposition, les experts du CES considèrent que ce type d'effet est suffisamment caractérisé pour que la concentration d'exposition soit considérée comme un LOAEL²⁷. En effet, les auteurs indiquent que ces effets sont réversibles à 75 ppm (ne sont plus observés chez les animaux sacrifiés 14 jours après arrêt de l'exposition) mais sont toujours présents à 250 et 750 ppm même après la période de repos de 14 jours. Toutefois les résultats n'ont pas été rapportés dans la publication.

L'étude de Kinney et al. (1990), présente les avantages suivants :

- il y a 3 groupes d'exposition composés chacun de 10 rats et 1 groupe de rats non-exposés ;
- les animaux ne sont exposés que par inhalation (protocole « nez-seul ») ;
- un examen histopathologique a été réalisé ;

Cette étude présente également certaines limites :

- il n'y a pas de tests statistiques effectués pour la significativité de l'effet en raison du nombre peu élevé d'animaux examinés (entre 5 et 7 par groupe d'exposition) ;
- les grandes variations des concentrations mesurées dans les chambres d'inhalation peuvent interroger la pertinence de la valeur retenue comme dose d'exposition ;
- aucun NOAEL²⁸ n'a pu être identifié.

Ainsi, partant du LOAEL de 75 ppm, il est proposé d'appliquer les facteurs d'ajustements suivants :

- un facteur d'ajustement de 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL ;
- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la faiblesse de la base de données ;
- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle.

Aucun facteur d'ajustement n'a été introduit pour tenir compte de la variabilité inter-espèces car en

²⁶ Conditions expérimentales : 10 rats par dose + 10 rats non-exposés (air seul) ; 5 rats sacrifiés à la fin de la période d'exposition et 5 autres sacrifiés après une période de repos de 14 jours, exposés « nez seul » à des vapeurs de méthylamine (6h/jour, 5j/semaine pendant 2 semaines ; concentrations d'exposition 75, 250, 750 ppm).

²⁷ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

²⁸ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

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 : $75 \text{ ppm} / 27 = 2,77 \text{ ppm}$ ou $6,83 \text{ mg.m}^{-3}$ (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa ²⁹).

Cette valeur de $6,83 \text{ mg.m}^{-3}$ est arrondie pour recommander une VLCT-15 min de 7 mg.m^{-3} .

5.2 Mention « peau »

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

²⁹ Facteur de conversion : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,406 \text{ ppm}$

6 Conclusions

VLEP-8h : aucune VLEP-8h recommandée

VLCT-15min : 7 mg.m⁻³

Mention « peau » : non

7 Bibliographie

- ACGIH. (2001). trimethylamine in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists, USA). 3 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.
- Cashman JR, Akerman BR, Forrest SM, Treacy EP. (2000). Population-specific polymorphisms of the human FMO3 gene: significance for detoxication. *Drug Metab Dispo*; 28(2):169-173.
- Fluhr JW, Kelterer D, Fuchs S, Kaatz M, Grieshaber R, Kleesz P, Elsner P. (2005). Additive impairment of the barrier function and irritation by biogenic amines and sodium lauryl sulphate: a controlled in vivo tandem irritation study. *Skin Pharmacol Physiol*; 18: 88-97.
- 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: 301-304.
- Guest I, Varma DR. (1991). Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health*; 32: 319-330
- HSDB. (2012). Trimethylamine. National Library of Medicine toxnet database. (Hazardous Substance Data Bank, National Institutes of Health. USA). Available on website <http://toxnet.nlm.nih.gov/>. Consulted 2012, nov.
- Kenyon S, Carmichael PL, Khalaque S, Panchal S, Waring R, Harris R, Smith RL, Mitchell SC. (2004). The passage of trimethylamine across rat and human skin. *Food Chem Toxicol*; 42(10): 1619-1628.
- Kinney LA, Burgess BA, Chen HC, Kennedy GL Jr. (1990). Inhalation toxicology of trimethylamine. *Inhalation toxicology*; 2: 41-51.
- Pellicciari A, Posar A, Cremonini MA, Parmeggiani A. (2011). Epilepsy and trimethylaminuria : a new case-report and literature review. *Brain Dev*; 33: 593-596.
- Rotenberg YS, Mashbits FD. (1967). Concerning toxic effect of low trimethylamine concentrations. *Gig Tr Prof Zabol*; 11: 26-30.
- Scanlan RA, Lohsen SM, Bills DD, Libbey LM. (1974). Formulation of dimethylnitrosamine from dimethylamine and trimethylamine at elevated temperatures. *J Agric Food Chem*; 22: 149-151.
- Smith JL, Wishnok JS and Deen WM. (1994). Metabolism and excretion of methylamine in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol*; 125: 296-308.
- US-EPA. (2008). Acute exposure guideline level (AEGs) for trimethylamine - Interim. (United-State Environmental Protection Agency: Washington, USA). 45 p.
- Zhang AQ, Mitchell SC, Smith RL. (1999). Dietary precursors of trimethylamine in man: a pilot study. *Food Chem Toxicol*; 37: 515-520.

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 triméthylamine 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 3 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage de la triméthylamine dans l'air des lieux de travail

N°	Principe	Protocoles ³⁰	Catégorie au regard de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP
1	Prélèvement sur tube en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique - Neutralisation de l'acide par de la soude – Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoïonique (NPD)	Amines par chromatographie en phase gazeuse Fiche MétroPol 025 INRS (2004)	3 (pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min)
2	Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique - Désorption avec un mélange méthanol / eau. Ajout d'un mélange NaOH / méthanol. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme	Triéthylamine/ triméthylamine OSHA PV2060 (1993)	1 B (pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min)

³⁰ BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz ; INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration

3	Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique – Désorption eau – Analyse par chromatographie ionique	BGIA 7853 (2005)	1B (pour le suivi des expositions court terme) 2 (pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min)
----------	--	------------------	---

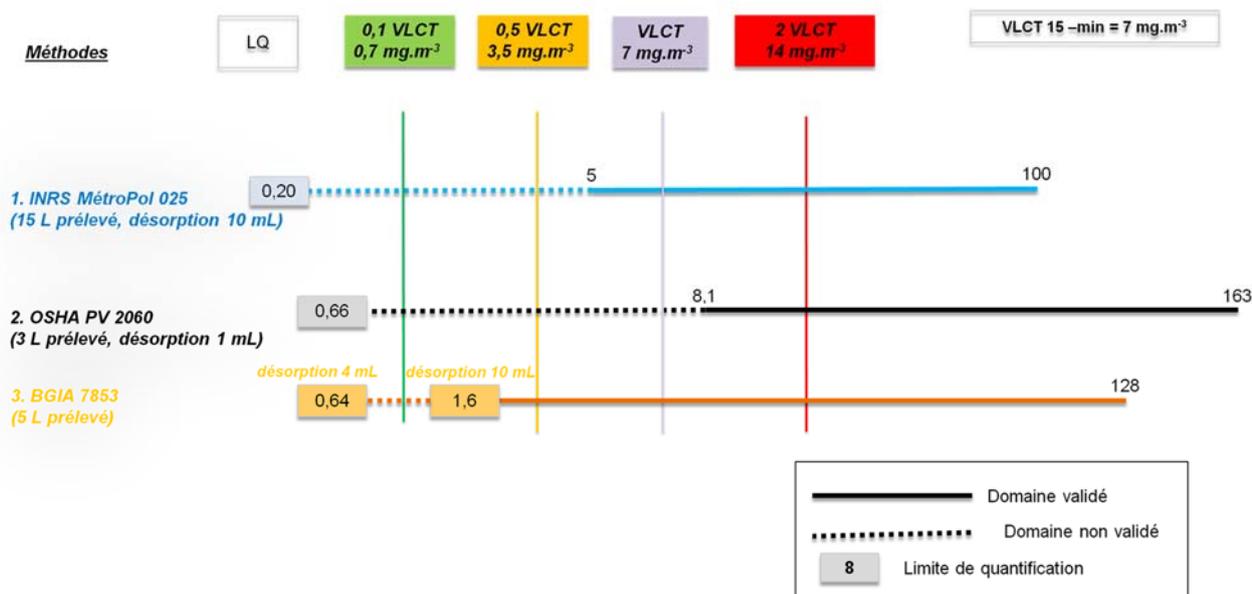


Figure 2 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP de la triméthylamine

1.2 Discussion des méthodes de mesure

1.2.1 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B et 2

1.2.1.1 *Méthode N° 2 : Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné d'acide phosphorique. Désorption avec un mélange méthanol / eau - Ajout d'un mélange NaOH / méthanol. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme*

La méthode N° 2, décrite par le protocole OSHA PV 2060 : 1993, consiste à effectuer un prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique, puis une désorption avec 10mL d'un mélange méthanol / eau (1/1). Ensuite, 0,5 mL de cette solution désorbée est ajouté à 0,5 mL d'une solution de 0,1 N NaOH/méthanol (1/4). L'analyse est effectuée par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.

Les données de validation ont été obtenues pour un volume d'air prélevé de 10 L, correspondant à un prélèvement de 100 min à 0,1 L.min⁻¹. Le débit maximum recommandé est de 0,2 L.min⁻¹.

Pour un prélèvement de 15 min, le volume d'air prélevé au débit maximum recommandé est de 3L. Les données de validation ont été recalculées au regard du volume de 3L.

Domaine de validation : de 8,1 mg.m⁻³ à 163 mg.m⁻³ pour 3 L d'air prélevé, ce qui correspond à 1,2 à 23 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection : 1 µg par échantillon, soit 0,33 mg.m⁻³ pour 3 L d'air prélevé.

Limite de quantification : 2 µg par échantillon soit 0,66 mg.m⁻³ pour 3 L d'air prélevé. La limite de quantification est inférieure au dixième de la VLCT-15min recommandé par le CES VLEP.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption moyenne est de 98,9 % ± 2,27% sur le domaine de validation.

Taux de récupération :

Après stockage 14 jours à température ambiante (échantillons secs et « humides ») ; le taux de récupération moyen est de 100 %.

Capacité de piégeage/volume de claquage :

Des tubes ont été dopés avec 489 µg de triméthylamine, puis passage de 20 L d'air (HR 83 %) à travers du tube. Il n'a pas été observé de claquage du tube.

Linéarité du détecteur :

La linéarité a été vérifiée sur le domaine de validation.

Spécificité de la méthode :

La sélectivité de la méthode est obtenue par l'optimisation des paramètres chromatographiques.

Conditions environnementales :

Pas d'influence de l'humidité : le taux de récupération déterminé lors des essais de conservation effectués en prélevant 10 L d'air humide (HR = 81 % et T = 21°C) après dopage de tubes avec 244 µg de triméthylamine est de 100%, identique au taux de récupération déterminé sur les échantillons secs.

Interférents :

D'autres composés pourraient diminuer la capacité d'adsorption des tubes. Les substances interférentes doivent être rapportées au laboratoire.

Conservation des échantillons :

Les échantillons peuvent être conservés au moins 14 jours à température ambiante (taux de récupération moyen = 100 %).

Domaine de mesure accessible :

Vu la limite de quantification de $0,66 \text{ mg.m}^{-3}$ pour 3 L d'air prélevé, il est possible d'atteindre le dixième de la VLCT-15min. La limite supérieure du domaine de validation est largement supérieure à 2 fois la VLCT-15min.

Incertitude :

Fidélité analytique : 0,7 à 2,2% sur le domaine de validation.

La méthode est validée sur l'intervalle 1,2 à 23 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP. La limite de quantification permet d'atteindre le dixième de cette VLCT-15min.

La méthode est donc classée en catégorie 1B.

1.2.1.2 *Méthode N° 3 : Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique - désorption avec de l'eau – analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité*

La méthode n°3, décrite par le protocole BGIA 7853 : 2005, consiste à effectuer un prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique (précédé par un filtre en téflon), puis une désorption avec 10 mL d'eau et une analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité.

Les données de validation ont été obtenues pour un volume d'air prélevé de 40 L, correspondant à un prélèvement de 2h à $0,33 \text{ L.min}^{-1}$.

Pour un prélèvement de 15 min, le volume d'air prélevé au débit recommandé est de 5 L. Les données de validation ont été recalculées au regard du volume de 5 L.

Domaine de validation :

Le domaine de validation est $1,6$ à 128 mg.m^{-3} pour 5 L d'air prélevé, ce qui correspond à 0,15 à 16 fois la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection :

La limite de détection est de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$ pour 5 L d'air prélevé

Limite de quantification :

La limite de quantification est de $1,6 \text{ mg.m}^{-3}$ pour 5 L d'air prélevé et un volume de désorption de 10 mL, ce qui correspond à 0,15 fois la VLCT-15min. Avec un volume de désorption de 4 mL, la limite de quantification serait de $0,64 \text{ mg.m}^{-3}$.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption moyenne est de 97 % sur le domaine de validation.

Taux de récupération :

Après une conservation de 2 semaines à température ambiante et puis 2 semaines à $+ 4^\circ \text{ C}$, il n'est pas constaté de changement significatif.

Capacité de piégeage/volume de claquage :

Le protocole ne précise pas la capacité du tube utilisé. Néanmoins, des essais en dynamique ont été réalisés à des concentrations élevées en triméthylamine et sur des durées de prélèvement de 2h. Les conditions de prélèvement permettent donc d'effectuer un prélèvement de 15min sans risque majeur de saturation du support de prélèvement.

Linéarité du détecteur :

La linéarité a été vérifiée sur une gamme correspondant à 5,3 à 136 mg.m⁻³ pour 5 L d'air prélevé.

Spécificité de la méthode :

Sur base du processus chromatographique.

L'influence de K⁺ (et d'autres cations) ainsi que d'autres amines volatiles a été examinée.

Le processus chromatographique ne subit pas de perturbations par ces agents.

Conditions environnementales :

Une augmentation de l'humidité relative jusque 80 % n'a pas d'influence pour le volume prélevé.

Conservation des échantillons :

Le filtre et le tube doivent être séparés immédiatement après le prélèvement.

Les échantillons peuvent être conservés 2 semaines à température ambiante, puis 2 semaines à 4°C sans perte significative.

Domaine de mesure accessible :

Le domaine de validation ne correspond pas tout à fait au domaine requis en ce qui concerne la limite inférieure. En effet, la limite de quantification de 1,6 mg.m⁻³ est légèrement supérieure au dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Incertitude :

L'incertitude élargie n'est pas mentionnée.

Les coefficients de variation précisés sont inférieurs à 2,5 % sur la plage 4 à 127 mg.m⁻³ (pour 5L d'air prélevé).

La méthode est validée sur l'intervalle 0,15 – 15 VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme. Elle ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP, néanmoins avec un volume de désorption de 4 mL au lieu de 10 mL, la limite de quantification peut être adaptée. Elle est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle technique de cette VLCT-15min.

1.2.2 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 3

La méthode N° 1, décrite par le protocole INRS MétroPol 025 : 2004, consiste à effectuer un prélèvement sur un tube en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique, puis une neutralisation de l'acide par de la soude. L'extrait est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur thermoionique.

Domaine de validation :

Le domaine de validation couvre l'intervalle 5 à 100 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé, soit 0,7 à 14 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection :

La limite de détection est de 0,06 mg.m⁻³ (pour 15 L)

Limite de quantification :

La limite de quantification est 0,20 mg.m⁻³ d'air déterminée d'après la limite de détection. Cette limite de quantification est inférieure au dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption moyenne sur le domaine de validation est de 97,7 % ± 1,3 %.

Taux de récupération :

Le taux de récupération moyen sur le domaine de validation est de 98,7 % ± 1,8%.

Capacité de piégeage/volume de claquage : non renseignée.

Néanmoins, les données de validation ont été obtenues pour des quantités de triméthylamine sur le tube de 75 à 1500 µg. La capacité maximale du tube est donc au minimum 1500 µg, ce qui correspond à 100 mg.m⁻³ pour 15L d'air prélevé soit 14 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Linéarité du détecteur :

La linéarité a été vérifiée sur l'intervalle correspondant à 2,5 à 50 mg.m⁻³ pour 30 L, soit 5 à 100 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé.

Spécificité de la méthode :

Sur base du processus chromatographique.

Conditions environnementales : non renseignées.Conservation des échantillons :

8 jours à température ambiante (taux de récupération moyen de 98,7 % ± 1,8%).

Domaine de mesure accessible :

Vu la limite de quantification et le domaine de validation, le domaine 0,1-2 fois de la VLCT-15min est accessible.

Incertitude : non renseignée.

La méthode dispose de certaines données de validation couvrant l'intervalle de 0,1 à 2 fois la VLCT-15min. Néanmoins, les conditions environnementales et les données d'incertitude ne sont pas disponibles. La méthode est donc classée en catégorie 3.

2 Conclusions et recommandations

Parmi les trois méthodes recensées, seule la méthode n°2, décrite par le protocole OSHA PV2060 : 1993, répond aux exigences de la norme NF EN 482 et permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP. Elle consiste à effectuer un prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné, puis une désorption dans un mélange méthanol/eau et une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.

Cette méthode est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle technique réglementaire et le suivi des expositions court terme.

La méthode n°3, décrite par le protocole BGIA 7853 : 2005, répond aux exigences de la norme NF EN 482, mais ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme et 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

La méthode n°1 décrite par le protocole INRS MétroPol 025, est classée en catégorie 3 du fait de l'absence de donnée d'incertitude.

Ainsi, au regard de l'évaluation réalisée, le CES recommande pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min la méthode n°2, décrite par le protocole OSHA PV2060 : 1993. Les méthodes n°2 et 3 sont recommandées pour le suivi des expositions court terme.

N°	Méthode	Protocole	catégorie	
			Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min	Pour le suivi des expositions court terme
1	Prélèvement sur tube en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique - Neutralisation de l'acide par de la soude – Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique.	INRS MétroPol 025 : 2004 (Amines par chromatographie en phase gazeuse)	3	3
2	Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique - Désorption avec un mélange méthanol / eau. Ajout d'un mélange NaOH / méthanol - Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.	OSHA PV2060 :1993 (Triéthylamine/ Triméthylamine)	1 B	
3	Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique – Désorption eau – Analyse par chromatographie ionique	BGIA 7853 : 2005	2	1B

3 Bibliographie

- NF EN 482 (2012) : Exposition sur les lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.
- Fiche MétroPol 025 INRS (2004) : Amines par chromatographie en phase gazeuse ([http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_metropol_view/C42DBF58BC58F795C1256D5C0041CEDD/\\$File/025.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_metropol_view/C42DBF58BC58F795C1256D5C0041CEDD/$File/025.pdf), accédé le 17/05/2013)
- OSHA PV2060 (1993) : Triethylamine/ trimethylamine (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/partial/pv2060/2060.html>, accédé le 17/05/2013)
- BGIA 7853 (2005) : Methylamine – IFA Arbeitsmappe Kennzahl 7853

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 15/12/2015

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 21/05/2015 au 21/07/2015.

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

- Arkema

Annexe 2 : partie A – Synthèse des études de mortalité chez l'animal

Le document US-EPA (2008) rapporte le tableau récapitulatif suivant :

Tableau 4 : résultats des études de mortalité aiguë par inhalation chez l'animal (pas d'information particulière s'il s'agit de gaz ou de vapeur, en dehors de Kinney, 1990 où il est indiqué « gaz »).

Espèce	Temps d'exposition	Concentration (ppm)	Mortalité	Effets (références)
rat	3 min	« Saturation substantielle »	6/6	Décès en 3 min (BASF AG 1979)
	6 min	18600	0/10	Gasping, respiration laborieuse, râles, salivation, réduction du gain de poids, opacité cornéenne, congestion pulmonaire (IRDC, 1992)
	10 min	18100	2/10	
	20 min	11200-18200	CL50 ³¹ =11870 ppm	
	60 min	6150-8170	CL50=8010 ppm	
4H	2000 3500	0/6 3/6	Immobilité, absence de réaction au bruit, difficulté à respirer, écoulements nasal et oral, perte de poids à J1 et J2, bruits pulmonaires à J1-9 (Kinney et al., 1990)	
4H	3243-5750 (à 22°C)	CL50=4350 ppm	Agitation puis apathie, dyspnée inspiratoire, mouvements non coordonnés, convulsions, sudation excessive, larmoiement, hémorragie nasale, lésions pulmonaires, hépatiques, rénales et cardiaques (Koch et al, 1980; Johannsen et al, 1980)	
Souris	2H	Inconnue	CL16=5910 ppm CL50=7850 ppm CL84=10250 ppm	Agitation progressive puis diminution des mouvements, plus de réaction aux stimuli externes, perte de la coordination motrice, spasmes cloniques 2-3 min (Rotenberg et Mashbits, 1967b)

³¹ CL₅₀ : concentration létale pour 50% de l'effectif de l'expérimentation

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 en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique. Neutralisation de l'acide par de la soude. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoïonique)

METHODE n°1		Prélèvement sur tube en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique. Neutralisation de l'acide par de la soude. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoïonique
DESCRIPTION		
Paramètres		INRS MétroPol 025 : 2004
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif / passif	actif
	Système de prélèvement	Tube en verre, longueur 150 mm, diamètre intérieur 8 mm, contenant 1,3 g de Chromosorb P imprégnée de 4 % d'acide sulfurique.
	Débit	0,2 à 1 L.min ⁻¹
	Volume	Volume recommandé: 30 à 120 L
	Durée	Maximum 15 minutes pour VLCT (15 L)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 10 mL de solution aqueuse de soude 0,5 N. Dans le cas où la colonne capillaire ne supporte pas la présence d'eau désorption dans 10 mL de solution de soude 0,5N/méthanol (90/10).
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur thermoïonique (NPD).
	Paramètres analytiques	Colonne semi-capillaire ou capillaire spéciale amines. Colonne remplie de Carbopak B imprégnée de 1,5 % UCON HB 2000 et 0,8 % de KOH.

METHODE n°1	Prélèvement sur tube en verre contenant du Chromosorb P, imprégné d'acide sulfurique. Neutralisation de l'acide par de la soude. Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	INRS MétroPol 025 : 2004	
Domaine de validation / étendue de mesure	75 à 1500 µg soit 5 à 100 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	Coefficient d'adsorption / désorption moyen de 97,7 % (écart-type de 1,3%) sur le domaine de validation	
Taux de récupération	Cf. essais de conservation	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	Non étudié.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	2,5 à 50 mg.m ⁻³ (pour 30 L). Pour 15 L : 5 à 100 mg.m ⁻³	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	8 jours à température ambiante. Taux de récupération moyen 98,7 % ± 1,8 % (tubes dopes sur la gamme 5 à 100 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé).	
Conditions environnementales	Non renseignées	
Sélectivité	Sur base de l'optimisation des paramètres chromatographiques	
Spéciation	Oui	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Non renseignée
	Limite de détection	0,06 mg.m ⁻³ (pour 15 L)
	Limite de quantification	0,20 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé (déterminée à partir de la LD (LQ = 3,3 * LD))
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires	-	

Annexe 3B.2 : Méthode n°2 (prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique -désorption avec un mélange méthanol / eau - Ajout d'un mélange NaOH / méthanol - Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme)

METHODE n°2		Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique -désorption avec un mélange méthanol / eau - Ajout d'un mélange NaOH / méthanol - Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.
DESCRIPTION		
Paramètres		OSHA PV 2060 : 1993
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif / passif	actif
	Système de prélèvement	Tube XAD-7 (imprégné de 10 % d'acide phosphorique)
	Débit	De 0,1 à 0,2 L.min ⁻¹
	Volume	Recommandé 10 L à 0,1 L.min ⁻¹ à maximum 20 L à 0,2 L.min ⁻¹
	Durée	15 minutes pour VLCT (3 L)
Analyse	Préparation échantillon	Les échantillons sont désorbés avec 1 mL d'un mélange 1:1 eau : méthanol avec agitation durant 30 minutes. Puis 0,5 mL de l'extrait sont mélangés avec 0,5 mL d'une solution 1:4 de 0,1 N NaOH : méthanol
	Technique d'analyse	chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme
	Paramètres analytiques	Séparation sur colonne capillaire

METHODE n°2		Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de 10 % d'acide phosphorique - désorption avec un mélange méthanol / eau - Ajout d'un mélange NaOH / méthanol - Analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme.
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres		OSHA PV 2060 : 1993
Domaine de validation / étendue de mesure		24,4 µg à 489µg sur le tube, soit 8,1 à 163 mg.m ⁻³ pour 3 L d'air prélevé
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Coefficient de désorption moyen 98,9 % sur le domaine de validation (déterminé par dopage liquide des tubes) Efficacité de rétention moyenne 99,1% (déterminé par dopage de tube avec 489µg de triméthylamine, stockage une nuit à température ambiante, et passage de 20L d'air humide (HR = 83%, T = 21°C) à 0,2 L.min ⁻¹)
Taux de récupération		Voir essais de conservation
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		NA
Capacité / Volume de claquage		Des tubes ont été dopés avec 489 µg de triméthylamine. Passage de 20 L d'air (HR 83 %) à travers du tube. Pas de percée vers la section B.
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Oui pour l'étendue étudiée
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Taux de récupération moyen après stockage 14 jours à température ambiante : 100% (échantillons secs et "humides", dopés avec 244 µg de triméthylamine).
Conditions environnementales		Non précisées. Néanmoins, les essais de stockage ont été effectués sur des échantillons prélevés en air humide et prélevés en air sec. Les taux de récupération est de 100% dans les deux cas.
Sélectivité		Séparation chromatographique
Spéciation		Oui
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Fidélité analytique : 0,7 à 2,2 % sur le domaine de validation
	Limite de détection	1 µg par échantillon soit 0,33 mg.m ⁻³ pour 3 L d'air
	Limite de quantification	2 µg par échantillon soit 0,66 mg.m ⁻³ pour 3 L d'air
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		-

Annexe 3B.3 : Méthode n°3 (prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique - désorption eau - analyse par chromatographie ionique)

METHODE n°3		Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique - désorption eau - analyse par chromatographie ionique
DESCRIPTION		
Paramètres		BGIA 7853 : 2005
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Gaz
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique type Orbo 77 (bille de charbon imprégné d'acide sulfurique (20/30), (500/100mg)) Un filtre téflon diamètre 37 mm est positionné en amont du tube, afin de limiter l'entrée des particules dans le tube.
	Débit	20 L.h ⁻¹ soit 0,33 L.min ⁻¹
	Volume	Recommandé : 40 L 5 L pour 15min
	Durée	2h (15min pour suivi court terme)
Analyse	Préparation échantillon	Le tube est désorbé avec 10 mL d'eau ultrapure. Ultra son pendant 15 min et attente 30 min à température ambiante.
	Technique d'analyse	Chromatographie ionique, détection conductimétrique. Colonne de suppression
	Paramètres analytiques	Précolonne : IonPac CG14, 4*50 mm, Dionex Colonne : IonPac CG14, 4*250 mm, Dionex suppresseur auto-générateur cationique CSRS-ULTRA: Éluant A: 10% Acétonitrile, éluant B eau pure, éluant C 47,5 mmol.L ⁻¹ acide sulfurique avec un programme de gradient. Injection de 25 µL.

METHODE n°3	Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique - désorption eau - analyse par chromatographie ionique	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	BGIA 7853 : 2005	
Domaine de validation / étendue de mesure	0,2 à 16 mg.m ⁻³ pour 40 L d'air prélevé Soit 1,6 à 128 mg.m ⁻³ pour 5 L d'air prélevé	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	97% sur le domaine de validation (génération atmosphère contrôlée, prélèvement pendant 2h à 20 L.h ⁻¹ , HR = 35 à 80%, mélange de gaz certifiés (triméthylamine : 3000 ppm, diméthylamine : 2000 ppm, et méthylamine : 5000 ppm).	
Taux de récupération	CF. essais de conservation	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Vérifié sur la gamme 0,67 à 17 mg.L ⁻¹ pour 40 L d'air prélevé, soit de 5,3 à 136 mg.m ⁻³	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Essais de conservation sur tubes prélevés en atmosphère contrôlée à 2 concentration (40 L prélevé à 2 mg.m ⁻³ , et 40 L prélevé à 7,5 mg.m ⁻³), stockage 2 semaines à température ambiante puis 2 semaines à 4 °C. Pas de perte significative.	
Conditions environnementales	NR	
Sélectivité	Conditions chromatographique	
Spéciation	Oui	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Incertitude élargie non mentionnée. Coefficient de variation : 2,5 % à 0,5 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 4 mg.m ⁻³ pour 5 L 1,5 % à 2,0 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 16 mg.m ⁻³ pour 5 L 1,4 % à 8,0 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 64 mg.m ⁻³ pour 5 L 1,3 % à 15,9 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 127 mg.m ⁻³ pour 5 L
	Limite de détection	0,05 mg.m ⁻³ pour 40 L d'air prélevé, soit 0,4 mg.m ⁻³ pour 5 L
	Limite de quantification	0,2 mg.m ⁻³ pour 40 L d'air prélevé, soit 1,6 mg.m ⁻³ pour 5 L
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 consultation
14/12/2015	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)