

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le butan-1-ol

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mai 2017

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le butan-1-ol

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mai 2017

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 5 mai 2017

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

Le trichloroéthylène (TCE) (N° CAS : 79-01-6)
Le di-n-butyl-phtalate (DnBP) (N° CAS : 84-74-2)
Le butylbenzyl-phtalate (BBzP) (N° CAS : 85-68-7)
Le 2-éthoxyéthanol (EGEE) (N°CAS 110-80-5)
L'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA) (N°CAS 111-15-9)
Le butan-1-ol (N° CAS : 71-36-3)

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.

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour une vingtaine de substances dont le trichloroéthylène (TCE) (saisine n° 2007-SA-0432), le di-n-butyl-phtalate (DnBP) (saisine n° 2012-SA-0223), le butylbenzyl-phtalate (BBzP) (saisine n° 2012-SA-0224). L'agence s'est autosaisie sur le 2-éthoxyéthanol et son acétate (EGEE et EGEEA) (saisine n° 2010-SA-316).

L'Anses a également été saisie le 3 février 2012 par la DGT afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le butan-1-ol (saisine n° 2012-SA-0083).

1. CONTEXTE ET OBJET DES SAISINES

- Le trichloroéthylène (TCE)

La France dispose d'une valeur moyenne d'exposition au TCE sur 8 heures indicative de 405 mg.m⁻³ (75 ppm) et d'une valeur limite d'exposition court terme indicative de 1080 mg.m⁻³ (200 ppm) (circulaire¹ de 1983).

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL²) a recommandé en avril 2009 une VLEP sur 8 heures de 10 ppm (54,7 mg.m⁻³), une valeur sur 15 minutes de 30 ppm (164,1 mg.m⁻³) et l'attribution de la mention « peau ».

- Le di-n-butyl-phtalate (DnBP) et le butylbenzyl-phtalate (BBzP)

La France dispose actuellement d'une valeur moyenne d'exposition pour le DnBP sur 8 heures indicative de 5 mg.m⁻³ (circulaire de 1987³). En revanche, la France ne dispose actuellement pas de valeurs limites d'exposition professionnelle VLEP (sur 8 heures ou 15 minutes) pour le BBzP.

Un rapport d'expertise du SCOEL, soumis à consultation de novembre 2013 à avril 2014, recommandait pour le DnBP une VLEP-8h de 0,05 ppm (0,58 mg.m⁻³) et n'attribuait pas de mention « peau ».

- Le 2-éthoxyéthanol (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA)

Lors de la consultation organisée par la Commission européenne en 2007 sur les rapports du SCOEL concernant l'EGEE et l'EGEEA, des experts du groupe de travail de l'agence en charge de la saisine «évaluation des expositions françaises aux éthers de glycol » avaient fait part de leur désaccord quant aux valeurs recommandées par le SCOEL. Pour cette raison et conformément à sa mission d'expertise sur les VLEP, l'Anses a décidé de procéder à une réévaluation des effets toxiques du 2-éthoxyéthanol et de son acétate afin que le ministère du travail puisse actualiser si nécessaire les valeurs limites indicatives européennes fixées par la directive 2009/161/UE. Dans l'attente des résultats des travaux d'expertise, les valeurs fixées dans la directive européenne ont été transposées dans le droit national notamment *via* le décret n°2012-746 du 9 mai 2012. Ainsi la France dispose actuellement d'une VLEP-8h contraignante pour l'EGEE de 8 mg.m⁻³ (2 ppm) et d'une VLEP-8h contraignante pour l'EGEEA de 11 mg.m⁻³ (2 ppm). Ces composés font tous deux l'objet d'une mention « peau ».

- Le butan-1-ol

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative pour le butan-1-ol de 150 mg.m⁻³ (soit 50 ppm) (circulaire⁴ de 1982).

¹ Circulaire du 1er 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

² Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

³ 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

⁴ Circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Les expertises ont été réalisées 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) ». L'Anses a confié les travaux d'expertise aux groupes de travail « effets sanitaires » (mandat 2010-2013), « métrologie » (mandat 2010-2013), à des rapporteurs et à des agents de l'Anses. Les travaux ont été présentés au CES-VLEP tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques :

- Concernant le **trichloroéthylène** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène (avril 2013) ». Le CES-VLEP (mandat 2010-2013) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 12 janvier 2012. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. Les 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 2010-2013) qui a adopté la version finalisée le 4 avril 2013.
- Concernant le **di-n-butyl-phtalate** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le di-n-butyl-phtalate (décembre 2015) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES-VLEP (mandat 2010 - 2013) le 10 octobre 2013. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 27/08/2014 au 28/10/2014. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le rapport ainsi que la note d'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2014-2017) lors de la séance du 14 décembre 2015.
- Concernant le **butylbenzyl-phtalate** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le butylbenzyl-phtalate (mars 2016) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2014 - 2017) le 13 mai 2014. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/03/2015 au 12/05/2015. Les 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 qui a adopté la version finalisée le 7 mars 2016.
- Concernant le **2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle** sur le rapport intitulé : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (avril 2013) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2010 - 2013) le 9 septembre 2011. Le rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES-VLEP (mandat 2010-2013) a finalement adopté la version finalisée le 4 avril 2013.

- Concernant le **butan-1-ol** sur le rapport intitulé : « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le butan-1-ol (octobre 2015) ». Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES-VLEP (mandat 2014-2017) le 4 juillet 2014. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 11/05/2015 au 13/07/2015. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe du rapport d'expertise collective. Le commentaire reçu a été examiné et discuté par le CES-VLEP qui a adopté la version finalisée le 12 octobre 2015.

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

Pour chaque substance objet du présent avis, les tableaux n°1 et 2 reprennent de façon synthétique les recommandations du CES VLEP en matière de VLEP, élaborées conformément à son guide méthodologique⁵, 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, etc.), 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 ;
- 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 ;

⁵ Pour plus de détails se reporter au document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Maisons-Alfort: Anses; 2014. 122 p.

- l'attribution éventuelle d'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).

Avis de l'Anses

Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083

Éléments de proposition pour fixer des VLEP

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

	Trichloroéthylène	DnBP	BBzP	EGEE / EGEEA	Butan-1-ol
VLEP-8h	VLEP-8h pragmatique ⁶ de 40 mg.m ⁻³ (soit 7 ppm)	2 mg.m ⁻³	13 mg.m ⁻³	1 ppm (soit 3,75 mg.m ⁻³ pour l'EGEE et 5,49 mg.m ⁻³ pour l'EGEEA)	Aucune ⁷
Etude-clé Effet critique	Maltoni et al. (1988) ⁸ , néphrotoxicité	Lehmann et al. (2004) ⁹ , diminution de la concentration de testostérone testiculaire chez le fœtus suite à une exposition <i>in utero</i>	NTP (1997) ¹⁰ , altération des organes reproducteurs et de la fertilité	Barbee et al. 1984 ¹¹ , hématotoxicité	-
Point de départ	NOAEC _{ADJ} de 87,5 ppm (après ajustement temporel du NOAEC de 100 ppm retenu à partir de l'étude animale par inhalation) ;	NOAEL _{HEC inhalé} de 17,6 mg.m ⁻³ (calculé après ajustement allométrique et extrapolation voie à voie à partir du NOAEL de 10 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ identifié pour une administration par voie orale chez le rat dans l'étude)	NOAEL _{HEC inhalé} de 352,6 mg.m ⁻³ (calculé après ajustement allométrique et extrapolation voie à voie à partir du NOAEL identifié de 200 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour une administration par voie orale chez le rat dans l'étude)	NOAEL de 100 ppm (étude subchronique chez des lapins par inhalation)	-
Facteurs d'ajustement	FA = FA _A * FA _H = 2.5 * 5 (variabilités inter et intra- espèces)	FA = FA _A * FA _H = 3 * 3 (variabilités inter et intra- espèces)	FA = FA _A * FA _H * FA _S = 3 * 3 * 3 (variabilités inter et intra- espèces, transposition)	FA = FA _A * FA _H * FA _S = 3*10*3 (variabilités inter et intra- espèces, transposition)	-

⁶ La VLEP-8h pragmatique recommandée n'a pas pour objectif de protéger des effets cancérigènes du TCE qui est considéré dans l'expertise comme un cancérigène sans seuil d'effet mais constitue un outil pour limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail.

⁷ Pas de recommandation de VLEP-8h en l'absence d'effet systémique spécifique constaté à moyen ou long terme à partir des données disponibles

⁸ Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, et al. (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and B3C6F1 mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534: 316–342.

⁹ Lehmann KP, Phillips S, Sar M, Foster PM, Gaido KW (2004). Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci.*;81(1):60-8. Epub 2004 May 12.

¹⁰ NTP. 1997. Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies). Report No. 458, NIH publication No. 97-3374. (National Toxicology Program, USA) 195p.

¹¹ Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC (1984): Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environmental Health Perspectives* 57: 157-163.

Avis de l'Anses

Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083

	Trichloroéthylène	DnBP	BBzP	EGEE / EGEEA	Butan-1-ol
			subchronique à chronique)	subchronique à chronique)	

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

	Trichloroéthylène	DnBP	BBzP	EGEE / EGEEA	Butan-1-ol
VLCT-15 min	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h ¹² soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m ⁻³ (environ 35 ppm)	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 10 mg.m ⁻³	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 65 mg.m ⁻³	Recommandation de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une valeur pragmatique de 5 ppm (18,75 mg.m ⁻³ pour l'EGEE et 27,45 m.m ⁻³ pour l'EGEEA)	100 mg.m ⁻³
Etude-clé / Effet critique	-	-	-	-	Sterner et al. (1949) ¹³ , irritation oculaire
Point de départ	-	-	-	-	LOAEL de 100 ppm (soit 303 mg.m ⁻³)
Facteurs d'ajustement	-	-	-	-	FA _L = 3 (passage d'un LOAEL à un NOAEL)
Mention « peau »	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Mention « ototoxique »	Non ¹⁴	-*	-*	-*	Non

¹² Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1).

¹³ Sterner, J. H., Crouch, H. C., Brockmyre, H. F., Cusack, M. (1949). A ten year study of butyl alcohol exposure. Am Ind Hyg Assoc 10, 53-59.

¹⁴ Pour plus de détails, se reporter au « rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » relatif à l'application aux substances déjà expertisées par le CES VLEP du document méthodologique pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques de juillet 2013

Avis de l'Anses

Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083

-* le DnBP, le BBzP, l'EGEE et l'EGEEA n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique par le CES-VLEP quant à la nécessité d'attribuer une mention « ototoxique » ; cependant dans la mesure où les données de la littérature ne mettent pas en évidence d'ototoxicité pour ces substances, l'attribution de la mention « ototoxique » ne s'avère a priori pas pertinente.

Le tableau n°3 présente de façon synthétique les méthodes recommandées pour la mesure des expositions dans l'air des lieux de travail.

En effet, le CES-VLEP 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 482¹⁵ 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.

Il est à noter que l'évaluation des méthodes de mesure pour le trichloroéthylène, le 2-éthoxyéthanol et son acétate a été effectuée selon le document de référence du CES-VLEP en vigueur en 2010-2013. Les méthodes étaient classées, en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482, selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour les méthodes validées : la majorité des critères de validation était satisfaite (étendue de mesure, incertitudes, sensibilité, conservation des prélèvements...)
- la catégorie 2 pour les méthodes indicatives : des critères majeurs de validation n'étaient pas précisés dans les protocoles ou pas suffisamment explicités.

Ces trois tableaux s'appuient sur les rapports d'expertise collective spécifiques à chaque substance (répertoriés en section 2 de l'avis) qui détaillent le profil toxicologique de la substance, les méthodes de construction des valeurs recommandées, l'évaluation de la pertinence des mentions « peau » et « ototoxique » ainsi que l'évaluation des méthodes de mesure recommandées.

¹⁵ NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure

Tableau n°3 : Tableau de synthèse des méthodes de mesure recommandées dans l'air des lieux de travail

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie		
			pour contrôle technique réglementaire de la		pour le suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min ¹⁶	
Trichloroéthylène	Méthode 1 : Prélèvement actif sur tube de charbon actif – désorption CS ₂ – analyse par GC/FID	INRS MétroPol 029 : 2009 -NIOSH 1022: 1994 - OSHA 1001: 1999 -MTA/MA-013/R87 : 1987 - MTA/MA-045/A00 : 2000 -BGI 505-65 : 2005 -BGIA 6600 : 2000 MDHS 96 ⁽¹⁷⁾ :2000 -AFNOR NF ISO 16200 -1 : 2001 ⁽¹⁷⁾ -AFNOR NF X 43-267 : 2004 ⁽¹⁷⁾	1		
DnBP	Méthode 2 : prélèvement actif sur tube OVS – désorption toluène – analyse par GC/FID	OSHA 104 : 1994	1 B <u>Si présence uniquement phase gazeuse</u>		
	Méthode 5 : prélèvement actif sur une membrane en acétate de cellulose suivie d'un tube de gel de silice – désorption méthanol – analyse par HPLC/UV	IFA 8387 : 2009 - DFG méthode 2 : 2006	2	1 B	
	<u>Si présence d'une phase mixte (aérosol + gaz) ou aérosol</u>				
	Méthode 3 : Prélèvement sur membrane en ester de cellulose - Désorption dans CS ₂ - Analyse par GC/FID	NIOSH NMAM 5020	3 (méthode non recommandée)	1B	
<u>Si présence phase aérosol uniquement</u>					

¹⁶ 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.

¹⁷ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils, et définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Les protocoles MDHS 96, NF ISO 16200-1 et AFNOR NF X 43-267 renvoient au protocole NIOSH 1022 pour le prélèvement et l'analyse du trichloroéthylène.

Avis de l'Anses
Saisines n° 2007-SA-0432, 2012-SA-223, 2012-SA-0224, 2010-SA-0316, 2012-SA-0083

Substance concernée	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie		
			pour contrôle technique réglementaire de la		pour le suivi des expositions court terme
			VLEP-8h	VLCT-15min ¹⁶	
BBzP	Aucune méthode de mesure n'est recommandée : les deux méthodes de mesures recensées ont été classées en catégorie 3				
EGEE / EGEEA	Méthode 1 : Prélèvement actif sur tube de charbon actif- désorption solvant – analyse par GC/FID	OSHA 79 : 1990 - OSHA 53 : 1985 - NIOSH 1403, issue 3 : 2003 - INRS MetroPol 022/V01 : 2009 - INSHT MTA/MA-017/A89 : 1989 <i>MDHS 96 : 2000¹⁸ - Afnor NF X 43-267 : 2004¹⁸ - Afnor NF ISO 16200-1 : 2001⁽¹⁸⁾</i>	1		
Butan-1-ol	Méthode 3 : Prélèvement actif sur tube charbon actif - Désorption isopropanol/CS ₂ - Analyse GC/FID	NIOSH 1401 (1984, rév. 1994), NIOSH 1405 (2003), IRSST90-1 (1988), OSHA 7 (2000), MDHS 96 (2000), ISO 16200-1 (2001)	-	1 B	
	Méthode 4 : Prélèvement actif sur tube charbon actif - Désorption isobutanol/CS ₂ - Analyse GC/FID	MTA/MA-016/A89 (1989)	-	1 B	
	Méthode 5 : Prélèvement actif sur tube charbon actif - Désorption dichlorométhane/CS ₂ - Analyse GC/FID	MétoPol 077/V01.02 (2013)	-	1 B	

¹⁸ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Le protocole MDHS 96, la norme Afnor NF X 43-267 et la norme NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1403 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) recommande pour :

- **le trichloroéthylène (TCE)**

- la fixation d'une VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m^{-3} (soit 7 ppm) ; La VLEP-8h pragmatique recommandée n'a pas pour objectif de protéger des effets cancérogènes du TCE mais constitue un outil pour limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail.
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m^{-3} (environ 35 ppm) ;
- d'attribuer la mention « peau » ;
- la méthode de mesure, classée en catégorie 1 pour les VLEP recommandées, consistant à effectuer un prélèvement par pompage sur tube de charbon actif, une désorption par le disulfure de carbone puis une analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC/FID) ;

- **le di-n-butyl-phtalate (DnBP)**

- la fixation d'une VLEP-8h de 2 mg.m^{-3} ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 10 mg.m^{-3} ;
- trois méthodes de mesure selon la forme physique sous laquelle se trouve le DnBP et selon le type de VLEP à contrôler :
 - lorsque le DnBP est présent sous la seule forme gazeuse : la méthode consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube OVS, suivi d'une désorption dans le toluène puis d'une analyse par GC/FID. Cette méthode est partiellement validée et classée en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLEP-8h et de la VLCT-15min pragmatique.
 - lorsque le DnBP est présent sous forme d'une phase mixte ou d'un aérosol seul : la méthode consistant à effectuer un prélèvement actif sur une membrane en acétate de cellulose suivie d'un tube de gel de silice, suivi d'une désorption dans le méthanol puis d'une analyse par HPLC/UV. Cette méthode est indicative et classée en catégorie 2 pour la VLEP-8h et partiellement validée et classée en catégorie 1B pour la VLCT-15min pragmatique.
 - lorsque le DnBP est présent sous forme d'un aérosol seul : la méthode consistant à effectuer un prélèvement sur membrane en ester de cellulose, suivi d'une désorption dans le disulfure de carbone puis une analyse par GC/FID. Cette méthode est partiellement validée et classée en catégorie 1B uniquement pour le suivi des expositions court terme. Elle n'est pas recommandée pour le suivi de la VLEP-8h ni de la VLCT-15min pragmatique.

- **le butylbenzyl-phthalate (BBzP)**

- la fixation d'une VLEP-8h de 13 mg.m⁻³ ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 65 mg.m⁻³ ;
- d'attribuer la mention « peau » ;
- aucune méthode de mesure ;

- **le 2-éthoxyéthyle (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA)**

- la fixation d'une VLEP-8h de 1 ppm (soit 3,75 mg.m⁻³ pour l'EGEE et 5,49 mg.m⁻³ pour l'EGEEA) ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 5 ppm (18,75 mg.m⁻³ pour l'EGEE et 27,45 mg.m⁻³ pour l'EGEEA) ;
- d'attribuer d'une mention « peau » ;
- la méthode de mesure consistant à effectuer un prélèvement par pompage sur tube de charbon actif, suivi d'une désorption solvant puis d'une analyse par GC/FID. Cette méthode est classée en catégorie 1 pour les VLEP recommandées ;

- **le butan-1-ol**

- la fixation d'une VLCT-15min de 100 mg.m⁻³ ;
- trois méthodes de mesure classées en catégorie 1B pour la VLCT-15 min recommandée (à la fois pour le suivi technique réglementaire et le suivi des expositions) consistant à effectuer un prélèvement actif sur tube charbon actif, suivi d'une désorption soit isopropanol/disulfure de carbone soit isobutanol/disulfure de carbone soit encore dichlorométhane/disulfure de carbone, puis d'une analyse GC/FID.

Par ailleurs, l'Anses tient à rappeler que :

- la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction par des substances ou des procédés moins nocifs est une démarche prioritaire pour la prévention du risque chimique sur les lieux de travail en France; cette démarche prioritaire de substitution doit donc être appliquée au trichloroéthylène¹⁹, au di-n-butyl-phthalate, au butylbenzyl-phthalate, au 2-éthoxyéthanol et à l'acétate de 2-éthoxyéthyle^{20,21};

¹⁹ Le trichloroéthylène est classé cancérigène de catégorie 1B (Carc.1B ; H350 – peut provoquer le cancer) selon le règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges et cancérigène de catégorie 1 (cancérigène pour l'Homme) par le Centre International de Recherche sur le Cancer.

²⁰ Ces 4 substances sont classées toxiques pour la reproduction de catégorie 1B (Repr. 1B ; H360 – peut nuire à la fertilité ou au fœtus) selon le règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Le DnBP et le BBzP sont également classés en tant que potentiel perturbateurs endocriniens de catégorie 1 (cf rapport du BKH de 2002, http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm et du DHI de 2007, http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf).

²¹ Il est à noter la présence sur le site « substitution-cmr » de l'Anses d'exemples de substitution pour les substances concernées par cet avis ; l'Anses rappelle qu'elle ne réalise aucune évaluation des risques des substituts identifiés sur le site. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

- lorsque la substitution est impossible, l'exposition doit être réduite à un niveau aussi bas que techniquement possible ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas être affectées ou maintenues à un poste de travail exposant à des agents toxiques pour la reproduction ;
- Les travailleurs doivent être formés à la sécurité et informés des risques pour la santé et la sécurité des agents chimiques dangereux se trouvant sur leur lieu de travail et plus spécifiquement des effets des substances toxiques pour la reproduction notamment afin de sensibiliser les femmes quant à la nécessité de déclarer le plus précocement possible leur état de grossesse.

Enfin l'Anses recommande de poursuivre ces travaux d'expertise par le développement de valeurs biologiques pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique des expositions en milieu professionnel pour le trichloroéthylène, le di-n-butyl-phtalate, le butylbenzyl-phtalate, le 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle. Ces valeurs viendraient ainsi compléter le dispositif réglementaire français de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, trichloroéthylène, 2-éthoxyéthanol, acétate de 2-éthoxyéthyle, di-n-butyl-phtalate, butylbenzyl-phtalate, butan-1-ol.

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemicals, expertise, health effects, metrology, measurement methods, workplace, trichloroethylene, 2-ethoxyethanol, 2-ethoxyethyl acetate, di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate, butan-1-ol.

ANNEXE

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

• **pour le trichloroéthylène (TCE)**

Usages et expositions professionnelles

Le TCE est employé essentiellement comme solvant (dégraissage des pièces métalliques, formulation d'adhésifs, de peintures, de vernis, d'encres, de colles...) et comme intermédiaire réactionnel²². Les autres usages renseignés concernent l'utilisation comme solvant pour le nettoyage à sec des textiles, la tannerie et l'industrie pharmaceutique. En 2003, 67% du TCE étaient utilisés comme produit intermédiaire.

Le TCE est produit ou importé en Europe entre 10 000 et 100 000 tonnes par an, essentiellement pour un usage intermédiaire de synthèse (d'après les informations disséminées sur le site de l'ECHA²³). D'après le site Internet du Ministère de l'économie des finances et de l'industrie, de 2004 à 2006, au niveau mondial, les exportations françaises de trichloroéthylène sont passées de 10 724 tonnes à 2 512 tonnes alors que les importations se sont stabilisées autour de 7 000 tonnes²³.

En France, selon les résultats de l'enquête Surveillance Médicale des Expositions aux Risques Professionnels (Sumer) de 2010, il semble que le nombre de salariés exposés au TCE ait été divisé par 3 entre 2003 et 2010, passant de 153 600 à 59 100, grâce à l'utilisation de produits de substitution tels que les produits lessiviels comme dégraissants²⁴.

Le TCE est inscrit à l'annexe XIV du règlement REACH n° 1907/2006/CE (entrée n°15), ce qui signifie que toute utilisation sur le marché européen est sujette à une demande préalable d'autorisation auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

Dix-neuf demandes d'autorisation ont été déposées. A défaut d'autorisation accordée, toute utilisation de la substance est interdite depuis le 21 avril 2016 sauf exemptions définies par le règlement REACH²⁵ (tel que l'usage comme intermédiaire de synthèse isolé). L'usage du TCE en tant que solvant est ainsi strictement encadré par la procédure d'autorisation depuis avril 2016.

Les détenteurs d'une autorisation doivent satisfaire aux exigences de la décision et indiquer le numéro d'autorisation sur l'étiquette avant de mettre la substance (ou le mélange contenant la substance) sur le marché. Les utilisateurs en aval d'une substance autorisée doivent également se conformer à la décision et notifier à l'ECHA l'utilisation de la substance dans un délai de trois mois suivant la première livraison de la substance.

²² INERIS, 2007. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : TRICHLOROETHYLENE, 33p. (<http://rsde.ineris.fr/>).

²³ <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.001.062>, consulté le 30 mars 2017

²⁴ Léonard M. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Références en Santé au Travail n° 135. Septembre 2013.

²⁵ Voir articles 2 et 56 du règlement REACH

- **pour le di-n-butyl-phtalate (DnBP) et pour le benzylbutyl-phtalate (BBzP)**

Usages et expositions professionnelles du di-n-butyl-phtalate (DnBP)

La production et/ou importation du DnBP est comprise entre 1 000 et 10 000 tonnes par an dans l'Union européenne et sert notamment à la fabrication de produits chimiques de laboratoire, d'explosifs, de polymères pour la fabrication de matériaux plastiques, de produits de nettoyage lors de la fabrication de produits métalliques et en caoutchouc ainsi qu'en tant qu'intermédiaire de synthèse²⁶.

Les données récentes montrent toutefois que la production de DnBP en Europe est en constante diminution depuis 1994. En 2008, la production de DnBP ne représentait que 1% de la production totale de phtalates en Europe de l'Ouest, qui s'élève à un million de tonnes par an d'après le site de l'ECPI (European Council for Plasticisers and Intermediates) (European Council for Plasticisers and Intermediates 2013). Au total, 42 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le DnBP en France. L'utilisation la plus importante du DnBP est en tant que plastifiant dans les résines et les polymères tels que l'acétate de polyvinyle (PVA)²⁷. Le DnBP est également utilisé comme plastifiant dans les encres d'impression pour l'industrie du papier, les adhésifs, comme plastifiant et/ou solvant dans les mastics, les enduits, les peintures à la nitrocellulose (notamment dans l'automobile et pour les meubles), les revêtements et les fibres de verre²⁸.

Il n'existe pas de données précises en France concernant le nombre de travailleurs exposés au DnBP. L'enquête Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) de 2010, rapporte un nombre de salariés exposés aux phtalates en général. Selon les résultats de cette enquête, 58 100 salariés déclarent être exposés aux phtalates soit 0,3% de l'effectif total ayant répondu au questionnaire dont 16 900 salariés déclarant être exposés plus de 20 heures par semaine²⁹.

Usages et expositions professionnelles du benzylbutyl-phtalate (BBzP)

La production et/ou importation du BBzP est comprise entre 1 000 et 10 000 tonnes par an en Europe et sert notamment à la production d'adhésifs, de produits d'étanchéité et de revêtements³⁰.

Le BBzP est principalement utilisé comme agent de plastification dans la fabrication de colles, vernis, peintures, mastics, encres. En Europe, 90% de l'utilisation concerne la production de PVC et certains polymères (revêtements de sol, emballages alimentaires, peintures plastiques...)³¹.

²⁶ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://www.echa.europa.eu/web/guest/brief-profile/-/briefprofile/100.001.416>, consulté le 30 mars 2017

²⁷ ANSES. "Connaissances Relatives à la Réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Phtalates (Tome 1)," Mars 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf>

²⁸ Commission européenne (CE) Joint Research Centre - Institute for Health and Consumers Protection European Chemicals Bureau (ECB). (2003) European Union Risk Assessment Report: Dibutyl phtalate. Volume 29. (Luxembourg : Office for official publications of the European Communities L - 2985). <https://echa.europa.eu/documents/10162/04f79b21-0b6d-4e67-91b9-0a70d4ea7500>

²⁹ DARES. (2015). Les exposition aux risques professionnels – Les produits chimiques. Enquête SUMER 2010 Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Stat_no_13_-_Les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf

³⁰ Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement, <https://www.echa.europa.eu/fr/web/guest/brief-profile/-/briefprofile/100.001.475>, consulté le 19/12/2016

³¹ European Commission (EC) 2007. European Union Risk assessment report. Benzyl Butyl Phtalate, volume 76. (European Commission, Luxembourg). 274 p. <https://echa.europa.eu/documents/10162/bad5c928-93a5-4592-a4f6-e02c5e89c299>

Les données récentes montrent toutefois que la production de BBzP en Europe est en constante diminution au cours des dernières années. Au total, 39 secteurs d'activités ont été recensés comme étant potentiellement concernés par le DnBP en France³².

Il n'existe pas de données précises en France concernant le nombre de travailleurs exposés au BBzP. L'enquête Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) de 2010, rapporte un nombre de salariés exposés aux phtalates en général. Selon les résultats de cette enquête, 58 100 salariés déclarent être exposés aux phtalates soit 0,3% de l'effectif total ayant répondu au questionnaire dont 16 900 salariés déclarant être exposés plus de 20 heures par semaine³³.

Le DnBP et le BBzP sont inscrits à l'annexe XIV du règlement REACH n° 1907/2006/CE et sont donc concernés par la procédure d'autorisation.

Plusieurs demandes d'autorisation ont été déposées par l'industrie pour le DnBP, afin de permettre une utilisation notamment dans la production d'anhydride maléique, dans la fabrication d'agents de propulsion, dans l'électronique (fabrication de condensateurs et de capteurs) et dans la fabrication de peintures à usage militaire. Tout autre usage n'ayant pas fait l'objet d'une demande d'autorisation est interdit en Europe depuis le 21 février 2015 sauf exemptions définies par le règlement REACH. Aucune demande d'autorisation n'a été déposée par l'industrie pour le BBzP, signifiant que tout usage du BBzP est interdit en Europe depuis le 21 février 2015 sauf exemptions définies par le règlement REACH.

La procédure d'autorisation ne couvre pas les articles importés en Europe : plusieurs articles ont été notifiés à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) comme contenant ces substances.

Ces 2 substances sont également concernées par l'entrée 51 de l'annexe XVII du règlement REACH, visant à restreindre leurs utilisations dans les jouets et articles de puériculture à plus de 0,1 % en masse des matières plastiques composant ces articles. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et les autorités danoises ont également proposé une restriction plus large aux articles exposant la population générale à quatre phtalates incluant le DnBP et le BBzP³⁴.

- **pour le 2-éthoxyéthanol (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA) :**

Usages et expositions professionnelles

L'EGEE est produit ou importé en Europe entre 100 et 1 000 tonnes par an, essentiellement comme produit chimique de laboratoire ou intermédiaire de synthèse³⁵. A ce jour, l'EGEEA est pré-enregistré mais pas enregistré dans le cadre du règlement REACH n°1907/2006/CE.

L'inventaire des agents chimiques cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques de 2005 de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) indique une consommation estimée très faible voire nulle pour l'EGEE suite à la mise en œuvre en France d'une politique de substitution très active des éthers de glycol reprotoxiques³⁶.

³² ANSES. "Connaissances Relatives à la Réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des phtalates (Tome 1)," Mars 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf>.

³³ DARES. (2015). Les expositions aux risques professionnels – Les produits chimiques. Enquête SUMER 2010 Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. http://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_Stat_no_13_-_Les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf

³⁴ La procédure d'instruction par les comités d'évaluation de l'ECHA est en cours.

³⁵ <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.003.459> , Consulté le 30 mars 2017.

³⁶ INRS – Hygiène et sécurité au travail – cahier de notes documentaires – 4^{ème} trimestre 2006-205-p83-96.

Compte tenu de leur classification comme toxique pour la reproduction en catégorie 1B (classification R1B selon la réglementation européenne³⁷), l'EGEE et l'EGEEA ont été identifiées comme substances très préoccupantes et sont inscrites à la liste candidate dans le cadre du règlement REACH.

- **pour le butan-1-ol**

Le butan-1-ol fait l'objet d'une classification harmonisée et est notamment classé comme irritant de catégorie 2 et provoquant des lésions oculaires graves selon la réglementation de l'Union européenne³⁷.

Usages et expositions professionnelles

Le butan-1-ol est produit ou importé en Europe entre 100 000 et 1 000 000 tonnes par an. Cette substance est utilisée pour la fabrication de lubrifiants et graisses, produits de revêtement, produits de nettoyage et de lavage, produits anti-gel, adhésifs et mastics, vernis, cires et peintures au doigt³⁸.

Selon le panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004 de l'INRS³⁹, parmi les nombreux alcools utilisés (représentant en 2004 une consommation globale de 126 600 tonnes), le butan-1-ol représente 19% de la consommation des alcools après l'éthanol (qui représente 50% de la consommation des alcools). Dans le secteur de la formulation de préparations solvantées, le butan-1-ol est ainsi utilisé en 2004 en France pour 61% dans les produits cosmétiques (dont les parfums), 32 % dans les peintures, vernis et encres et 7% dans les produits agrochimiques.

³⁷ règlement (CE) N°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

³⁸ <https://echa.europa.eu/fr/brief-profile/-/briefprofile/100.000.683> Consulté le 30 mars 2017

³⁹ INRS – Hygiène et sécurité au travail – cahier de notes documentaires – 2^{ème} trimestre 2005-199-p65-97.

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 le butan-1-ol (CAS n°71-36-3)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2012-SA-0083**

RAPPORT d'expertise collective

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

Octobre 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, butan-1-ol¹, butanol.

OEL, limit values, setting, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, butan-1-ol², butanol

¹ Nom IUPAC

² IUPAC name

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 (Institut National de Recherche et de Sécurité INRS). Compétences : toxicologie.

Membres

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

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

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

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

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

Mme Caroline MAISONNEUVE – Toxicologue – DGA. Compétences : toxicologie, évaluation des risques, élaboration de valeurs de références ; a démissionné le 12/02/2013

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.

COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (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.

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (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 à l'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 ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

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 BRUNETMme Marie-Laure COINTOT³

Mme Mounia EI YAMANI⁴

Mme Fatoumata SISSOKO

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME⁵

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Amandine PAILLAT

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

³ Départ de l'Anses en janvier 2015

⁴ Départ de l'Anses en février 2013

⁵ Départ de l'Anses en septembre 2014

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	1-3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	1-10
Sigles et abréviations	1-26
Préambule	1-27
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé	29
1 Informations générales.....	30
1.1 Identification de la substance	30
1.2 Propriétés physico-chimiques	30
1.3 Utilisations professionnelles.....	30
2 Résumé de la synthèse du SCOEL.....	32
3 Cinétique et métabolisme	33
3.1 Absorption.....	33
3.1.1 Cutanée.....	33
3.1.2 Pulmonaire.....	34
3.1.3 Digestive	35
3.2 Distribution.....	35
3.3 Métabolisation	36
3.4 Excrétion.....	37
4 Toxicité générale.....	39
4.1 Toxicité chez l'Homme.....	39
4.1.1 Toxicité aiguë	39
4.1.2 Toxicité chronique	42
4.1.3 Cancérogénicité	42
4.1.4 Reprotoxicité	42
4.2 Toxicité chez l'animal	43
4.2.1 Toxicité aiguë	43
4.2.2 Toxicité à doses répétées	44
4.2.3 Génotoxicité	44
4.2.4 Cancérogénicité	45
4.2.5 Reprotoxicité	45
4.2.6 Données complémentaires sur la toxicité de l'acétate de butyle.....	46
5 Construction des VLEP et recommandations.....	47

5.1	Construction d'une VLCT-15min.....	47
5.2	Mention « peau »	48
5.3	Mention « ototoxique »	48
6	Conclusions	49
7	Bibliographie	50
	Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	53
1	Présentation et discussion des méthodes de mesure du butan-1-ol dans l'air des lieux de travail	54
1.1	Recensement et classement des méthodes de mesure	54
1.2	Discussion des méthodes de mesure.....	56
1.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A et 1B	56
1.2.2	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2	59
1.2.3	Explication de la classification des méthodes en catégorie 3.....	62
2	Conclusions et recommandations	64
3	Bibliographie	66
	Annexe 1 : partie A - Description des études de toxicité sur l'acétate de n butyle pertinentes pour l'évaluation des effets sur la santé du butan-1-ol	69
	Annexe 2 : partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure du butan-1-ol dans l'air des lieux de travail	72
	Annexe 3 – Consultation publique	83
	Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport	84

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 le butan-1-ol (CAS n°71-36-3)

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 3 février 2012 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le butan-1-ol.

La France dispose actuellement d'une valeur limite court terme pour le butan-1-ol de 150 mg.m⁻³ (soit 50 ppm) fixée dans une circulaire⁶ mais ne dispose pas de valeur moyenne d'exposition sur 8 heures (VME).

La direction générale du travail a demandé à l'Anses de ré-évaluer cette substance et de proposer le cas échéant, des valeurs limites en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires pour le butan-1-ol.

Contexte scientifique

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

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

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.

⁶ Circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail (non parue au J.O.).

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

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

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

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

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

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). 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, 2014).

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 du butan-1-ol a été élaboré par le GT « effets sanitaires » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2013. La recherche bibliographique a été effectuée à partir du document de synthèse rédigé par l'ACGIH⁷ (2002) et des articles recensés dans les bases de données Medline, Toxline et HSDB (ToxNet).

⁷ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

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 du butan-1-ol 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 2014).

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

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 adoptés par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 04/07/2014.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 11/05/2015 au 13/07/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés par le CES VLEP qui a adopté cette version le 12 octobre 2015.

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

Toxicocinétique

Les études expérimentales menées chez l'humain et l'animal montrent que le butan-1-ol est rapidement absorbé quelle que soit la voie d'absorption considérée (cutanée, pulmonaire et digestive).

L'absorption percutanée du butan-1-ol a été évaluée dans plusieurs tests *in vitro*. D'après les données disponibles, le flux d'absorption cutanée du butan-1-ol pur est probablement compris entre 0,5 et 2,5 mg.cm⁻².h⁻¹. Bowman et Maibach (1996) ont rapporté un flux d'absorption pour le butan-1-ol pur à travers la peau de cuisse humaine dermatomée de 2,3 mg.cm⁻².h⁻¹.

Par inhalation, une étude sur volontaire d'Astrand et al. (1976)⁸ montre une rétention pulmonaire de 47% au repos et de 37 à 41% lors d'une activité physique après une exposition de 2 heures au butan-1-ol. Une concentration sanguine artérielle faible était mesurée 30 minutes après le début de l'exposition. Dans une étude chez le chien, un taux de rétention pulmonaire de 55% a été déterminé et le butan-1-ol n'était plus détectable dans l'air expiré une heure après l'arrêt de l'exposition (Di Vincenzo et Hamilton 1979).

Une fois absorbé, le butan-1-ol est largement distribué dans l'organisme.

Le produit inchangé est principalement métabolisé dans le foie par l'alcool déshydrogénase, puis par l'aldéhyde déshydrogénase, conduisant à la formation de 1-butanal puis d'acide butyrique, le métabolite final étant le dioxyde de carbone (CO₂). Par ailleurs, le butan-1-ol peut également être minoritairement transformé en dérivés glucuro et sulfoconjugués. Il est à noter que l'acétate de n-butyle est rapidement hydrolysé en butan-1-ol par les estérases présentes dans les fosses nasales, le sang et le foie.

Après métabolisation, le butan-1-ol est principalement excrété dans l'air exhalé sous forme de CO₂. Il est faiblement éliminé dans les urines sous forme inchangé ou de glucuro/sulfo conjugués.

Toxicité chez l'Homme

Toxicité aiguë

Par inhalation, les principaux effets observés chez l'Homme sont liés aux propriétés irritantes du butan-1-ol sur la peau et les muqueuses (oculaire et respiratoire). Des symptômes généraux sont également décrits tels que céphalées, vertige et somnolence.

Plusieurs études réalisées en milieu professionnel ont mis en évidence une irritation oculaire chez les travailleurs exposés au butan-1-ol. Des plaintes d'irritation oculaire étaient rapportées par les travailleurs d'usines produisant des vêtements de pluie lorsque les concentrations en butan-1-ol variaient de 60 à 115 ppm (Tabershaw et al. 1944 cité par ACGIH 2002). Dans une autre étude où l'irritation oculaire était objectivée par un examen ophtalmologique, les effets observés chez des travailleurs exposés à des concentrations comprises entre 15 et 100 ppm comprenaient : épiphora, brûlures et démangeaisons oculaires, gonflement des paupières et inflammation réversible de la cornée (Cogan et Grant 1945 cité par ACGIH 2002). Toutefois l'imputabilité des effets observés à l'exposition à d'autres composés ne pouvait pas être écartée.

L'évaluation du potentiel d'irritation oculaire du butan-1-ol a également été menée dans l'étude de Sterner et al. (1949). Les sujets inclus dans cette étude fixaient la baryte sur du papier photographique et utilisaient le butan-1-ol comme solvant depuis 10 ans. Le protocole de l'étude comportait le recueil de données cliniques (examens médicaux, radiographie des poumons, examens de laboratoire), des mesures de concentrations en butan-1-ol dans la zone de respiration des travailleurs et l'historique de l'exposition des travailleurs. Les principaux effets observés chez les travailleurs exposés à des concentrations de 200 ppm en moyenne étaient : vision brouillée, larmes, photophobie, brûlure, œdème de la cornée modéré et conjonctivite œdémateuse. En revanche, lorsque les concentrations d'exposition au butan-1-ol furent réduites à 100 ppm, très peu de plaintes d'irritations étaient rapportées. Ces plaintes de courtes durées étaient associées à de courtes expositions qui dépassaient fréquemment 100 ppm. Par ailleurs, l'examen ophtalmique de ces cas n'a montré que de légers œdèmes de la cornée et de la conjonctivite. Il n'y a eu aucune modification ni des paramètres biochimiques cliniques ni des radiographies pulmonaires qui pouvaient être associées à une exposition au butan-1-ol.

Trois cas de vertiges graves et deux cas présentant des signes transitoires de vertiges de type vestibulaires avec nausées, vomissements et maux de têtes ont été observés parmi 7 travailleurs exposés par inhalation à des concentrations inconnues de butan-1-ol mais vraisemblablement

⁸ Deux groupes constitués de 6 volontaires sains (âgés de 21 à 34 ans) ont été exposés par inhalation à 300 ou 600 mg.m⁻³ de butan-1-ol pendant 2 heures

élevées pendant 18 à 24 mois (Seitz et al. 1972). Toutefois les travailleurs étaient exposés à au moins un autre solvant, incluant l'isobutanol, dans un laboratoire photographique non ventilé.

Plusieurs études sur volontaires ont également été identifiées dans la littérature.

Nelson et al. (1943) ont conduit une étude sur des volontaires exposés par inhalation pendant 3 à 5 minutes au butan-1-ol, la concentration de 50 ppm était jugée intolérable par les sujets en raison d'irritations prononcées des yeux, du nez, de la gorge et des maux de tête. De faibles irritations des voies respiratoires étaient ressenties chez les sujets exposés à 25 ppm. Ces derniers estimaient qu'ils étaient capables de travailler pendant 8 heures à des concentrations inférieures à 25 ppm.

Une hyperémie conjonctivale a été observée chez des sujets exposés à 990 ppm de butan-1-ol dans une étude évaluant l'irritation oculaire de cette substance chez des volontaires naïfs non-fumeurs (Hempel-Jorgensen et al. 1998).

Wysocki et Dalton (1996 cité par ACGIH 2002) ont déterminé chez des travailleurs exposés à l'acétone et des sujets naïfs, un seuil de perception olfactive médian pour le butan-1-ol de 0,17 ppm et un seuil d'irritation nasale médian de 2042 ppm. Le seuil d'irritation nasale le plus faible était de 289 ppm parmi l'ensemble des sujets testés. La méthode de latéralisation nasale a été utilisée pour discriminer de manière objective le seuil de perception olfactive du seuil d'irritation sensorielle (ce dernier correspond à la concentration nécessaire à la stimulation du nerf trijumeau).

Par ailleurs, chez des normosmiques, le seuil olfactif et le seuil de l'irritation intra nasale déterminés pour le butan-1-ol étaient respectivement de 28,8 ppm et 4163 ppm (Cometto-Muñiz et Cain 1998). Cette étude suggère la possibilité d'utiliser le seuil olfactif dans certains cas pour déterminer le seuil d'irritation.

Ainsi, plusieurs études par inhalation chez l'Homme (travailleurs ou volontaires) ont été recensées dans la littérature. Toutefois pour la plupart, aucune relation dose-réponse n'a pu être identifiée en raison des limites essentiellement liées à une coexposition à plusieurs solvants et à une insuffisance de la description des études.

Des érythèmes ont été rapportés chez des volontaires ayant reçu des applications cutanées de butan-1-ol (3% en solution et maintenue en place avec un tampon occlusif) (ACGIH 2002). En outre, des dermatites ont été associées à des expositions au butan-1-ol en milieu industriel.

Un cas clinique correspondant à l'ingestion délibérée de butan-1-ol (dose inconnue) par un homme a été décrit par Bunc et al. (2006). Les rapports établis mentionnent des symptômes généraux (céphalées, douleurs abdominales, vomissements), suivis d'une hypotonie musculaire, un coma, une hypotension, une insuffisance respiratoire et une acidose. Un rétablissement était obtenu 30 heures après le début du traitement.

Toxicité chronique

Chez l'Homme, il existe très peu de données sur la toxicité chronique du butan-1-ol.

Une étude de Velasquez et al. (1969 citée par ACGIH 2002) suggère des propriétés ototoxiques du butan-1-ol. Une perte auditive plus importante a été mise en évidence chez des travailleurs exposés à 80 ppm de butan-1-ol pendant une période de 3 à 11 ans par rapport au groupe témoin exposé seulement au bruit industriel. Toutefois, selon un rapport non publié, cette étude présenterait des limites méthodologiques (incertitudes sur les mesures des concentrations d'exposition et les mesures audiologiques) qui compromettraient sa validité.

Concernant la possibilité d'occurrence d'un syndrome psycho-organique après une exposition au butan-1-ol, aucun rapport de cas ou aucune étude épidémiologique pertinente n'ont été identifiés dans la littérature.

Cancérogénicité

Le butan-1-ol a été classé par l'US-EPA⁹ comme un composé du groupe D signifiant qu'il n'est pas classable comme cancérogène humain, en raison de l'absence de données humaines et animales (US-EPA 1991).

Reprotoxicité

Chez l'Homme, aucune donnée concernant le potentiel reprotoxique du butan-1-ol n'a été retrouvée dans la littérature.

Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë et subaiguë

Chez l'animal, quelle que soit la voie d'exposition considérée, les symptômes observés traduisent essentiellement une action du butan-1-ol sur le système nerveux central avec ataxie, prostration, coma.

Les valeurs de toxicité aiguë (DL_{50} et CL_{50})¹⁰ du butan-1-ol rapportées dans la littérature montrent que ce composé présente une faible toxicité aiguë. Chez le rat, il a été rapporté qu'une exposition par inhalation à 8000 ppm de butan-1-ol pendant 4 heures n'est pas létale mais induit une narcose.

Korsak et Rydzynski (1994 cité par DFG 2003) ont évalué les effets d'une exposition aiguë au butan-1-ol sur la fonction neuromusculaire (test du rotarod). Une diminution des performances motrices a été rapportée chez les rats Wistar exposés par inhalation au butan-1-ol pendant 4 heures ($EC_{50} = 7759$ ppm)¹¹.

L'exposition aiguë au butan-1-ol peut également induire une irritation oculaire, cutanée et respiratoire. L'irritation sensorielle induite par le butan-1-ol a été évaluée par De Ceaurriz *et al.* (1981) en utilisant un test basé sur la diminution de la fréquence respiratoire due à une pause réflexe en début d'expiration. Une RD_{50} ¹² de 1268 ppm a été calculée chez des souris OF1 exposées par inhalation (en chambre) pendant 5 minutes au butan-1-ol.

Concernant le potentiel ototoxique du butan-1-ol, aucune perte auditive n'a été mise en évidence chez des rats Long Evans exposés par inhalation à 4000 ppm de butan-1-ol 6 heures /jour pendant 5 jours (Crofton *et al.*, 1994).

Toxicité subchronique et chronique

Chez l'animal, des études ont recherché les effets induits par une exposition répétée au butan-1-ol par inhalation et ingestion.

Une diminution des performances motrices (évaluées par le test rotarod) a été observée chez des rats mâles Wistar exposés par inhalation à 50 ou 100 ppm de butan-1-ol (vapeurs) 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 3 mois dans une chambre (Korsak *et al.* 1994). Cet effet traduit une dépression du système nerveux central à l'instar des solvants organiques. De légères

⁹ United-States Environmental Protection Agency

¹⁰ Dose létale pour 50% des animaux et concentration létale pour 50% des animaux

¹¹ EC_{50} : la concentration efficace 50 mesure la concentration d'un toxique qui induit une réponse à mi-chemin (médiane) entre la ligne de base et l'effet maximum après un certain temps d'exposition à celui-ci.

¹² Concentration qui induit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire.

modifications hématologiques (diminution de la concentration de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges) ainsi qu'une augmentation de l'activité de peroxydation des lipides dans les microsomes hépatiques ont également été rapportées. En revanche, aucune modification n'a été observée sur les paramètres biochimiques investigués, l'activité des monooxygénases (aniline p-hydroxylase et cytochrome P450) et la sensibilité à la douleur (test de la plaque chauffante). A noter qu'aucun examen histologique n'a été réalisé dans cette étude de toxicité subchronique.

Une ataxie et une hypoactivité transitoires¹³ ont été observées chez des rats exposés par gavage à $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 13 semaines (Toxicity Research Laboratories 1986 cité par ACGIH 2002 et ECETOC 2003). Comme dans l'étude de Korsak et al. (1994), des modifications de paramètres hématologiques ont été notées chez les femelles à partir de $125 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Toutefois ces modifications étaient transitoires et n'étaient plus observées à la fin de l'étude. Aucune relation dose effet n'a été mise en évidence en ce qui concerne la mortalité, le poids corporel ou celui des organes et la prise de nourriture. Les examens ophtalmologiques et histologiques n'ont révélé aucune différence entre les rats exposés et les rats du groupe contrôle.

Génotoxicité

Il est rapporté dans le document de l'ACGIH (2002) que plusieurs études *in vitro* de mutagénicité n'ont pas montré d'activité génotoxique du butan-1-ol. Dans un test *in vivo* sur des micronoyaux de souris, le butan-1-ol n'a pas démontré d'activité clastogène.

Cancérogénicité

Chez l'animal, aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature sur la cancérogénicité du butan-1-ol.

Reprotoxicité

Dans l'étude de Nelson et al. (1989a), aucun effet foetotoxique n'a été observé suite à l'exposition par inhalation de rates gravides jusqu'à 6000 ppm. Le seul effet foetotoxique rapporté dans cette étude est une augmentation de l'incidence de lésions rudimentaires des cervicales en présence d'une toxicité maternelle à 8000 ppm. Dans une autre étude par inhalation, aucune influence de l'exposition *in utero* (jusqu'à 6000 ppm) sur le comportement des nouveau-nés n'a été mise en évidence (Nelson et al. 1989b).

Par voie orale, des anomalies au niveau du squelette et du système nerveux central (dilatation de l'espace subarachnoïdien et des ventricules cérébraux, hydroencéphalies) ont été observées chez des fœtus issus de rates gravides exposées au butan-1-ol ($300, 1000$ et $5000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) *via* l'eau de boisson pendant 8 semaines (avant l'accouplement et pendant la gestation). Une diminution de la longueur cranio-caudale des fœtus a également été notée dans le groupe exposé à $5000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. A noter que chez les rates gravides exposées, aucun effet n'a été mis en évidence sur le gain de poids corporel, la prise de nourriture, le poids des organes et les paramètres hématologiques évalués (Sitarek et al. 1994).

Contrairement à l'étude de Sitarek et al. (1994), aucun effet sur le développement des fœtus en l'absence de toxicité maternelle n'a été mis en évidence par Ema et al. (2005). Ces derniers avaient utilisé un protocole similaire (exposition de rates gravides *via* l'eau de boisson à des doses de 316, 1454 et 5654 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) dans le but de reproduire les résultats de l'étude précédente (notamment les anomalies morphologiques chez le fœtus). Les différences de résultats observés sont certainement liées à l'utilisation de souches de rats différentes (celle de l'étude de Sitarek et al. 1994 est particulière limitant la comparaison des résultats avec des témoins historiques).

¹³ Ces effets apparaissent 2 à 3 minutes après l'administration et disparaissent en moins d'une heure.

Données complémentaires sur la toxicité de l'acétate de butyle

Dans la mesure où l'acétate de n-butyle est rapidement hydrolysé en butan-1-ol dans l'organisme, les données relatives à la toxicité systémique de l'acétate notamment chez le rat ont été prises en compte dans l'évaluation des effets du butan-1-ol sur la santé.

Sur la base des études de toxicité subchronique par inhalation disponibles (Bernard et al. 1996 cité par DECOS 2001, David et al. 1998, David et al. 2001), les effets observés suite à l'exposition répétée à des vapeurs d'acétate de butyle chez le rat sont :

- une réduction transitoire de l'activité motrice (effet sur le système nerveux) ;
- une diminution du poids corporel et de la prise de nourriture ;
- des signes d'irritation nasale (légère nécrose de l'épithélium olfactif) ;

Ces effets sont observés à partir de 1500 ppm.

En revanche, aucun effet neurotoxique persistant n'a pu être mis en évidence par une batterie de tests fonctionnels, des tests comportementaux et des examens neurohistopathologiques. En outre, aucun effet systémique spécifique n'a été observé chez les animaux exposés par inhalation à l'acétate de n-butyle.

Construction des VLEP

Chez l'Homme, l'exposition aux vapeurs de butan-1-ol induit principalement une irritation des yeux, de la peau, du nez et de la gorge. Des symptômes généraux sont également décrits : céphalées, vertiges et somnolence. Ces effets sont attribuables à la narcose aiguë induite par cette substance lors de fortes expositions.

Une réduction de l'activité motrice et une modification de certains paramètres hématologiques ont été mises en évidence chez des rats après une exposition subchronique par inhalation à 50 ou 100 ppm de butan-1-ol. La validité des observations sur la performance motrice des animaux peut être remise en cause par les résultats d'une étude de toxicité aiguë (de la même équipe) qui ne montre pas de tels effets chez des rats exposés pendant 4 heures à 2500 ppm. Par ailleurs, chez le rat, l'exposition par voie orale induit une dépression du système nerveux (ataxie et hypoactivité) ainsi que des modifications de certains paramètres hématologiques. Toutefois ces effets étaient transitoires. Les modifications de certains paramètres hématologiques observées chez l'animal n'ont pas été retrouvées dans une étude chez l'homme (Sterner et al. 1949).

En raison de l'hydrolyse rapide de l'acétate de n-butyle dans l'organisme, l'évaluation des effets systémiques du butan-1-ol a été complétée par des études portant sur l'acétate de n-butyle. Les effets mis en évidence par ces études de toxicité subchronique par inhalation chez le rat sont : une irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures, une diminution du poids corporel et une réduction de l'activité motrice à partir de 1500 ppm.

La perte de poids des animaux observée pour des concentrations élevées en acétate de n-butyle est associée à une réduction de l'alimentation des animaux. Il est difficile de conclure sur ce type d'effet chez l'animal qui peut être lié aux conditions expérimentales.

Concernant les effets neurologiques, seule une réduction de l'activité motrice a été mise en évidence. Les résultats des tests fonctionnels et comportementaux ainsi que des examens neurohistopathologiques n'ont pas mis en évidence d'autres modifications permettant d'objectiver une atteinte du système nerveux central comme suggéré par les auteurs de la publication.

En conclusion, aucun effet systémique spécifique à moyen ou long terme n'a pu être constaté. Par conséquent, il n'est pas proposé de VLEP-8h et seule une VLCT-15min est recommandée afin de prévenir des effets locaux aigus de type irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes supérieures.

Valeur limite court terme sur 15 minutes

A partir du profil toxicologique, l'irritation des muqueuses oculaires est retenue comme effet critique et l'étude de Sterner et al. (1949) jugée de qualité suffisante est utilisée pour construire la VLCT-15 min.

Cette étude menée dans une cohorte de travailleurs suivie sur une période de 10 ans fixant de la baryte sur du papier photographique, montre que ceux-ci exposés à des concentrations moyennes de 200 ppm, se plaignent de vision brouillée, de larmes, de photophobie, de brûlure, d'œdème modéré de la cornée et de conjonctivite œdémateuse. Quand les concentrations de butan-1-ol ont été réduites à 100 ppm ou moins, très peu de plaintes d'irritations ont été rapportées. Il est à noter que ces plaintes de courtes durées étaient associées à de courtes expositions qui dépassaient fréquemment 100 ppm. Par ailleurs, l'examen ophtalmique de ces cas n'a montré que de légers œdèmes de la cornée et de la conjonctivite. Il n'y a eu aucune modification des paramètres biochimiques, cliniques ni des radiographies pulmonaires.

La valeur de 100 ppm peut être considérée comme un LOAEL¹⁴.

Ainsi partant du LOAEL de 100 ppm, il est proposé d'appliquer seulement un facteur d'ajustement de 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL¹⁵ dans la mesure où il s'agit d'une étude chez l'Homme et que les plaintes d'irritation sont associées à de courtes expositions.

Soit : $100 \text{ ppm} / 3 = 33,3 \text{ ppm}$ soit 101 mg.m^{-3} valeur arrondie à 100 mg.m^{-3} .

Une VLCT-15 min de 100 mg.m^{-3} est recommandée.

Mention « peau »

Les données quantitatives disponibles indiquent que l'absorption percutanée du butan-1-ol n'est pas négligeable.

Toutefois, compte tenu de la méthodologie du CES VLEP relative à l'attribution de la mention « peau », celle-ci n'est pas attribuée pour les toxiques aigus. Ainsi, en l'absence d'effets systémiques à moyen ou long terme, le CES ne considère pas que le butan-1-ol puisse induire de toxicité systémique spécifique à moyen ou long terme. Par conséquent, la mention « peau » n'est pas attribuée.

Il tient cependant à attirer l'attention des préventeurs de terrain sur la pénétration cutanée potentielle du butan-1-ol.

Mention « ototoxique »

L'examen des études de Crofton et al. (1994) et de Velazquez et al. (1969) amènent le CES VLEP à s'interroger sur la pertinence d'attribuer la mention « ototoxique » au butan-1-ol.

L'étude de Crofton menée chez le rat, ne montre aucun effet ototoxique. Quant à celle de Velazquez, elle ne permet pas de conclure sur le lien de causalité entre une exposition au butan-1-ol associé au bruit et une perte auditive dans la mesure où dans cette étude les sujets étaient exposés non seulement au butan-1-ol mais aussi à de l'acétate de cellulose.

¹⁴ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

¹⁵ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

Ainsi, le peu de données scientifiques disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur l'effet ototoxique du butan-1-ol en cas de coexposition au bruit. Par conséquent, la mention « ototoxique » n'est pas recommandée.

Evaluation des méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail du butan-1-ol

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

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

N°	Méthodes	Protocoles similaires ¹⁶	Catégorie au regard de la VLCT-15min (pour le suivi des expositions court-terme et le contrôle technique réglementaire)
1	Prélèvement passif sur badges charbon actif, désorption solvant, analyse par chromatographie en phase gazeuse détecteur par ionisation de flamme (GC/FID) (badges Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520, Radiello 130)	ISO 16200-2 (2000) HSE MDHS 88 (1997) IRSST 90-1 (1988)	3
2	Prélèvement passif sur tubes thermodésorbables Tenax TA, Chromosorb 106 ou Porapak, désorption thermique, analyse GC/FID	MDHS 80 (1995) DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997)	3
3	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption isopropanol/CS ₂ Analyse GC/FID	NIOSH 1401 (1984, rév. 1994), NIOSH 1405 (2003), IRSST90-1 (1988), OSHA 7 (2000), MDHS 96 (2000), ISO 16200-1 (2001)	1B
4	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption isobutanol/CS ₂ Analyse GC/FID	MTA/MA-016/A89 (1989)	1B
5	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption dichlorométhane/CS ₂ Analyse GC/FID	MétoPol 077/V01.02 (2013)	1B

¹⁶ BIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz; DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft ; HSE : Health and Safety Executive ; IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail ; ISO : International Standard Organization ; MDHS : Methods for the Determination of. Hazardous Substances ; NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

6	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption dichlorométhane/CS ₂ /MeOH Analyse GC/FID	BIA 6385 (1997)	2
7	Prélèvement actif sur tube gel de silice Désorption eau désionisée Analyse Head-Space/GC/FID	DFG (D) Lösungsmittelgemische (1998) DFG (E) Solvent mixtures 6 (1997)	3
8	Prélèvement actif sur tube gel de silice Désorption eau désionisée Analyse GC/FID	MétroPol 018 (2003) Repris dans NF X 43-267 (2004)	3
9	Prélèvement actif Tenax TA ou Chromosorb 106 Désorption thermique Analyse GC/FID	MDHS 72 (1993) DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997) NF EN ISO 16017-1 (2001)	2

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

Les domaines de validation et les limites de quantification des méthodes 1, 2 et 8 n'apparaissent pas car ils ne sont pas renseignés ou sont difficilement extrapolables à une durée de 15 minutes.

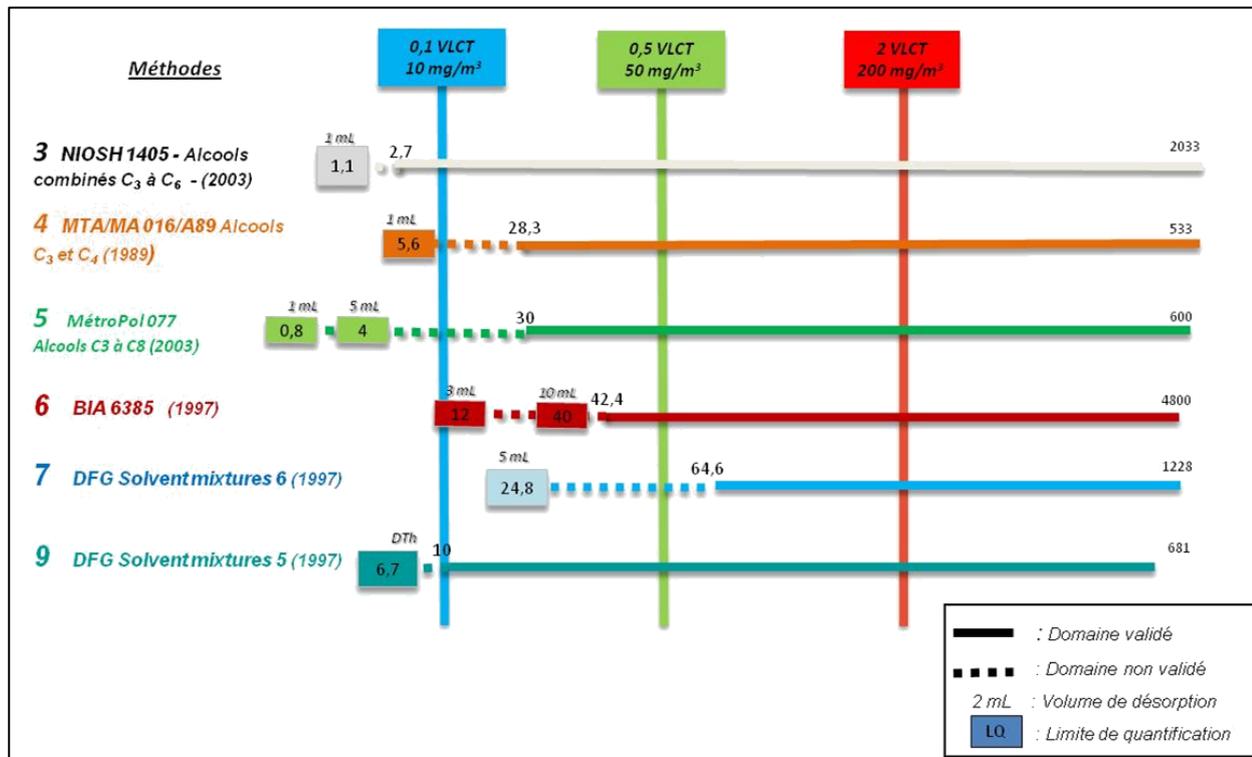


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP du butan-1-ol

Aucune méthode recensée ne répond parfaitement aux exigences de la norme NF EN 482 pour être classée en **catégorie 1A**.

Les méthodes n°3, 4 et 5, ont été classées en **catégorie 1B**, pour la mesure de la VLCT-15min du butan-1-ol de 100 mg.m⁻³ recommandée par le CES VLEP.

Ces trois méthodes reposent sur le même principe, à savoir un prélèvement actif au travers d'un tube charbon actif suivi d'une désorption dans un solvant organique puis une analyse en chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme. Ces méthodes, sensibles et sélectives, ne diffèrent que par le solvant de désorption utilisé, respectivement un mélange isopropanol/CS₂, isobutanol/CS₂ et dichlorométhane/CS₂.

Les différentes caractéristiques de ces méthodes répondent à la plupart des exigences de la norme EN 482, bien que la validation ait été réalisée dans un domaine plus adapté à l'estimation d'une VLEP-8h (méthodes 3 et 4) et que les données d'incertitudes sont non comparables aux exigences de la norme EN 482 (méthodes 3, 4 et 5).

Deux autres méthodes ont été classées en **catégorie 2** :

- La méthode n°6 : cette méthode met en œuvre un tube de charbon actif de grande capacité (300/700 mg), ce qui entraîne une perte significative de sensibilité et s'avère peu adapté pour un prélèvement de 15 minutes. Par ailleurs, les données d'incertitudes sont non comparables aux exigences de la norme EN 482 et il est à noter l'absence d'information relative aux éventuels interférents et à l'impact des conditions environnementales.
- La méthode n°9 : cette méthode, basée sur la désorption thermique et un prélèvement à 4 mL.min⁻¹, a été déclassée par le groupe du fait de la difficulté de régler la pompe, la contrôler et réaliser l'étalonnage à partir de tubes dopés, et du fait de l'absence de donnée sur l'impact des conditions environnementales.

Sont classées en **catégorie 3** :

- les méthodes n°1 et n°2 reposant sur le principe de la diffusion du fait de l'absence de donnée de validation compatible avec le domaine 0,1 à 2 VLCT-15min et l'absence d'un débit de diffusion propre au butan-1-ol.
- les méthodes n°7 et n°8 faisant appel à des prélèvements actifs sur gel de silice et désorption avec de l'eau désionisée et analyse par Head-Space GC/FID (méthode n°7) ou GC/FID (méthode n°8) en raison d'un manque de sensibilité, de l'influence d'interférents tels que les hydrocarbures qui polluent le système analytique (méthode n°7) et d'un manque de données de validation (méthode n°8).
- les moniteurs portables pour la mesure directe ainsi que les tubes à réactif colorimétrique du fait de l'absence de sélectivité de ces matériels.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES recommande de fixer une VLCT-15 min de 100 mg.m⁻³ et ne recommande pas de VLEP-8h en considérant l'absence d'effets systémiques spécifiques attendus à moyen ou long terme.

Le CES ne recommande pas de mention « peau ».

Le CES ne recommande pas de mention « ototoxique ».

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure, le CES recommande pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme les méthodes n°3, 4 et 5. Ces trois méthodes, classées en catégorie 1B, sont basées sur le même principe à savoir un prélèvement actif sur un tube de charbon actif, une désorption solvant et une analyse par

chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par ionisation de flamme. Elles ne diffèrent que par le solvant de désorption utilisé.

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

Nom :	Butan-1-ol
Synonymes :	n-Butanol, alcool n-butylique, n-propylcarbinol
N° CAS :	71-36-3
N° EINECS :	200-751-6
Formule brute :	C ₄ H ₁₀ O [isomères]
Formule semi-développée :	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH
Classification :	Alcool primaire
Forme physique, aspect :	Liquide translucide, légèrement sirupeux, odeur alcoolique légèrement piquante.

(Source : GESTIS Substance Database et Fiche Toxicologique N° 80, INRS)

2) Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire :	74,12 g/mol
Point d'ébullition :	117°C sous pression atmosphérique
Point de fusion :	-90°C
Point éclair en coupelle fermée :	26 à 37°C
Température d'auto-inflammation :	340 à 380°C
Densité relative (eau=1) :	0,810
Densité vapeur (air=1)	2,60
Tension de vapeur :	6 hPa à 50°C
Solubilité :	Partiellement soluble dans l'eau (74 à 80 g.L ⁻¹), miscible à la plupart des solvants organiques usuels, alcools, esters, cétones...
Coefficient de partage log K _{ow}	0,88
Seuil de détection olfactive :	2,4 à 45 mg.m ⁻³
Facteurs de conversion :	1 ppm = 3,03 mg.m ⁻³ (1063 hPa et 20°C)

(Source :Fiche Toxicologique N° 80, INRS)

3) Utilisations professionnelles :

La demande mondiale de butan-1-ol est grandissante, il est utilisé principalement pour ses qualités de solvant :

- solvant pour les peintures, les vernis, les résines et colles à base de caoutchouc,
- solvant de produits de nettoyage, de dégraissants et liquides de freins,
- solvant d'enduction des textiles, similicuir, rayonne, pour l'imperméabilisation des toiles et cuirs,
- solvant industriel pour l'extraction et la purification des huiles végétales, gommes, cires, parfums, alcaloïdes, antibiotiques, hormones ...

Le butan-1-ol est aussi un intermédiaire de synthèse organique pour la fabrication d'esters utilisés comme solvants. Enfin il est de plus en plus employé comme biocarburant et tend à remplacer le bioéthanol.

(Source Fiche Toxicologique N°80, INRS et <http://www.inchem.org/> consulté le 6/09/2013)

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

BIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CL₅₀ : concentration létale pour 50% des animaux

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

dB : décibels

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

DL₅₀ : dose létale pour 50% des animaux

EC₅₀ : la concentration efficace 50 mesure la concentration d'un toxique qui induit une réponse à mi-chemin (médiane) entre la ligne de base et l'effet maximum après un certain temps d'exposition à celui-ci.

FA : facteur d'ajustement¹⁷

GC/FID : analyse par chromatographie en phase gazeuse détecteur par ionisation de flamme

HSE : Health and Safety Executive

Hz : hertz

IFA : Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

ISO : International Standard Organization

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

MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NMAM : NIOSH manual of analytical methods

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

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organisation WHO en anglais)

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

Pa : pascal (unité)

PC : poids corporel

PM : poids moléculaire

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

¹⁷ Le terme « facteurs d'ajustement » peut également être retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

Préambule

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

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

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

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

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

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

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

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

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

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

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

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). 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, 2014).

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 : 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 :	Butan-1-ol
Synonymes :	n-Butanol, alcool n-butylique, n-propylcarbinol
N° CAS :	71-36-3
N° EINECS :	200-751-6
Formule brute :	C ₄ H ₁₀ O [isomères]
Formule semi-développée :	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH
Classification :	Alcool primaire
Forme physique, aspect :	Liquide translucide, légèrement sirupeux, odeur alcoolique légèrement piquante.

(Source : GESTIS Substance Database et Fiche Toxicologique N° 80, INRS)

1.2 Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire :	74,12 g/mol
Point d'ébullition :	117°C sous pression atmosphérique
Point de fusion :	-90°C
Point éclair en coupelle fermée :	26 à 37°C
Température d'auto-inflammation :	340 à 380°C
Densité relative (eau=1) :	0,810
Densité vapeur (air=1)	2,60
Tension de vapeur :	6 hPa à 50°C
Solubilité :	Partiellement soluble dans l'eau (74 à 80 g.L ⁻¹), miscible à la plupart des solvants organiques usuels, alcools, esters, cétones...
Coefficient de partage log K _{ow}	0,88
Seuil de détection olfactive :	2,4 à 45 mg.m ⁻³
Facteurs de conversion :	1 ppm = 3,03 mg.m ⁻³ (1063 hPa et 20°C)

(Source : Fiche Toxicologique N° 80, INRS)

1.3 Utilisations professionnelles

La demande mondiale de butan-1-ol est grandissante, il est utilisé principalement pour ses qualités de solvant :

- solvant pour les peintures, les vernis, les résines et colles à base de caoutchouc,
- solvant de produits de nettoyage, de dégraissants et liquides de freins,
- solvant d'enduction des textiles, similicuirs, rayonne, pour l'imperméabilisation des toiles et cuirs,
- solvant industriel pour l'extraction et la purification des huiles végétales, gommes, cires, parfums, alcaloïdes, antibiotiques, hormones ...

Le butan-1-ol est aussi un intermédiaire de synthèse organique pour la fabrication d'esters utilisés comme solvants. Enfin il est de plus en plus employé comme biocarburant et tend à remplacer le bioéthanol.

(Source Fiche Toxicologique N°80, INRS et <http://www.inchem.org/> consulté le 6/09/2013)

2 Résumé de la synthèse du SCOEL¹⁹

D'après la liste des recommandations émises par le SCOEL, des travaux d'expertise sont en cours sur cette substance.

¹⁹ Scientific Committee for Occupational Exposure Limits

3 Cinétique et métabolisme

3.1 Absorption

3.1.1 Cutanée

Plusieurs études *in vitro* et une étude *in vivo* ont évalué le passage cutané du butan-1-ol (à travers le derme et l'épiderme).

Le coefficient de perméabilité d'une solution aqueuse de butan-1-ol (0,1 M soit 7,4 g.L⁻¹) calculé par Scheuplein et Blank (1973) était de 2,5*10⁻³ cm.h⁻¹ (soit un flux d'absorption de 0,018 mg.cm⁻².h⁻¹) et de 30*10⁻³ cm.h⁻¹ (soit un flux d'absorption de 0,22 mg.cm⁻².h⁻¹) avec l'épiderme et le derme humain, respectivement. Lorsque le butan-1-ol pur était utilisé, les coefficients de perméabilité calculés étaient de 0,06*10⁻³ cm.h⁻¹ (soit un flux d'absorption de 0,044 mg.cm⁻².h⁻¹) et de 10⁻³ cm.h⁻¹ (soit un flux d'absorption de 0,81 mg.cm⁻².h⁻¹) respectivement (Scheuplein et Blank 1973).

Bowman et Maibach ont déterminé un flux d'absorption de butan-1-ol pur à travers de la peau humaine dermatomée (250 µm) de 2,30 (+/- 0,52) mg.cm⁻².h⁻¹ et une constante de perméabilité de 2,84*10⁻³ (+/- 0,63) cm.h⁻¹ (Bowman et Maibach 1996). Dans une étude similaire publiée en 2000, Bowman et Maibach ont rapporté un taux d'absorption moyen de 4,3% de la dose appliquée avec une large variabilité interindividuelle allant de 2,2 à 9,4 % (3 donneurs, prélèvement d'autopsie). Le taux d'absorption du butan-1-ol était augmenté d'un facteur 11 lors d'une exposition à une solution binaire de butan-1-ol et de toluène (50/50, v/v) (Bowman et Maibach 2000).

En utilisant une cellule de diffusion collée sur le thorax de chiens mâles beagles (n=2) exposés à 15 mL de n-[1-¹⁴C] butanol (probablement pur) sur une surface de 55,6 cm² pendant une heure, l'absorption systémique, calculée à partir de mesures des concentrations intraveineuses, représentait 29 mg de butan-1-ol. Le flux d'absorption calculé était de 0,53 mg.cm⁻².h⁻¹ (Di Vincenzo et Hamilton 1979).

Dans une étude de Boman et al. (1995), l'absorption cutanée d'une dose « infinie » de butan-1-ol (dose et surface inconnues) après des expositions intermittentes (8 fois 1 min, à 30 min d'intervalle) pendant 4 heures était comparée à celle obtenue après une exposition continue de 4 heures chez des cobayes. La concentration sanguine en butan-1-ol augmentait avec le temps d'exposition et correspondait environ à 2 000 µg.L⁻¹ à la fin de l'exposition. Lors de l'exposition discontinue, la concentration maximale croissait avec le nombre d'expositions et était d'environ 750 µg.L⁻¹ après la dernière exposition. Dans tous les cas, les concentrations sanguines de butan-1-ol étaient plus faibles lors d'une exposition discontinue par rapport à une exposition continue. Les lésions cutanées (stripping, abrasion, dégraissage) augmentaient l'absorption cutanée du butan-1-ol chez le cobaye. Les lésions sous cutanées (irritation, dermatite allergiques de contact) induisaient un effet moins prononcé et les dermatites induites de contact n'induisaient aucun effet sur l'absorption (Bowman et Wahlberg 1989).

Behl et al ont mené une série d'investigation *in vitro*. Ils ont notamment rapporté que, dans des conditions hydratées (peau immergée dans la solution saline), le coefficient de perméabilité du butan-1-ol était doublé chez la souris glabre durant les 10 premières heures d'immersion (Behl et al., 1980) et chez des rat mâles Sprague Dawley il augmentait de 20 à 25 % pendant les 5 premières heures de l'hydratation puis restait à cette valeur (6,4*10⁻³ cm.h⁻¹) jusqu'à la fin de l'expérience. Chez la souris glabre, le coefficient d'absorption du butan-1-ol dilué varie entre 4,5*10⁻³ et 18,7*10⁻³ cm.h⁻¹ selon l'âge (Behl et al. 1984).

Tableau 2 : Données expérimentales d'absorption cutanée du butan-1-ol

Etude	Espèce	Conditions expérimentales	Coefficient d'absorption (cm.h ⁻¹)	Flux d'absorption (mg.cm ⁻² .h ⁻¹)
Di Vincenzo et Hamilton (1979)	Chien	Etude <i>In vivo</i> , butan-1-ol pur Dose : 0,27 g.cm ⁻² Durée : 1 h		0,53
Scheuplein et Blank (1973)	Homme	Etude <i>In vitro</i> butan-1-ol (7,4 g.L ⁻¹); Epiderme	2,5*10 ⁻³	0,018
		Etude <i>In vitro</i> butan-1-ol (7,4 g.L ⁻¹); Derme	30*10 ⁻³	0,22
		Etude <i>In vitro</i> butan-1-ol pur ; Epiderme	0,06*10 ⁻³	0,44
		Etude <i>In vitro</i> butan-1-ol pur ; Derme	10 ⁻³	0,81
Bowman et Maibach (1996)	Homme	Etude <i>In vitro</i> butan-1-ol; peau humaine dermatomée	2,84*10 ⁻³	2,3

D'après l'évaluation de Johanson et Rauma (2008)²⁰ la pénétration cutanée du butan-1-ol pur est considérée comme « modéré » ; les valeurs du coefficient de perméabilité Kp varient de 4*10⁻⁴ à 1*10⁻³ cm.h⁻¹ (sur de la peau humaine *in vitro*) et correspond à 7*10⁻⁴ cm.h⁻¹ (sur la peau de chien *in vivo*).

Il semble que l'eau favorise fortement la pénétration du butan-1-ol à travers la peau. En outre, le coefficient perméabilité du butan-1-ol contenu dans une solution saline physiologique sur la peau de souris est compris entre 4*10⁻³ et 2*10⁻² cm.h⁻¹. Des valeurs similaires (3*10⁻³ sur la couche cornée et 3*10⁻² cm.h⁻¹ sur toute l'épaisseur de la peau) ont été rapportées sur peau humaine.

3.1.2 Pulmonaire

Dans une étude sur volontaires, deux groupes constitués de 6 volontaires sains (âgés de 21 à 34 ans) ont été exposés par inhalation à 300 ou 600 mg.m⁻³ de butan-1-ol pendant 2 heures (Astrand et al. 1976) selon le protocole présenté dans le tableau 3.

²⁰ Rapport Suédois correspondant à une compilation conséquente de données quantitatives sur l'absorption cutanée de substances chimiques.

Tableau 3 : protocole de l'étude d'Astrand et al. 1976

Concentration	Exposition	Arrêt expo	Exposition	Exposition	Exposition
300 mg.m ⁻³ (n = 6)	Repos 30 min	Arrêt 20 min	Exercice 50W 30 min	Exercice 100W 30 min	Exercice 150W 30 min
600 mg.m ⁻³ (n = 6)	Repos 30 min	Arrêt 20 min	Exercice 50W 90 min		

Au repos (débit ventilatoire 11 L.min⁻¹) :

- la rétention pulmonaire était de 47 % après une exposition à 300 ou 600 mg.m⁻³ et diminuait lorsque les sujets exerçaient une activité physique (37 à 41 %) ;
- la concentration alvéolaire représentait approximativement 25 % et 22 % de la concentration en butan-1-ol inhalée avec 600 mg.m⁻³ ou 300 mg.m⁻³, respectivement ;
- 30 min après le début de l'exposition, la concentration sanguine artérielle en butan-1-ol était de 0,3 mg.kg⁻¹ et de 0,5 mg.kg⁻¹ aux concentrations de 300 ou 600 mg.m⁻³, respectivement.

La concentration sanguine artérielle augmentait avec l'intensité de l'effort : 0,6 mg.kg⁻¹ à 50W (25 L.min⁻¹), 0,9 mg.kg⁻¹ à 100W (37 L.min⁻¹) et 1,3 mg.kg⁻¹ à 150W (52 L.min⁻¹).

Une concentration sanguine moyenne de 0,45 mg.L⁻¹ de butan-1-ol (maximum 1,288 mg.L⁻¹) a été rapportée à la fin d'une journée de travail chez neuf travailleurs (25 à 58 ans) exposés à un mélange de solvants organiques sous forme de vapeurs comprenant du butan-1-ol. La concentration moyenne mesurée dans l'air était de 66,7 mg.m⁻³ (21,6 ppm) de butan-1-ol avec un pic de 1 200 mg.m⁻³ (400 ppm) (Denkhaus et al. 1986 cité par ECETOC 2003).

Chez le chien, un taux de rétention pulmonaire de 55% a été estimé après l'exposition de 4 mâles beagles par inhalation à 150 mg.m⁻³ (50 ppm) de butan-1-ol pendant 6 h. La concentration de butan-1-ol mesuré dans l'air exhalé correspondait à 68 mg.m⁻³ (22 ppm) pendant l'exposition et diminuait rapidement pour représenter un niveau de concentration indétectable 1 h après la fin de l'exposition (Di Vincenzo et Hamilton 1979).

Des rats Wistar ont été exposés corps entier à des vapeurs de butan-1-ol (94 (+/- 9) ppm) pendant 7 h. La concentration sanguine en butan-1-ol atteignait un état d'équilibre dès la première heure d'exposition avec une valeur moyenne de 2,2 µmol.dm⁻³ (163 µg.L⁻¹) (Swiercz et al. 1995).

3.1.3 Digestive

Chez le rat, le pic de concentration plasmatique (70,9 µg.mL⁻¹ de butan-1-ol à la dose de 450 mg.kg⁻¹) est atteint au bout d'une heure après l'administration de butan-1-ol par gavage (Di Vincenzo et Hamilton 1979). Après 4 heures, la concentration plasmatique était inférieure à la limite de détection.

3.2 Distribution

Une fois absorbé, le butan-1-ol se distribue rapidement dans l'organisme.

Après une administration intrapéritonéale de 840 mg/kg PC de butan-1-ol à des rats, la demi-vie plasmatique était de 25 minutes et le volume de distribution a été estimé à 95 % du poids corporel indiquant une distribution dans les compartiments aqueux (Rietbrock et Abshagen 1971 cité par ECETOC 2003).

Une distribution uniforme dans l'ensemble de l'organisme est admise comme l'indique le coefficient de partage tissu/sang qui est approximativement de 1 pour le cerveau, le rein et le foie chez le rat. Pour les tissus adipeux et les muscles, les coefficients sont légèrement plus faibles (0,78) (Kaneko et al. 1994 cité par ECETOC 2003).

dose utilisée, il a été estimé que 99% de l'acétate était hydrolysé dans les premières 2,7 min (Eastman Kodak Company 1997 cité par ACGIH 2002).

3.4 Excrétion

Les urines de 11 imprimeurs (hommes) exposés par inhalation à un mélange de solvants ont été recueillies en fin de poste et en fin de semaine. Ils ne portaient aucun équipement de protection individuel (masque ou gants). Aucun d'eux n'avait un contact cutané avec les solvants dans les conditions normales de travail. Les concentrations atmosphériques moyennes géométriques étaient de 1,4 ppm de butan-1-ol, 3,3 ppm d'acétate d'éthyle, 10,9 ppm de toluène, 12 ppm d'éthylbenzène et 1,5 ppm de xylène. La moyenne arithmétique des concentrations urinaires de butan-1-ol (après hydrolyse acide) était significativement plus élevée chez les travailleurs exposés (228 +/- 62 ng.mg⁻¹ de créatinine par rapport au groupe non exposé (12 +/- 9 ng/mg de créatinine) (Kawai et al. 1997).

Dans la même étude de Kawai et al. (1997), des rates femelles Wistar (200 g) ont été exposées par inhalation à 50, 100 ou 200 ppm (soit 152, 303 ou 606 mg.m⁻³) de butan-1-ol pendant 8 heures. Les urines ont été recueillies 16 heures après l'exposition et analysées telles quelles ou après hydrolyse acide ou enzymatique. La fraction de butan-1-ol libre par rapport au butan-1-ol total (libre plus conjugué) était de 8 % pour une exposition à 50 ppm et de 35 ou 40 % pour les expositions à 100 ou 200 ppm indiquant une saturation du processus de conjugaison. La quantité de butan-1-ol total urinaire augmentait avec les concentrations atmosphériques : 1,58 ; 2,68 et 4,48 µmol/kg PC à 50, 100 et 200 ppm respectivement.

Dans l'étude de Di Vincenzo et Hamilton (1979) citée précédemment, la concentration en butan-1-ol mesurée dans l'air exhalé était de 22 ppm pendant l'exposition des chiens beagle à la concentration de 50 ppm (soit 68 mg.m⁻³) et diminuait rapidement pour représenter un niveau de concentration indétectable 1 heure après la fin de l'exposition. La concentration sanguine de butan-1-ol pendant et après l'exposition était inférieure à la limite de détection.

L'évolution de la concentration sanguine a été étudiée chez des rats Wistar après l'administration orale d'une dose unique de 2 000 mg/kg PC de butan-1-ol. La concentration la plus élevée (510 µg.mL⁻¹) a été obtenue 2 heures après l'exposition. Le butan-1-ol sanguin décroissait rapidement mais représentait encore 150 µg.mL⁻¹ 8 h après l'exposition. La capacité d'oxydation du butan-1-ol par l'alcool déshydrogénase était de 165 (+/- 13) mg.kg⁻¹pc.h⁻¹ et de 162 (+/- 14) mg.kg⁻¹ PC.h⁻¹ pour l'éthanol. Seulement 0,03 % (+/- 0,004) étaient excrétés dans les urines sous forme inchangée (Gaillard et Derache 1965).

Des bilans d'excrétions similaires ont été observés suite à une exposition de rats mâles CD par gavage à des doses 4,5 ; 45 ou 450 mg/kg de n-1-[¹⁴C] butanol dans de l'huile de maïs (Di Vincenzo et Hamilton 1979). A la dose la plus élevée, le butan-1-ol était intensivement métabolisé, seulement 0,3 % de la dose administrée était éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée 24 h après l'exposition. La majorité de la radioactivité (83 %) était éliminée dans l'air exhalé sous forme de CO₂. Les urines contenaient 4,4% de la dose administrée et moins de 1 % étaient présents dans les fèces. Dans les urines, 44 % et 31 % de la radioactivité étaient présents sous forme de sulfo- et glucuro-conjugués, respectivement. Le pic de concentration plasmatique (71 ppm de butan-1-ol à la dose la plus élevée) était obtenu 1 h après l'exposition. Après 4 h, la concentration plasmatique était inférieure à la limite de détection.

Dans une expérimentation similaire, du n-1-[¹⁴C] butanol (dose non précisée) a été administrée oralement à des rats (espèce non précisée). En 72 h, 95 % de la radioactivité était éliminée dont 2,8 % dans les urines et les fèces (Rumiantsev et al. 1976 cité par ECETOC 2003).

Trois chiens mâles beagle ont reçu, par voie intraveineuse, une dose de 1 mg.kg⁻¹ de butan-1-ol dans du sérum physiologique. Environ 15 % de la dose administrée ont été éliminés en 8 h sous forme de CO₂ et 2,7 % dans les urines. Le butan-1-ol sous forme inchangée n'a pas été détecté

dans l'air exhalé. La radioactivité mesurée dans les urines et l'air exhalé 8 heures après l'exposition représentait 17% de la dose administrée (Di Vincenzo et Hamilton 1979).

Un modèle PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) pour le n-butyl acétate et ses métabolites a été développé (Teegarden et al. 2005). Il modélise les différentes étapes de la cinétique du n- butyl acétate, du butan-1-ol, et de l'acide n-butyrique chez le rat et l'homme suite à une exposition au n- butyl acétate ou au butan-1-ol par voie intraveineuse ou par inhalation.

4 Toxicité générale

4.1 Toxicité chez l'Homme

4.1.1 Toxicité aiguë

Chez l'Homme, les principaux effets observés suite à une exposition par inhalation sont liés aux propriétés irritantes du butan-1-ol sur la peau et les muqueuses en particulier oculaire. Des symptômes généraux sont également décrits : céphalées, vertiges et somnolence.

Etudes d'exposition professionnelle

Dans une étude de Tabershaw et al. (1944 cité par ACGIH, 2002), l'irritation oculaire était la principale plainte rapportée par les travailleurs de 6 usines produisant des vêtements de pluie, des ponchos et des imperméables. Bien que ces travailleurs fussent exposés à plusieurs solvants dans 4 installations parmi les 6, les plaintes disparaissaient lorsque l'utilisation du butan-1-ol était discontinuée ou réduite. Dans cette étude, aucune plainte d'irritation oculaire n'était rapportée lorsque la concentration de butan-1-ol sur les lieux de travail était comprise entre 5 et 14 ppm. Dans l'une des installations dans laquelle le butan-1-ol était le seul solvant utilisé et où les concentrations étaient comprises entre 20 et 60 ppm, 5 employés parmi 30 se plaignaient. Dans une installation avec des expositions concomitantes et où l'exposition au butan-1-ol était comprise entre 60 et 115 ppm, des plaintes d'irritation oculaire, d'une odeur désagréable et de maux de tête étaient courantes. Des dermatites fréquentes étaient rapportées quand des gants ou autres protections n'étaient pas utilisés. Dans cette étude, le nombre de zones de travail était limité et le type d'activité suggérait que les travailleurs pouvaient être exposés pendant de courtes périodes à des concentrations plus élevées. A noter que cette étude est basée sur une perception subjective de l'irritation, qu'elle date de 1944 et que le résumé qui en est fait provient du document ACGIH (2002).

Une étude de Cogan et Grant (1945 cité par ACGIH, 2002) décrit les effets oculaires du butan-1-ol chez des travailleurs l'utilisant comme solvant dans une fabrique d'imperméables. Contrairement à l'étude de Tabershaw et al. (1944) basée sur une perception subjective de l'irritation, dans cette étude, les sujets ont bénéficié d'un examen ophtalmologique. Des troubles oculaires sont apparus lorsque le solvant original, qui contenait de l'éthanol dénaturé avec de l'essence pour aviation, a été remplacé par un solvant contenant du butan-1-ol (ainsi que de faibles quantités de di-acétone alcool et d'alcool dénaturé pour contrôler l'évaporation). Les niveaux de butan-1-ol étaient compris entre 15 et 100 ppm (46 à 310 mg.m⁻³) et les lieux présentant les plus fortes concentrations correspondaient à ceux où étaient affectés le plus grand nombre de personnes. Parmi les 35 personnes examinées (essentiellement des femmes), 28 souffraient d'épiphora (larmolement excessif), de brûlures et démangeaisons oculaires, de gonflements des paupières et d'inflammations réversibles de la cornée. Les dommages de la cornée (les deux yeux étant affectés de la même manière) étaient caractérisés par le développement de 10 à 1000 vacuoles translucides dans l'épithélium, mais ces effets se résorbaient dans les dix jours suivants la cessation de l'exposition. D'après un rapport de l'OMS²¹, les auteurs indiquent que l'imputabilité des symptômes observés à l'exposition aux autres composés ne pouvait pas être écartée (WHO 1987).

D'après l'ACGIH (2002), l'étude la plus pertinente pour évaluer le potentiel d'irritation des yeux par le butan-1-ol a été rapportée par Sterner et al. en 1949. Le protocole de l'étude comportait le recueil de données cliniques (examens médicaux, radiographie des poumons, examens de

²¹ Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organisation, WHO en anglais)

laboratoire), des mesures de concentrations en butan-1-ol dans la zone de respiration des travailleurs, l'historique de l'exposition de 16 à 99 hommes qui fixaient de la baryte sur du papier photographique en utilisant du butan-1-ol comme solvant pendant 10 ans. Chez les travailleurs exposés à des concentrations de 200 ppm (en moyenne) dans la zone de respiration, les effets constatés les plus fréquents étaient : une vision brouillée, des larmes, une photophobie, une brûlure, un œdème de la cornée modéré et une conjonctivite œdémateuse. Quand les concentrations de butan-1-ol furent réduites à 100 ppm ou moins, très peu de plaintes d'irritations étaient rapportées. Il est à noter que ces plaintes de courtes durées étaient associées à de courtes expositions qui dépassaient fréquemment 100 ppm. Par ailleurs, l'examen ophtalmique de ces cas n'a montré que de légers œdèmes de la cornée et de la conjonctivite. Il n'y a eu aucune modification ni des paramètres biochimiques ni des radiographies pulmonaires qui pouvaient être associées à une exposition au butan-1-ol.

En 1972, Seitz a rapporté 3 cas de vertiges graves (suivis de séquelles vertigineuses) et 2 cas présentant des signes transitoires de vertiges de type vestibulaires avec nausées, vomissements, et maux de têtes parmi 7 travailleurs exposés par inhalation à des concentrations inconnues de butan-1-ol mais vraisemblablement élevées pendant 18 à 24 mois (Seitz 1972). Les travailleurs étaient exposés à du butan-1-ol et à au moins un autre solvant, incluant l'isobutanol, dans un laboratoire photographique non ventilé.

Etudes sur volontaires

Nelson et al. (1943) ont menée une étude dans une chambre d'inhalation contrôlée (concentrations nominales), sur 10 volontaires naïfs, hommes et femmes, exposés à une concentration donnée de butan-1-ol pendant 3 à 5 minutes. Les réponses subjectives des sujets ont été recueillies. Une concentration de 50 ppm dans l'air des ambiances de travail était jugée intolérable par la majorité des sujets interrogés. Des plaintes unanimes d'irritations prononcées des yeux, du nez et de la gorge étaient rapportées à 50 ppm ainsi que quelques plaintes de maux de têtes. De faibles irritations des voies respiratoires supérieures (nez et gorge) étaient ressenties chez la majorité des volontaires exposés à 25 ppm pendant 3 à 5 minutes. La majorité des sujets estimaient pouvoir travailler pendant 8 heures à des concentrations atmosphériques inférieures à 25 ppm. En discutant les résultats de ces expositions contrôlées, Sterner *et al.* ont noté qu'il existait dans la littérature de nombreux exemples d'employés d'usines qui toléraient facilement des concentrations initialement irritantes et objectivables pour des visiteurs occasionnels ou des employés de bureau, suggérant que ceux qui travaillaient avec du butan-1-ol s'adaptent après des expositions répétées (Sterner et al. 1949).

Hempel-Jorgensen et al. (1998) ont évalué l'irritation oculaire du butan-1-ol chez 8 volontaires naïfs non-fumeurs (âgés de 31,9 ans en moyenne) à l'aide d'un dispositif spécial d'exposition des yeux équipé de lunettes de protection adaptées. Ainsi, un œil était exposé au butan-1-ol (concentrations : 99, 314 ou 990 ppm) et l'autre à du dioxyde de carbone ou de l'air pur pendant deux périodes (de 15 et 60 minutes respectivement) espacées d'une période de 5 minutes. Un groupe contrôle a également été inclus dans cette étude (air pur dans les 2 yeux). Les symptômes subjectifs d'irritation oculaire recueillis ont pu être comparés aux paramètres cliniques objectifs investigués (modification de l'hyperémie conjonctivale et de la cytologie du liquide conjonctival). Aucun volontaire n'a déclaré avoir ressenti une irritation oculaire intolérable quelle que soit la concentration d'exposition. Le changement de l'hyperémie conjonctivale, déterminé à partir de l'évaluation des photographies du bulbe conjonctif, était corrélé avec les concentrations ($r = 0,37$ et $p = 0,017$) ; cependant l'augmentation n'était statistiquement significative que pour la concentration la plus élevée (990 ppm). Aucune modification cytologique du liquide conjonctival attribuable à l'exposition n'a été observée. Les auteurs supposent que le délai sans doute nécessaire pour observer ce type de changement n'a pas été respecté (prélèvements effectués immédiatement après l'exposition).

Dans une étude de Kjaergaard et al. (1998 cité par ACGIH 2002), les effets irritants du butan-1-ol ont été évalués chez 12 volontaires non-fumeurs après une exposition locale (uniquement un œil)

et une exposition corps-entier. Lors du test d'irritation oculaire, les sujets ont évalué de manière subjective l'intensité de la douleur sur une échelle analogique visuelle lorsque qu'un œil était exposé à 495, 990, 1980 ou 3960 ppm de butan-1-ol pendant 2 minutes. Le seuil de l'irritation oculaire était défini comme étant la concentration à laquelle le sujet déplaçait le curseur à une valeur supérieure à 10 % de la réponse maximale. Une semaine après le test oculaire court terme, les sujets ont été exposés à 0,8 ; 1,6 ou 3,3 ppm (soit 2,5 ; 5 et 10 mg.m⁻³) pendant au moins 90 minutes dans une chambre à hygrométrie et température contrôlée. Un groupe de contrôles exposés à de l'air pur a également été inclus dans cette étude. Les sujets ont quantifié de manière subjective l'irritation générale, l'intensité de l'odeur, l'irritation de l'œil, l'irritation de la gorge, l'inconfort thermique, l'éclairage et la qualité de l'air. En complément, les sujets rapportaient en continu leur perception de l'irritation des yeux, du nez et de la gorge. Les résultats de l'expérimentation dans la chambre montraient qu'en moyenne par rapport à l'absence d'exposition, l'irritation de l'œil, du nez et de la gorge restait inférieure à 5% durant l'exposition à de l'air pur et excédait 10 % quel que soit le temps d'exposition à du n- butanol. Selon les auteurs, les réponses aux deux doses les plus faibles 0,8 et 1,6 ppm étaient probablement biaisées par l'odeur du butan-1-ol alors que la réponse à la concentration la plus élevée traduisait certainement une irritation. En utilisant des mesures répétées, une analyse de variance multifactorielle, les auteurs montraient que l'intensité de l'irritation oculaire et de la gorge dans la chambre d'exposition étaient significativement associées aux niveaux d'exposition et au seuil d'irritation oculaire. Des interactions statistiquement significatives ont été trouvées entre le seuil d'irritation oculaire et d'autres mesures de l'irritation (irritation générale en chambre, irritation oculaire et irritation de la gorge) Ceci indiquait qu'une réponse plus importante était observée chez les sujets exposés dans la chambre qui présentaient les seuils d'irritation oculaire les plus bas.

Plus récemment le Monell Chemical Senses Center a conduit des études dont l'objectif était de déterminer les seuils de perception olfactive et d'irritation sensorielle du butan-1-ol chez des travailleurs exposés à l'acétone (n = 32) et des sujets naïfs (n = 32) (Wysocki et Dalton 1996 cité par ACGIH 2002). La méthode de latéralisation nasale a été utilisée pour discriminer de manière objective le seuil de perception olfactif du seuil d'irritation sensorielle (ce dernier correspond à la concentration nécessaire à la stimulation du nerf trijumeau). Chez les travailleurs et les sujets naïfs, le seuil de perception olfactive médian était de 0,17 ppm et le seuil d'irritation nasale médian était de 2042 ppm. Le seuil d'irritation nasale le plus faible était de 289 ppm parmi l'ensemble des sujets testés. La corrélation entre la limite de détection olfactive et le seuil d'irritation n'était pas statistiquement significative. Le fait de fumer n'était pas en relation avec ces deux seuils. A des concentrations inférieures aux seuils, les sujets naïfs rapportaient significativement plus d'irritations objectives que ne le faisaient les travailleurs (p < 0,006). Aux concentrations supérieures au seuil d'irritation intra-nasale, aucune différence de symptômes irritatifs n'a été observée entre les deux groupes.

Cometto-Muñiz et Cain (1998) ont déterminé le seuil olfactif et le seuil d'irritation chez des sujets normosmiques ou anosmiques (absence de la fonction olfactive). Peu de différences ont été notées entre les réponses quant au seuil d'irritation pour ces deux groupes. Chez les normosmiques, le seuil olfactif et le seuil de l'irritation intra nasal pour le butan-1-ol était de 28,8 ppm et 4163 ppm, respectivement (déterminés par lecture graphique). Cette étude suggère la possibilité d'utiliser le seuil olfactif dans certains cas pour déterminer le seuil d'irritation.

Ainsi, plusieurs études par inhalation chez l'homme (travailleurs ou volontaires) ont été recensées dans la littérature. Toutefois pour la plupart, aucune relation dose-réponse n'a pu être identifiée en raison notamment des limites essentiellement dues à une coexposition à plusieurs solvants et à une insuffisance de la description des études.

Au moins six études contrôlées non publiées ont montré des érythèmes chez quelques volontaires suite à l'application cutanée de butan-1-ol (3% en solution et maintenue en place avec un tampon occlusif). En revanche, les effets suivants n'ont pas été observés : sensibilisation, phototoxicité, photoallergie ou irritation franche (ACGIH 2002). De plus, des dermatites ont été associées à des expositions au butan-1-ol en milieu industriel.

Aucun effet délétère n'a été observé après l'administration orale, intramusculaire ou intraveineuse de 5 à 10 mL d'une solution isotonique saturée en butan-1-ol à des patients postopératoires. Les patients toléraient des perfusions intraveineuses de 500 mL d'une solution à 7% de butan-1-ol et des doses orales allant jusqu'à 1500 mL ou une solution à 7 %/jour pendant 10 jours (Revici et Ravich 1953 cité par ACGIH 2002).

Bunc et al. (2006) ont décrit un cas clinique correspondant à l'ingestion délibérée de butan-1-ol (dose inconnue) par un homme âgé de 47 ans. Les rapports établis mentionnent des symptômes généraux (céphalées, douleurs abdominales, vomissements), suivis d'une hypotonie musculaire, un coma, une hypotension, une insuffisance respiratoire et une acidose. L'analyse du contenu gastrique et des urines a confirmé la présence de butan-1-ol dans ces matrices. Un rétablissement était obtenu 30 heures après le début du traitement.

4.1.2 Toxicité chronique

Dans une étude de Valesquez et al. (1969 cité par ACGIH 2002), les auteurs ont examinés 11 hommes exposés à 80 ppm de butan-1-ol pendant une période allant de 3 à 11 ans durant la fabrication de rubans d'acétate de cellulose sans bénéficier de protection acoustiques. Neuf montraient une plus grande perte auditive en relation directe avec le temps d'exposition par rapport à un groupe contrôle de 47 travailleurs non-exposés au butan-1-ol et dont le niveau d'exposition au bruit était compris entre 90 à 100 décibels (dB). La perte auditive moyenne du groupe exposé au butan-1-ol était de 21 dB pour les fréquences centrales et atteignait une moyenne de 42 dB pour les fréquences entre 3000 et 4000 hertz (Hz). Cette étude suggère des propriétés ototoxiques pour le butan-1-ol. Selon les conclusions d'un rapport non publié, l'étude de Velazquez et al. présente des limites méthodologiques en ce qui concerne la mesure des concentrations d'exposition des travailleurs et les mesures audiologiques qui compromettent sa validité (Royster 1993 cité par ACGIH 2002).

Concernant la possibilité d'occurrence d'un syndrome psycho-organique après une exposition au butan-1-ol, aucun rapport de cas ou aucune étude épidémiologique pertinente n'a été identifié dans la littérature.

4.1.3 Cancérogénicité

Le butan-1-ol a été classé par l'US-EPA comme un composé du groupe D signifiant qu'il n'est pas classable comme cancérogène humain, en raison de l'absence de données humaines et animales (US-EPA 1991).

4.1.4 Reprotoxicité

Aucune donnée concernant le potentiel reprotoxique du butan-1-ol chez l'Homme n'a été retrouvée dans la littérature.

4.2 Toxicité chez l'animal

4.2.1 Toxicité aiguë

Les valeurs de toxicité aiguë du butan-1-ol (DL_{50} et CL_{50})²² rapportées dans la littérature sont présentées dans le tableau 4. Ces données montrent que ce composé présente une faible toxicité aiguë.

Tableau 4 : Données expérimentales sur la toxicité aiguë du butan-1-ol (OCDE 2001)

Voie	Espèce	DL_{50}/CL_{50}
Inhalation	Rat	> 8000 ppm (exposition de 4heures)
Cutanée	Lapin	3402-5300 mg.kg ⁻¹
Orale	Rat	790-4360 mg.kg ⁻¹
	Souris	2680 mg.kg ⁻¹
	Lapin	3500 mg.kg ⁻¹
	Hamster	1200 mg.kg ⁻¹

L'exposition de rats par inhalation à 8000 ppm de butan-1-ol pendant 4 heures n'est pas létale mais induit une narcose chez la moitié des animaux. La mort de souris exposées par inhalation à 6600 ppm de butan-1-ol est survenue au bout de 3 heures et faisait suite à une profonde narcose (DFG 2003).

Une réduction concentration-dépendante de l'activité de souris mâle Swiss (n=10) a été observée suite à l'inhalation de concentrations de butan-1-ol comprises entre 470 et 965 ppm pendant 4 heures (ACGIH 2002).

Korsak et Rydzynski (1994 cité par DFG 2003) ont évalué les effets du butan-1-ol sur la fonction neuromusculaire (test du rotarod). Une diminution des performances motrices a été rapportée chez les rats Wistar exposés par inhalation au butan-1-ol pendant 4 heures ($EC_{23,50} = 7759$ ppm).

De Ceaurriz et al. (1981) ont investigué l'irritation sensorielle potentiellement induite par 22 substances chimiques dont le butan-1-ol sur la base des critères définis par Kane et al. (1978). Le pouvoir irritant du butan-1-ol a été évalué en utilisant un test basé sur la diminution de la fréquence respiratoire due à une pause réflexe en début d'expiration (mesurée par plethysmographie). Une RD_{50} ²⁴ de 1268 ppm a été calculée chez des souris OF1 exposées par inhalation (en chambre) pendant 5 minutes au butan-1-ol.

Sur la base des travaux de Kane, De Ceaurriz *et al.* (1981) ont déterminé la concentration en butan-1-ol induisant chez l'Homme une légère voire aucune irritation sensorielle (et celle induisant une irritation tolérable. La VLEP-8h pour les irritants qui peut être déduite de la RD_{50} (Alarie et al., 2000) peut être estimée à $0,03 \cdot RD_{50}$ ²⁵ soit dans ce cas à 38 ppm.

Chez l'animal, quelle que soit la voie d'exposition considérée, les symptômes observés traduisent essentiellement une action du butan-1-ol sur le système nerveux central avec ataxie, prostration et coma. En outre, le butan-1-ol est un irritant oculaire, cutané et respiratoire (INRS 2011).

²² Dose létale pour 50% des animaux et concentration létale pour 50% des animaux

²³ EC_{50} : la concentration efficace 50 mesure la concentration d'un toxique qui induit une réponse à mi-chemin (médiane) entre la ligne de base et l'effet maximum après un certain temps d'exposition à celui-ci.

²⁴ Concentration qui induit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire

²⁵ La valeur limite de la concentration d'une substance irritante dans les ambiances de travail doit être comprise entre 0,01 et $0,1 \cdot RD_{50}$ et il est préconisé de choisir la médiane entre ces deux valeurs sur une échelle logarithmique soit $0,03 \cdot RD_{50}$ (Alarie 1981).

4.2.2 Toxicité à doses répétées

Crofton et al. (1994) ont évalué le potentiel ototoxique du butan-1-ol sur des rats Long Evans. Une exposition par inhalation (en chambre) à 4000 ppm de butan-1-ol (6 h/j pendant 5 j) n'induit aucune perte auditive (résultats de tests audiométriques réalisés entre 5 et 8 semaines après l'exposition).

Le rapport de Vyskocil et al. (2010) indique qu'il n'est pas possible de conclure quant à l'ototoxicité du butan-1-ol, sur la base des études de Velazquez et al. (1969) et Crofton et al. (1994).

Plusieurs études expérimentales ont évalué les effets neurotoxiques du butan-1-ol chez l'animal.

Korsak et al. (1994) ont mené une étude subchronique par inhalation sur des rats pour identifier les effets combinés du xylène et du butan-1-ol. Les animaux ont d'abord été exposés à chacun des solvants puis à un mélange des deux. L'exposition de rats mâles Wistar (12 animaux/groupe) à 50 (154 mg.m⁻³) ou 100 ppm (308 mg.m⁻³) de vapeurs de butan-1-ol 6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 3 mois dans une chambre d'exposition contrôlée induit une diminution de la performance motrice (évalué par le test « rotarod ») traduisant une dépression du système nerveux central à l'instar des solvants organiques. Cette conclusion a été remise en cause par la commission MAK (DFG 2003) qui, en exploitant la courbe dose réponse ayant permis d'identifier l'EC50, indique que l'exposition à des concentrations de 2 500 ppm pendant 4 heures ne produirait pas d'effets.

De légères modifications hématologiques (diminution de la concentration de l'hémoglobine et du nombre de globule rouge) ainsi qu'une augmentation de l'activité de peroxydation des lipides dans les microsomes hépatiques sont également rapportées. En revanche, aucune modification n'a été observée pour les paramètres biochimiques investigués, l'activité des mono-oxygénases (aniline p-hydroxylase et cytochrome P450) et la sensibilité à la douleur (test de la plaque chauffante). A noter qu'aucun examen histologique n'a été réalisé dans cette étude de toxicité subchronique.

Des groupes de 30 rats CD mâles et femelles (par dose d'exposition) ont été exposés quotidiennement par gavage à des doses de 0, 30, 125 ou 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de butan-1-ol pendant 13 semaines (Toxicity Research Laboratories 1986 cité par ACGIH 2002 et ECETOC 2003). Aucune relation dose effet n'a été mise en évidence en ce qui concerne la mortalité, le poids corporel ou celui des organes et la prise de nourriture. Les examens ophtalmologiques et histologiques n'ont révélé aucune différence entre les rats exposés et les rats du groupe contrôle.

Comme dans l'étude de Korsak et al. (1994), les auteurs ont rapportés des modifications hématologiques chez des femelles exposées à 125 et 500 mg/kg⁻¹ au bout de 6 semaines mais ils ont également rapporté que ces modifications étaient transitoires et n'étaient plus détectées à la fin de l'étude.

A la dose la plus élevée, 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹, une ataxie et une réduction de l'activité ont été observées durant les 6 dernières semaines de l'étude (l'incidence de ces signes cliniques étant la plus élevée entre la 11^{ème} et 13^{ème} semaine d'exposition). Toutefois l'ataxie et l'hypoactivité apparaissaient 2 à 3 minutes après l'administration et disparaissaient en moins d'une heure. Aucun effet n'était observé aux doses de 30 et 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

4.2.3 Génotoxicité

Les études de mutagénéicité du butan-1-ol avec *Salmonella typhimurium*, des cultures de lymphocytes humains, des cultures de fibroblastes (V79) de hamster Chinois, de cellules ovariennes, de cellules d'embryons aviaires n'ont pas démontré d'activité génotoxique (McCann et al. 1975, Obe et al. 1977, Lasne et al. 1984 et Bloom et al. 1982 cités par ACGIH 2002). Dans un test *in vivo* sur les micronoyaux de souris, le butan-1-ol n'a pas démontré d'activité clastogène (BASF 1998 cité par ACGIH 2002).

4.2.4 Cancérogénicité

Chez l'animal, aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature sur la cancérogénicité du butan-1-ol.

4.2.5 Reprotoxicité

Dans une étude de Nelson et al. (1989a), des rates gravides Sprague-Dawley ont été exposées par inhalation à 0, 3 500, 6 000 et 8 000 ppm de butan-1-ol (pureté : 99%), 7 heures/jour du 1^{er} au 19^{ème} jour de gestation (exposition additionnelle de 0,5 heures/jour correspondant au temps de purge des chambres d'inhalation). Une exposition à 8 000 ppm était associée à une augmentation du nombre de malformations des nouveaux nés due essentiellement à une augmentation du nombre de fœtus présentant des lésions rudimentaires au niveau des cervicales. Ces effets foetotoxiques ont été observés uniquement en présence d'une toxicité maternelle. De tels effets n'ont pas été observés aux concentrations de 3 500 ou 6 000 ppm. A la concentration de 8 000 ppm, 2 femelles gravides sont mortes.

Afin d'évaluer les effets d'une exposition prénatale du butan-1-ol sur le comportement de la descendance F1, des rats Sprague-Dawley ont été exposés par inhalation 7 heures / jour à 0, 3 000 ou 6 000 ppm de butan-1-ol. L'exposition des rates gravides s'étendait du 1^{er} au 20^{ème} jour de gestation et les rats mâles ont été exposés six semaines avant accouplement (avec des femelles non exposées). Aucune influence significative n'a été observée sur le comportement des nouveau-nés évalué entre le 10^{ème} et 90^{ème} jour après la naissance (tests neurocomportementaux et dosages de neuromédiateurs dans le cerveau). Par ailleurs, aucun effet sur le taux de fécondité n'a été observé (Nelson et al. 1989b).

Dans une étude de fertilité, des rates Wistar Imp :DAK (n = 11-17 animaux/groupe) ont reçu du butan-1-ol contenu dans l'eau de boisson (300, 1000 et 5000 mg.kg⁻¹.j⁻¹) pendant 8 semaines avant l'accouplement et durant la gestation (Sitarek et al. 1994). Le groupe contrôle composé de 16 rats a reçu uniquement de l'eau. Chez les femelles gravides exposées, aucun effet n'a été mis en évidence sur le gain de poids corporel et la prise de nourriture. La durée du cycle œstral, le poids des organes (absolu et relatif) et les paramètres hématologiques évalués étaient comparables dans les groupes exposés et le groupe contrôle.

Aucun effet sur la mortalité intra-utérine, le nombre d'implantation et le poids des fœtus n'a été observé. En revanche, une diminution de la longueur craniale-caudale des fœtus a été observée à la plus forte dose (3,8 cm versus 4 cm dans le groupe contrôle). Une augmentation de l'incidence de retards d'ossification a également été notée dans les groupes exposés à 5000 et 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ mais pas dans celui exposé à 1000 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Des anomalies développementales (dilatation de l'espace subarachnoïdien²⁶ et des ventricules cérébraux²⁷), dont l'incidence (nombre de portées concernées) étaient concentration-dépendante ont également été relevées dans les 3 groupes de doses. Des hydroencéphalies dont l'incidence n'était pas concentration dépendante ont également été observées à partir de 1000 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Sur la base des effets observés dès 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹, les auteurs concluent que l'exposition des fœtus au butan-1-ol induit des anomalies au niveau du squelette et du système nerveux central. Aucune comparaison des résultats de cette étude avec des témoins historiques n'est possible dans la mesure où les auteurs ont utilisés une souche de rats particulière.

Ema et al. (2005) ont réalisé une étude dont l'objectif était de répliquer les observations (anomalies morphologiques chez le fœtus exposé *in utero*) de Sitarek et al. (1994). Des rates International

²⁶ Incidence de l'effet (% de portées) : 0, 14, 25 et 78 % respectivement pour les groupes exposés à 0, 300, 1000 et 5000 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

²⁷ incidence de l'effet (% de portées) : 8, 57, 67 et 78 % respectivement pour les groupes exposés à 0 ; 0, 300, 1000 et 5000

Genetic Standard (n = 20 animaux/groupe) ont reçu du butan-1-ol contenu dans l'eau de boisson à 0,2 ; 1,0 ou 5,0 % (316, 1454 ou 5654 mg.kg⁻¹.j⁻¹) du 1^{er} au à 20^{ème} jour de gestation (Ema et al. 2005). Le groupe témoin a reçu uniquement de l'eau.

Chez les mères, une diminution significative du gain de poids ainsi que de la prise d'eau et de nourriture a été observée à la dose de 5,0 % (5654 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Concernant les effets sur la reproduction, aucun effet n'a été noté sur le nombre de corps jaune, d'implantations, de pertes pré ou post-implantatoires, de résorptions, de fœtus morts ou vivants et du ratio mâle/femelle. Une réduction du poids a été observée chez les fœtus issus du groupe de mères exposé à la dose de 5,0 % (5654 mg.kg⁻¹.j⁻¹). En revanche, contrairement à l'étude de Sitarek et al. (1994) aucune différence statistiquement significative n'a été relevée sur la longueur cranio-caudale des fœtus exposés par rapport à ceux du groupe contrôle. Une augmentation de l'incidence de variations squelettiques (petites côtes surnuméraires) et de retard d'ossification (nombre de phalanges) a été mise en évidence uniquement à la dose de 5,0 % (5654 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Aucune malformation interne ou externe n'a été observée dans cette étude. Les auteurs concluent que le NOAEL²⁸ pour la toxicité maternelle et fœtale est de 1% (1 454 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Contrairement à l'étude de Sitarek et al. (1994), aucun effet sur le développement des fœtus en l'absence de toxicité maternelle n'a été mis en évidence dans l'étude d'Ema et al. (2005). Ces derniers suggèrent que les souches de rats utilisées dans les 2 études pourraient expliquer les différences observées en ce qui concerne l'incidence des anomalies fœtales. Bien qu'ils utilisent une souche de rat particulière (provenant de leur propre laboratoire), Sitarek et al. ne fournissent aucun détail dans leur publication.

4.2.6 Données complémentaires sur la toxicité de l'acétate de butyle.

Dans la mesure où l'acétate de n-butyle est rapidement hydrolysé en butan-1-ol dans l'organisme, les données relatives à la toxicité systémique de l'acétate notamment chez le rat ont été prises en compte dans l'évaluation des effets du butan-1-ol sur la santé.

Sur la base des études de toxicité subchronique par inhalation disponibles (se reporter à l'annexe 1 pour leur description), les effets observés suite à l'exposition répétée à des vapeurs d'acétate de butyle chez le rat sont :

- une réduction transitoire de l'activité motrice (effet sur le système nerveux) ;
- une diminution du poids corporel et de la prise de nourriture ;
- des signes d'irritation nasale (légère nécrose de l'épithélium olfactif).

Ces effets sont observés à partir de 1500 ppm.

En revanche, aucun effet neurotoxique persistant n'a pu être mis en évidence par une batterie de tests fonctionnels, des tests comportementaux et des examens neurohistopathologiques. En outre, aucun effet systémique spécifique n'a été observé chez les animaux exposés par inhalation au n-butyl acétate.

Deux études portant sur l'acétate de n-butyle complétant les données relatives aux effets du butan-1-ol sur la reproduction et le développement sont décrites dans l'Annexe 1.

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

5 Construction des VLEP et recommandations

Chez l'Homme, l'exposition aux vapeurs de butan-1-ol induit principalement une irritation des yeux, de la peau, du nez et de la gorge. Des symptômes généraux sont également décrits : céphalées, vertiges et somnolence. Ces effets sont attribuables à la narcose aiguë induite par cette substance lors de fortes expositions.

Une réduction de l'activité motrice et une modification de certains paramètres hématologiques ont été mises en évidence chez des rats après une exposition subchronique par inhalation à 50 ou 100 ppm de butan-1-ol. La validité des observations sur la performance motrice des animaux peut être remise en cause par les résultats d'une étude de toxicité aiguë (de la même équipe) qui ne montre pas de tels effets chez des rats exposés pendant 4 heures à 2500 ppm. Par ailleurs, chez le rat, l'exposition par voie orale induit une dépression du système nerveux (ataxie et hypoactivité) ainsi que des modifications de certains paramètres hématologiques. Toutefois ces effets étaient transitoires. Les modifications de certains paramètres hématologiques observées chez l'animal n'ont pas été retrouvées dans une étude chez l'Homme (Stern et al. 1949).

En raison de l'hydrolyse rapide de l'acétate de n-butyle dans l'organisme, l'évaluation des effets systémiques du butan-1-ol a été complétée par des études portant sur l'acétate de n-butyle. Les effets mis en évidence par ces études de toxicité subchronique par inhalation chez le rat sont : une irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures, une diminution du poids corporel et une réduction de l'activité motrice à partir de 1500 ppm.

La perte de poids des animaux observée pour des concentrations élevées en acétate de n-butyle est associée à une réduction de l'alimentation des animaux. Il est difficile de conclure sur ce type d'effet chez l'animal qui peut être lié aux conditions expérimentales.

Concernant les effets neurologiques, seule une réduction de l'activité motrice a été mise en évidence. Les résultats des tests fonctionnels et comportementaux ainsi que des examens neurohistopathologiques n'ont pas mis en évidence d'autres modifications ayant pu objectiver une atteinte du système nerveux central comme suggéré par les auteurs de la publication.

En conclusion, aucun effet systémique spécifique à moyen ou long terme n'a pu être constaté. Par conséquent, il n'est pas proposé de VLEP-8h et seule une VLCT-15min est recommandée afin de prévenir des effets locaux aigus de type irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes supérieures.

5.1 Construction d'une VLCT-15min

A partir du profil toxicologique, l'irritation oculaire est retenue comme effet critique et l'étude de Stern et al. (1949) jugée de qualité suffisante est utilisée pour construire la VLCT-15 min.

Cette étude menée chez une cohorte de travailleurs suivie sur une période de 10 ans fixant de la baryte sur du papier photographique, montre que ceux-ci exposés à des concentrations moyennes de 200 ppm dans la zone de respiration, se plaignent de vision brouillée, de larmes, de photophobie, de brûlure, d'œdème modéré de la cornée et de conjonctivite œdémateuse. Quand les concentrations de butan-1-ol ont été réduites à 100 ppm ou moins, très peu de plaintes d'irritations ont été rapportées. Il est à noter que ces plaintes de courtes durées étaient associées à de courtes expositions qui dépassaient fréquemment 100 ppm. Par ailleurs, l'examen ophtalmique de ces cas n'a montré que de légers œdèmes de la cornée et de la conjonctivite. Il n'y a eu aucune modification des paramètres biochimiques, cliniques ni des radiographies pulmonaires.

La valeur de 100 ppm peut être considérée comme un LOAEL²⁹.

Ainsi partant du LOAEL de 100 ppm, il est proposé d'appliquer seulement un facteur d'ajustement de 3 pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL dans la mesure où il s'agit d'une étude chez l'Homme et que les plaintes d'irritation sont associées à de courtes expositions.

Soit : $100 \text{ ppm} / 3 = 33,3 \text{ ppm}$ soit 101 mg.m^{-3} arrondie à 100 mg.m^{-3} .

Une VLCT-15 min de 100 mg.m^{-3} est proposée.

5.2 Mention « peau »

D'après le document de Johanson et Rama (2008), le ratio « skin/air » pour le butan-1-ol est supérieur à 1 et donc supérieur au critère ECETOC³⁰ (les détails de ce calcul ne sont pas présentés dans le rapport).

Par ailleurs, sur la base des données quantitatives disponibles, l'absorption percutanée de cette substance n'est pas négligeable. Toutefois, compte tenu de la méthodologie du CES VLEP relative à l'attribution de la mention peau, celle-ci n'est pas attribuée pour les toxiques aigus. Or, le CES ne considère pas que le butan-1-ol puisse induire de toxicité systémique spécifique à moyen ou long terme. Par conséquent, la mention peau n'est pas attribuée.

5.3 Mention « ototoxique »

L'examen des études de Crofton et al. (1994) et de Velazquez et al. (1969) amènent le CES à s'interroger sur la pertinence d'attribuer la mention « ototoxique » au butan-1-ol.

L'étude de Crofton menée chez le rat, ne montre aucun effet ototoxique. Quant à celle de Velazquez, elle ne permet pas de conclure sur le lien de causalité entre exposition au butan-1-ol associé au bruit et perte auditive dans la mesure où dans cette étude les sujets n'étaient pas exposés au butan-1-ol seul, mais également à l'acétate de cellulose.

Ainsi, le peu de données scientifiques disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur l'effet ototoxique du butan-1-ol en cas de coexposition au bruit. Par conséquent, la mention « ototoxique » n'est pas attribuée.

²⁹ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

³⁰ La quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm^2) pendant 1h doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur une journée de travail de 8h à la VLEP-8h, en considérant une absorption pulmonaire de 50% et un volume d'air inspiré de 10 m^3 (ECETOC 1993).

6 Conclusions

VLEP-8h : non recommandée

VLCT-15min : 100 mg.m⁻³

Mention « peau » : non attribuée

Mention « ototoxique » : non attribuée

7 Bibliographie

- Aarstad, K., Zahlén, K., and Nilsen, O. G. (1985). Inhalation of butanols: changes in the cytochrome P-450 enzyme system. *Archives of toxicology*. Supplement. Archiv fur Toxikologie. Supplement 8, 418-21.
- Anses. (2014). 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.
- ACGIH. (2002). A n-butanol. In Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, USA). 7p.
- Alarie, Y. (1981) Bioassay for evaluating the potency of airborne sensory irritants and predicting acceptable levels of exposure in man. *Food Cosmet Toxicol*; 19: 623–6.
- Astrand, I., Ovrum, P., Lindqvist, T., Hultengren, M. (1976). Exposure to butyl alcohol: uptake and distribution in man. *Scandinavian journal of work, environment & health* 2, 165-75.
- Barton H. A., Deisenger P. J., English J.C., Gearhart, J.N., Faber, W. D., Tyler, T.R., Banton, M.I., Teeguarden, J., Andersen, M.E. (2000) Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals. *Toxicological sciences* 54, 251-261.
- Behl CL, Flynn GL, Kurihara T, Harper N, Smith W, Higuchi WI, Ho NF, Pierson CL(1980). Hydration and percutaneous absorption: I. Influence of hydration on alkanol permeation through hairless mouse skin. *J Invest Dermatol*; 75(4): 346-52.
- Behl, C.R., El-Sayed, A.A., Flynn, G.L. (1984). Hydration and percutaneous absorption : IV. Influence of hydration on n-alkanol permeation through rat skin; comparison with hairless and Swiss mice. *J Pharm Sci*; 72 (1) : 79-82.
- Boman, A., and Wahlberg, J. E. (1989). Percutaneous absorption of 3 organic solvents in the guinea pig (I). Effect of physical and chemical injuries to the skin. *Contact dermatitis* 21, 36-45.
- Boman, A., Hagelthorn, G., Magnusson, K. (1995). Percutaneous absorption of organic solvents during intermittent exposure in guinea pigs. *Acta dermato-venereologica* 75, 114-9.
- Boman, A., and Maibach, H. I. (1996). Human skin percutaneous absorption of n-butanol in vitro :effects of pretreatments and cosolvents. *Occupational Hygiene* 3, 427-439.
- Boman, A. and Maibach HI. (2000). Influence of evaporation and solvent mixtures on the absorption of toluene and n-butanol in human skin in vitro. *Ann Occuo Hyg* 44, 125-35
- Bunc, M., Pezdir, T., Mozina, H., Mozina, M., Brvar, M. (2006). Butanol ingestion in an airport hangar. *Hum Exp Toxicol*; 25(4): 195-197.
- Cometto-Muñoz, J. E., and Cain, W. S. (1998). Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *International archives of occupational and environmental health* 71, 105-10.
- Crofton, K.M., Lassiter, T.L., Rebert, C.S. (1994). Solvent-induced ototoxicity in rats: an atypical selective mid-frequency hearing deficit. *Hear Res*; 80(1) :25-30.
- David, R. M., Tyler, T. R., Ouellette, R., Faber, W. D., and Banton, M. I. (2001). Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. *Food and chemical toxicology* : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association 39, 877-86.
- David, R.M., Tyler, T.R., Ouellette, R., Faber, W.D., Banton, M.I., Garman, R.H., Gill, M.W., O'Donoghue, J.L. (1998). Evaluation of subchronic neurotoxicity of n-butyl acetate vapor. *Neurotoxicology*; 19(6):809-822.

- De Ceaurriz, J. C., Micillino, J. C., Bonnet, P., and Guenier, J. P. (1981). Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicology letters* 9, 137-43.
- DFG. (2003). The MAK-collection for occupational health and safety. Part I: MAK Value Documentations. n-Butyl alcohol. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Ge). 10 p.
- Di Vincenzo, G. D., and Hamilton, M. L. (1979). Fate of n-butanol in rats after oral administration and its uptake by dogs after inhalation or skin application. *Toxicology and applied pharmacology* 48, 317-25.
- ECETOC. (2003). Joint assesment of commodity chemicals n°41. n-butanol. (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels). 122 p.
- Ema, M., Hara, H., Matsumoto, M., Hirose, A., and Kamata, E. (2005). Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. *Food and chemical toxicology* : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association 43, 325-31.
- Gaillard, D., and Derache, R. (1965). Métabolisation de différents alcools présents dans les boissons alcooliques chez le rat. *Trav Soc Pharmacol Montpellier* 25, 541-562.
- Hempel-Jorgensen, A., Kjaergaard, S. K., and Molhave, L. (1998). Cytological changes and conjunctival hyperemia in relation to sensory eye irritation. *International archives of occupational and environmental health* 71, 225-35.
- INRS. (2011). n-butanol. In Fiche Toxicologique, FT80. (Institut National de Recherche et de Sécurité, France). 7 p.
- Johanson G et Rauma M. (2008). Basis for skin notation. Part1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list
- Kamil, I. A., Smith, J. N., and Williams, R. T. (1953). Studies in detoxication. XLVI. The metabolism of aliphatic alcohols; the glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *The Biochemical journal* 53, 129-36.
- Kane, L. E., Barrow, C. S., and Alarie, Y. (1979). A short-term test to predict acceptable levels of exposure to airborne sensory irritants. *American Industrial Hygiene Association journal* 40, 207-29.
- Kawai, T., Okada, Y., Odachi, T., Horiguchi, S., Zhang, Z.W., Moon, C.S., Furuki, K., Ukai, H., Inui, S., Ikeda, M.(1997). Monitoring of occupational exposure to 1-butanol by diffusive sampling and urinalysis. *International archives of occupational and environmental health* 69, 266-72.
- Korsak, Z., Wisniewska-Knypl, J., Swiercz, R. (1994) Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 7(2):155–166
- Lester, D., and Benson, G. D. (1970). Alcohol oxidation in rate inhibited by pyrazole, oximes, and amides. *Science (New York, N.Y.)* 169, 282-3.
- Nelson, B. K., Ege, J. F., RossM, Woodman, L.E., Silverman, L. (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25, 282-285..
- Nelson, B. K., Brightwell, W. S., Khan, A., Burg, J. R., Goad, P. T. (1989a). Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. *Fundamental and applied toxicology* : official journal of the Society of Toxicology 12, 469-79.
- Nelson, B. K., Brightwell, W. S., Robertson, S. K., Khan, A., Krieg, E. F., Jr.,Massari, V. J. (1989b). Behavioral teratology investigation of 1-butanol in rats. *Neurotoxicology and teratology* 11, 313-5.
- OECD. (2001) n-Butyl Alcohol – SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13. (Organization for Economic Cooperation and Development, Suisse). 112 p.
- Saillenfait, A. M., Gallissot, F., Sabate, J. P., Bourges-Abella, N., Muller, S. (2007). Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *Journal of applied toxicology* : JAT 27, 32-42.

- Scheuplein, R., and Blank, I. (1973). Mechanism of Percutaneous Absorption. IV. Penetration of Nonelectrolytes (Alcohols) from Aqueous Solutions and from Pure Liquids. *J Invest Dermatol.* 60, 286–296.
- Seitz, B. (1972). Vertiges severes apparus après manipulation de butanol et d'isobutanol. *Arch Mal Prof Méd Trav Sécur Soc* 33, 393-395.
- Sitarek, K., Berlinska, B., Baranski, B. (1994). Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. *International journal of occupational medicine and environmental health* 7, 365-70.
- Sterner, J. H., Crouch, H. C., Brockmyre, H. F., Cusack, M. (1949). A ten year study of butyl alcohol exposure. *Am Ind Hyg Assoc* 10, 53-59.
- Swiercz, R., Korsak, Z., Rydzynski, K. (1995). Kinetics of n-butyl alcohol and m-xylene in blood during single and combined inhalation exposure in rats. *International journal of occupational medicine and environmental health* 8, 361-5.
- Teeguarden, J. G., Deisinger, P. J., Poet, T. S., English, J.C., Faber, W.D., Barton, H.A., Corley, R.A., Clewell, H.J. 3rd (2005). Derivation of a human equivalent concentration for n-butanol using a physiologically based pharmacokinetic model for n-butyl acetate and metabolites n-butanol and n-butyric acid. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 85, 429-46.
- US-EPA. (1991). n-butanol. Oral RfD assessment last revised septembre 1990. Carcinogenicity assessment last revised March 1991. Integrated Risk Information System (IRIS). (United States Environmental Protection Agency, USA). 136 p.
- Videla, L.A., Fernandez, V., de Marinis, A., Fernandez, N., Valenzuela, A. (1982) Liver lipoperoxidative pressure and glutathione status following acetaldehyde and aliphatic alcohols pretratments in the rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 11 ;104(3) :965-70
- Vyskocil, A., Leroux, T., Truchon, G., Lemay, F., Gagnon, F., Gendron, M., Botez, S., El Majidi, N., Boudjerida, A., Lim, S., Emond, C., Viau, C. (2010). Alcool isobutylique normal in “Ototoxicité de substances industrielles seules ou en présence de bruit”. (Institut de recherché Robert-Sauvé en santé au travail (IRSST), Montreal). 7 p.
- WHO. (1987). International Programme on Chemical Safety (WHO-IPCS). Environmental Health Criteria 65 - Butanols : four isomers. (WHO, Geneva). En ligne : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc65.htm> (consulté en mars 2013).

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 du butan-1-ol 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

L'évaluation des méthodes de mesure a été réalisée au regard de la VLCT-15 min de 100 mg.m⁻³ recommandée par le CES VLEP.

Plusieurs dispositifs de mesure directe de la concentration dans l'atmosphère à l'aide de moniteurs portables de détection à photoionisation, à cellule catalytique ou à cellule IR sont écartés. Non spécifiques du butan-1-ol, sensibles aux conditions environnementales, leurs données de validation sont très partielles.

Des tubes colorimétriques à lecture directe avec prélèvement actif de l'air au travers du tube sont aussi écartés. Commercialisés pour l'évaluation des alcools légers, ces tubes n'assurent ni la spécificité pour doser que le butan-1-ol, ni la précision ou la durée de prélèvement nécessaire à la comparaison avec une VLCT-15min.

Ces méthodes par mesure directe avec un moniteur portable ou à l'aide d'un tube colorimétrique sont classées en catégorie 3.

Les méthodes associant un prélèvement passif par diffusion ou actif par pompage suivi d'une analyse sont regroupées, avec leur évaluation dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du butan-1-ol dans l'air des lieux de travail

N°	Méthodes	Protocoles similaires ³¹	Catégorie au regard de la VLCT-15min (pour le suivi des expositions court-terme et le contrôle technique réglementaire)
1	Prélèvement passif sur badges charbon actif, désorption solvant, analyse GC/FID (badges Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520, Radiello 130)	ISO 16200-2 (2000) HSE MDHS 88 (1997) IRSST 90-1 (1988)	3
2	Prélèvement passif sur tubes thermodésorbables Tenax TA, Chromosorb 106 ou Porapak, désorption thermique, analyse GC/FID	MDHS 80 (1995) DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997)	3
3	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption isopropanol/CS ₂ Analyse GC/FID	NIOSH 1401 (1984, rév. 1994), NIOSH 1405 (2003), IRSST90-1 (1988), OSHA 7 (2000), MDHS 96 (2000), ISO 16200-1 (2001)	1B
4	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption isobutanol/CS ₂ Analyse GC/FID	MTA/MA-016/A89 (1989)	1B
5	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption dichlorométhane/CS ₂ Analyse GC/FID	MétoPol 077/V01.02 (2013)	1B
6	Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption dichlorométhane/CS ₂ /MeOH Analyse GC/FID	BIA 6385 (1997)	2
7	Prélèvement actif sur tube gel de silice Désorption eau désionisée Analyse Head-Space/GC/FID	DFG (D) Lösungsmittelgemische (1998) DFG (E) Solvent mixtures 6 (1997)	3
8	Prélèvement actif sur tube gel de silice Désorption eau désionisée Analyse GC/FID	MétoPol 018 (2003) Repris dans NF X 43-267 (2004)	3

³¹ BIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz; DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft ; HSE : Health and Safety Executive ; IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail ; ISO : International Standard Organization ; MDHS : Methods for the Determination of. Hazardous Substances ; NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

9	Prélèvement actif Tenax TA ou Chromosorb 106 Désorption thermique Analyse GC/FID	MDHS 72 (1993) DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997) ISO 16017-1 (2001)	2
----------	---	--	----------

Le graphique, ci-dessous, présente le domaine pour lesquelles les différentes méthodes ont été testées, ainsi que leur limite de quantification. Les domaines de validation et les limites de quantification des méthodes 1, 2 et 8 n'apparaissent pas car ils ne sont pas renseignés ou sont difficilement extrapolables à une durée de 15 minutes.

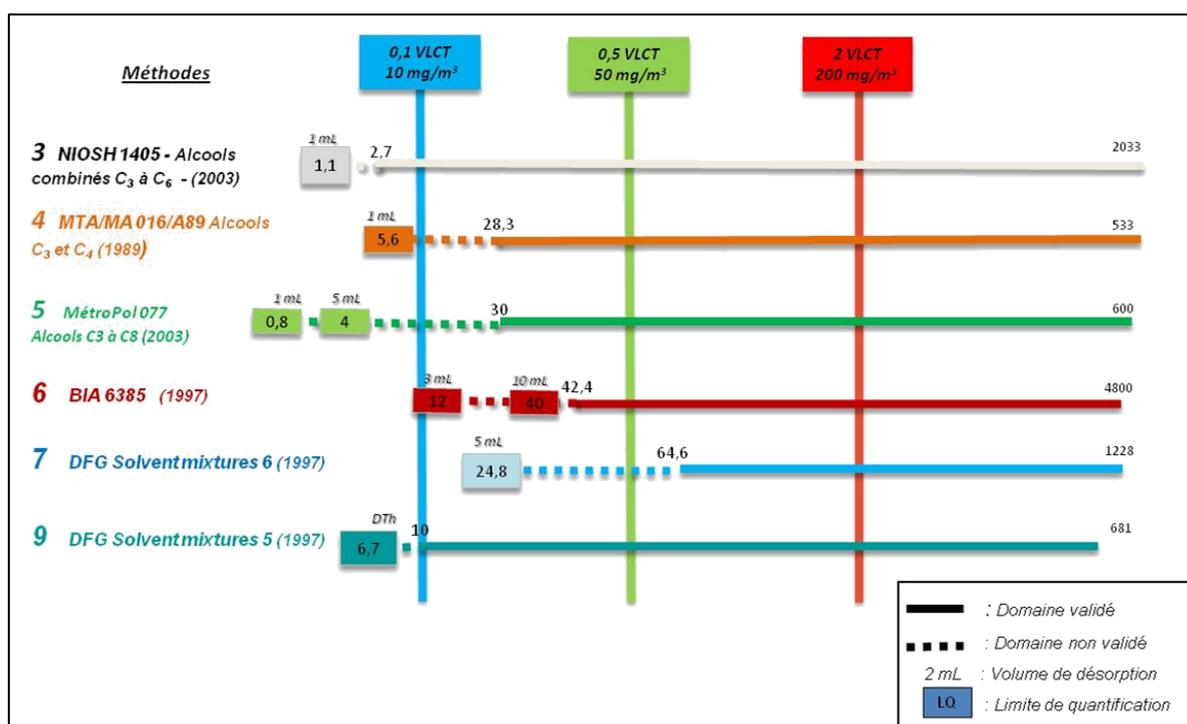


Figure 3 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min de 100 mg.m⁻³ du butan-1-ol

1.2 Discussion des méthodes de mesure

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

Aucune méthode n'est classée en catégorie 1A. Trois méthodes sont classées en catégorie 1B, les méthodes 3, 4 et 5, toutes basées sur un prélèvement actif au travers d'un tube de charbon actif, deux pages 100/50 mg, une désorption solvant et une analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme. Ces méthodes diffèrent par le solvant de désorption utilisé.

1.2.1.1 Méthode 3: Tube charbon actif, désorption isopropanol/CS₂, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans les protocoles NIOSH 1401(1994) et surtout NIOSH 1405 – Alcools combinés C₃ à C₆ - (2003), OSHA-7(2000), MDHS 96 (2000), IRSST 90-1 (1988) et également reprise dans la norme ISO 16200-1 (2001).

Le butan-1-ol est prélevé par pompage au travers d'un tube de type NIOSH (100/50 mg), il est désorbé dans 1 mL d'un mélange isopropanol/disulfure de carbone (5/95) pour être analysé par chromatographie gazeuse, colonne capillaire, avec détection par ionisation de flamme.

Le débit est fixé à 0,2 L.min⁻¹. La méthode recommande de ne pas dépasser un volume de 2 à 10 L, volume compatible avec le débit et la durée de prélèvement de 15 minutes.

Les paramètres relatifs à la validation sont rappelés ci-dessous :

Domaine de validation : 2,7 mg.m⁻³ à 2033 mg.m⁻³ pour un volume d'air prélevé de 3 L,

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

Limite de quantification : 1,1 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 3 L,

Efficacité de désorption (desorption efficiency): déterminée par dopage gazeux (NIOSH 1401) et liquide (NIOSH 1405) du tube, le coefficient de désorption est respectivement de 89% (1401) et 91% (1405),

Taux de récupération (recovery) : déterminé par dopage gazeux, il est de 100% dans la méthode NIOSH 1401,

Capacité de piégeage/volume de claquage : supérieure à 35 L d'une atmosphère renfermant une concentration de 610 mg.m⁻³ de butan-1-ol dans de l'air sec,

Linéarité du détecteur : réponse linéaire sur l'intervalle 0,1 à 2,0 VLCT-15min pour un volume d'air prélevé de 3 L,

Spécificité de la méthode : la méthode permet d'évaluer le butan-1-ol parmi ses isomères et d'autres alcools,

Conditions environnementales : l'humidité et les hydrocarbures affectent la capacité de piégeage,

Conservation des échantillons : 91% à 5°C et moins de 7 jours pour les concentrations faibles (1/10 VLCT-15min), 30 jours pour les concentrations importantes (10 VLCT-15min),

Incertitudes : la fidélité globale est estimée à 6,5% et la fidélité de mesure à 2,1 – 2,5%,

Domaine de mesure accessible : la concentration minimale quantifiable, 1,1 mg.m⁻³, est inférieure au dixième de la VLCT-15min et la limite de claquage largement supérieure à deux fois la VLCT-15min. En suivant les recommandations de la méthode, il est possible d'évaluer la concentration du butan-1-ol dans une atmosphère aux fins de comparaison avec sa VLCT-15min de 100 mg.m⁻³.

Les différentes caractéristiques de la méthode répondent à la plupart des exigences de la norme EN 482 pour le mesurage du butan-1-ol dans l'atmosphère sur une durée de 15 minutes. Du fait d'une validation réalisée dans un domaine plus adapté à l'estimation d'une VLEP-8h, de l'absence d'études sur l'impact des interférents identifiés et sur les conditions environnementales et de données d'incertitudes non comparables aux exigences de la norme EN 482, cette méthode est classée en catégorie 1B.

1.2.1.2 Méthode 4 : Tube charbon actif, désorption isobutanol/CS₂, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans le protocole MTA/MA-016/A89 - Alcools C₃ et C₄ - (1989) de l'INSHT³².

³² Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

Le butan-1-ol est prélevé par pompage au travers d'un tube de type NIOSH (100/50 mg), il est désorbé dans 1 mL d'un mélange isobutanol/disulfure (5/95) de carbone pour être analysé par chromatographie gazeuse, colonne remplie de 10% de FFAP sur Chromosorb W AW DMCS 80/100 mailles, avec détection par ionisation de flamme.

Le débit est fixé à 0,2 L.min⁻¹. La méthode recommande de ne pas dépasser un volume de 5 L, volume compatible avec le débit et la durée de prélèvement de 15 minutes.

Domaine de validation : 28,3 à 533 mg.m⁻³ pour un volume d'air prélevé de 3 L, dopage gazeux,

Limite de détection : 1,67 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 3 L,

Limite de quantification : 5,6 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 3 L,

Efficacité de désorption : 97,9%, déterminée par dopage gazeux,

Taux de récupération : supérieur à 92%, déterminé par dopage gazeux,

Capacité de piégeage/volume de claquage : affectée par l'humidité, elle est supérieure à 3 L d'une atmosphère à 87% d'humidité renfermant une concentration de 2560 mg.m⁻³ de butan-1-ol,

Linéarité du détecteur : linéaire sur l'intervalle 0,1 à 2,0 VLCT-15min pour un volume d'air prélevé de 3 L,

Spécificité de la méthode : la méthode permet d'évaluer le butan-1-ol parmi ses isomères et d'autres alcools,

Conditions environnementales : l'étude de l'influence de l'humidité a été menée, l'efficacité de désorption baisse à partir de 60% d'HR pour atteindre 88,9% à 90% d'HR,

Conservation des échantillons : à 21 jours, 5°C, 80,4% sont récupérés pour une concentration de 486 mg.m⁻³ et 3 L prélevés,

Incertitudes : Biais de la méthode : -7,5 à 3,5% corrigés de l'efficacité de désorption.

Fidélité analytique : 0,6 à 2,8%.

Fidélité de la méthode : 0,5 à 6%.

Domaine de mesure accessible : la concentration minimale quantifiable, 5,6 mg.m⁻³, est inférieure au dixième de la VLCT-15min et la limite de claquage est largement supérieure à deux fois la VLCT-15min. Il est donc possible en suivant les recommandations de la méthode d'évaluer la concentration du butan-1-ol dans une atmosphère aux fins de comparaison avec sa VLCT-15min de 100 mg.m⁻³.

Les différentes caractéristiques de la méthode répondent à la plupart des exigences de la norme EN 482 pour le mesurage du butan-1-ol dans l'atmosphère sur une durée de 15 minutes. Du fait de la validation réalisée dans un domaine plus adapté à l'estimation d'une VLEP-8h et de données d'incertitudes non comparables aux exigences de la norme EN 482, cette méthode est classée en catégorie 1B.

1.2.1.3 Méthode 5 : Tube charbon actif, désorption CH₂Cl₂/CS₂, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans la fiche 077 - Alcools C₃ à C₈ - du recueil de méthodes MétroPol de l'INRS³³ (2013). Dans cette méthode, deux types de tubes de contenances différentes peuvent être employés : le tube NIOSH 100/50 mg et un tube de grande capacité 900/300 mg. Pour l'évaluation de la méthode aux fins de comparaison à une valeur limite court terme mesurée sur 15

³³ Institut National de Recherche et de Sécurité

minutes, seules les données de validation concernant le tube NIOSH, plus apte à cet emploi, ont été retenues.

Le butan-1-ol est prélevé par pompage au travers d'un tube de type NIOSH (100/50 mg), il est désorbé dans 5 mL d'un mélange dichlorométhane/disulfure de carbone (10/90) pour être analysé par chromatographie gazeuse, colonne capillaire, avec détection par ionisation de flamme. La désorption peut être réalisée avec un volume de 1 mL.

Le débit est fixé à 0,2 L.min⁻¹. La méthode recommande de ne pas dépasser un volume de 6 L, volume compatible avec le débit et la durée de prélèvement de 15 minutes.

Domaine de validation : 30 à 600 mg.m⁻³ par dopage gazeux avec un volume d'air prélevé de 3 L (désorption 5 mL), ce qui correspond à 0,3 à 6 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection : 0,71 ng injecté, soit 1,18 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 3L et une désorption de 5mL, soit également 0,24 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 3 L et une désorption de 1 mL.

Limite de quantification : déterminée à partir de la limite de détection : 0,8 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 3 L et une désorption de 1 mL.

Efficacité de désorption : 98,2 ± 1,5%, déterminée par dopage gazeux sur le domaine de validation.

Taux de récupération : 96,4 ± 1,1%, déterminé par dopage gazeux sur le domaine de validation.

Capacité de piégeage/volume de claquage : pas de claquage constaté pour un prélèvement de 3 L d'une atmosphère renfermant une concentration de 600 mg.m⁻³ de butan-1-ol.

Linéarité du détecteur : vérifiée sur le domaine de validation, donc sur l'intervalle 0,1 à 2,0 VLCT-15min pour un volume d'air prélevé de 3 L,

Spécificité de la méthode : la méthode permet d'évaluer le butan-1-ol parmi ses isomères et d'autres alcools.

Conditions environnementales : aucune donnée sur l'influence de l'environnement sur l'évaluation. Néanmoins, l'influence des conditions environnementales est précisée dans les méthodes 3 et 4 mettant en œuvre le même support de prélèvement et la même technique analytique et peut donc être considérée comme similaire.

Conservation des échantillons : à 8 jours, température ambiante, 97,2 ± 2,5% sont récupérés pour des concentrations de 30, 300 et 600 mg.m⁻³ pour 3 L prélevés.

Incertitudes : écarts types attachés aux K_t, K_d, K_c, respectivement 1,1%, 1,5% et 2,5%.

Domaine de mesure accessible : la concentration minimale quantifiable, 0,8 mg.m⁻³, est inférieure au dixième de la VLCT-15min et la limite de claquage est largement supérieure à deux fois la VLCT-15min. Il est donc possible en suivant les recommandations de la méthode d'évaluer la concentration du butan-1-ol dans une atmosphère aux fins de comparaison avec sa VLCT-15min de 100 mg.m⁻³. **Les différentes caractéristiques de la méthode répondent à la plupart des exigences de la norme EN 482 pour le mesurage du butan-1-ol dans l'atmosphère sur une durée de 15 minutes. Du fait de l'absence d'études sur l'impact des interférents et des conditions environnementales et des données d'incertitudes non comparables aux exigences de la norme EN 482, cette méthode est classée en catégorie 1B.**

1.2.2 Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2

Deux méthodes sont classées en catégorie 2, les méthodes 6 et 9. La première est basée sur un prélèvement actif au travers d'un tube de charbon actif, deux plages 300/700 mg, une désorption

solvant et une analyse par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme. La seconde utilise un tube désorbable thermiquement analysé par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

1.2.2.1 Méthode 6: Tube grande capacité charbon actif, désorption MeOH/CH₂Cl₂/CS₂, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans la fiche 6385 (1997) du recueil de méthodes de l'IFA³⁴ (précédemment BIA). Le tube préconisé est un tube charbon actif 300/700 mg. Le butan-1-ol est prélevé par pompage au travers de ce tube puis désorbé dans 10 mL d'un mélange méthanol/dichlorométhane/disulfure de carbone (5/35/60) pour être analysé par chromatographie gazeuse, colonne capillaire, avec détection par ionisation de flamme. La désorption peut également être effectuée avec 3 mL.

Le débit est fixé à 0,33 L.min⁻¹. La méthode recommande de ne pas dépasser un volume de 160 L, volume compatible avec le débit et la durée de prélèvement de 15 minutes.

Domaine de validation : 42,4 à 4800 mg.m⁻³ pour un volume d'air prélevé de 5 L et une désorption de 10 mL.

Limite de détection : non renseignée,

Limite de quantification : 40 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 5 L et une désorption dans 10 mL, 12 mg.m⁻³ pour une désorption dans 3 mL.

Efficacité de désorption : non renseignée.

Taux de récupération : 95%.

Capacité de piégeage/volume de claquage : pas de claquage constaté pour un prélèvement de 5 L d'une atmosphère renfermant une concentration de 4800 mg.m⁻³ de butan-1-ol (désorption 10 mL).

Linéarité du détecteur : linéaire sur l'intervalle 0,4 à 2,0 VLCT-15min pour un volume d'air prélevé de 5 L et une désorption de 10 mL, 0,13 à 2,0 VLCT-15min pour une désorption dans 3 mL.

Spécificité de la méthode : la méthode permet d'évaluer le butan-1-ol parmi ses isomères et d'autres alcools.

Conditions environnementales : non renseignées.

Conservation des échantillons : maximum 14 jours.

Incertitudes : coefficient de variation : 1,5% à 42,4 mg.m⁻³ ; 7,4% à 1200 mg.m⁻³.

Domaine de mesure accessible : la concentration minimale quantifiable, 12 mg.m⁻³, est supérieure au dixième de la VLCT-15min et la limite de claquage est largement supérieure à deux fois la VLCT-15min. En suivant les recommandations de la méthode il est possible d'avoir une indication de la concentration du butan-1-ol dans une atmosphère aux fins de comparaison avec sa VLCT-15min de 100 mg.m⁻³.

Les différentes caractéristiques de la méthode montrent que certaines des exigences de la norme EN 482 ne sont pas respectées pour le mesurage du butan-1-ol dans l'atmosphère sur une durée de 15 minutes. Du fait entre autres éléments d'une sensibilité insuffisante due à un volume trop important de phase pour un prélèvement de 5 L, du manque d'information relative aux éventuels interférents et impact des conditions environnementales sur la qualité de la détermination et du fait de données d'incertitudes

³⁴ Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

non comparables aux exigences de la norme EN 482, cette méthode est classée en catégorie 2.

1.2.2.2 Méthode 9 : Prélèvement actif sur tube de désorption thermique, Tenax TA ou Chromosorb 106, désorption thermique, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans la fiche MDHS 72 du HSE (1993), le chapitre - Solvent mixtures 5 – du DFG (1997) et reprise dans la norme ISO 16017-1 (2001). Le tube préconisé est un tube désorbable thermiquement contenant pour le butan-1-ol soit 200 mg de Tenax TA, soit 300 mg de Chromosorb 106. Le butan-1-ol est prélevé par pompage au travers de ce tube puis désorbé thermiquement pour être analysé par chromatographie gazeuse, colonne capillaire, avec détection par ionisation de flamme.

Le débit est fixé à 0,004 L.min⁻¹. La méthode recommande de ne pas dépasser un volume de 5 L pour la phase Tenax TA ou 50 L pour le Chromosorb 106, volumes compatibles avec le débit et la durée de prélèvement de 15 minutes.

Domaines de validation : 10 à 130 mg.m⁻³ et 54,5 à 681,5 mg.m⁻³ pour un volume d'air prélevé de 60 mL,

Limite de détection : non renseignée,

Limite de quantification : 6,7 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 60 mL,

Efficacité de désorption : 99%,

Taux de récupération : 101,9% pour 97,7 mg.m⁻³ et un prélèvement d'air de 60 mL,

Capacité de piégeage/volume de claquage : pas de claquage constaté pour un prélèvement de 5 L pour la phase Tenax TA, ou 68 L pour le Chromosorb 106, d'une atmosphère renfermant une concentration de 685 mg.m⁻³ de butan-1-ol,

Linéarité du détecteur : linéaire sur l'intervalle 0,1 à 2,0 VLCT-15min pour un volume d'air prélevé de 60 mL,

Spécificité de la méthode : la méthode permet d'évaluer le butan-1-ol parmi ses isomères et d'autres alcools,

Conditions environnementales : aucune donnée sur l'influence de l'environnement sur l'évaluation,

Conservation des échantillons : Supérieure à 12 jours, plus de 94% retrouvés après 1 à 5 mois sur Tenax TA (MDHS 80),

Incertitudes : écart type fidélité 1,1 à 5,7% à 10 et 1010 mg.m⁻³ pour un prélèvement d'air de 60 mL,

Domaine de mesure accessible : la concentration minimale quantifiable, 6,7 mg.m⁻³, est inférieure au dixième de la VLCT-15min et la limite de claquage est largement supérieure à deux fois la VLCT-15min. Il est donc possible en suivant les recommandations de la méthode d'évaluer la concentration du butan-1-ol dans une atmosphère aux fins de comparaison avec sa VLCT-15min de 100 mg.m⁻³.

L'absence de donnée sur l'impact des conditions environnementales, la difficulté de prélever l'atmosphère avec une pompe réglée à un débit de 4 mL.min⁻¹, la difficulté d'étalonner cette pompe et la difficulté pour réaliser l'étalonnage en thermodésorption conduise le groupe à ne pas retenir cette méthode pour le mesurage du butan-1-ol dans

l'atmosphère sur une durée de 15 minutes. Cette méthode, considérée indicative, est classée en catégorie 2.

1.2.3 Explication de la classification des méthodes en catégorie 3

1.2.3.1 Méthode 1 : Prélèvement passif sur badges charbon actif, désorption solvant, analyse GC/FID (badges Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520, Radiello 130)

Cette méthode est décrite dans le protocole MDHS 88 du HSE (1988), 90-1 de l'IRSST (1988) et reprise dans l'ISO 16200-2 (2000).

La méthode est classée en catégorie 3 en raison du manque de données de validation, taux de récupération, niveau de claquage, limite de quantification, conservation... ou de données de validation compatibles avec la mesure d'une VLCT-15min. Pour certains badges, 3M 3500 et 3520, Dräger ORSA-5 et SKC 575-001, le débit de diffusion est soit calculé, soit extrapolé et partiellement conforme à l'EN 838 (Procédures pour le mesurage des gaz et vapeurs à l'aide de dispositifs de prélèvement par diffusion). Pour le badge Radiello 130, les données de validation concernent une évaluation réalisée par rapport à la valeur limite de l'ACGIH 1995, soit 152 mg.m^{-3} , sur des durées étagées entre 30 minutes et 8 heures. L'extrapolation sur 15 minutes, sans donnée sur la stabilisation du débit de diffusion en début d'exposition, n'est pas justifiée.

1.2.3.2 Méthode 2 : Prélèvement passif sur tubes thermodésorbables Tenax TA, Chromosorb 106, désorption thermique, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans le protocole MDHS 80 du HSE (1995) et le chapitre - Solvent mixtures 5 – du DFG version anglaise de 1997 ou version allemande de 1998 (Lösungsmittelgemische)

La méthode est classée en catégorie 3 en raison de l'absence d'un débit de diffusion propre au butan-1-ol.

1.2.3.3 Méthode 7 : Prélèvement actif sur tube gel de silice, désorption eau désionisée, analyse Head-Space/GC/FID

Cette méthode est décrite dans le chapitre – Solvent mixtures 6 – du DFG version anglaise de 1997 ou version allemande de 1998 (Lösungsmittelgemische).

La méthode est classée en catégorie 3 en raison de son manque de sensibilité (0,6 VLCT-15 min) et la pollution du système analytique lorsque des hydrocarbures sont prélevés conjointement au butan-1-ol.

1.2.3.4 Méthode 8 : Prélèvement actif sur tube gel de silice, désorption eau désionisée, analyse GC/FID

Cette méthode est décrite dans la fiche 018 du recueil MétroPol de l'INRS et est reprise dans la norme NF X 43-267 (2004).

La méthode est classée en catégorie 3 en raison de l'absence de donnée de validation.

2 Conclusions et recommandations

Aucune méthode recensée ne répond parfaitement aux exigences de la norme NF EN 482 pour être classée en **catégorie 1A**.

Le groupe recommande trois méthodes classées en **catégorie 1B**, adaptables pour la mesure de la VLCT-15min du butan-1-ol de 100 mg.m⁻³ recommandée par le CES VLEP.

Ces trois méthodes reposent sur le même principe, prélèvement au débit de 0,2 L.min⁻¹ au travers d'un tube charbon actif de type NIOSH, 100/50 mg, désorption dans un solvant organique, analyse en chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme. Ces méthodes, sensibles et sélectives, font appel à des techniques et des matériels courants dans les laboratoires concernés.

Deux autres méthodes ont été classées par le groupe en **catégorie 2** :

- une méthode utilisant un tube de charbon actif de grande capacité, 300/700 mg, capacité entraînant une perte significative de la sensibilité et peu utile pour un prélèvement de 15 minutes,
- une méthode basée sur la désorption thermique et un prélèvement à 4 mL.min⁻¹ déclassée par le groupe du fait de la difficulté de régler la pompe, la contrôler et réaliser l'étalonnage à partir de tubes dopés.

Le groupe a classé en **catégorie 3** :

- les moniteurs portables pour la mesure directe ainsi que les tubes à réactif colorimétrique du fait de l'absence de sélectivité de ces matériels,
- les méthodes passives reposant sur le principe de la diffusion du fait de l'absence de donnée de validation compatibles avec le domaine étudié, 0,1 à 2 VLCT-15min soit 10 à 200 mg.m⁻³ de butan-1-ol dans l'atmosphère étudiée,
- les méthodes faisant appels aux prélèvements actifs sur gel de silice et désorption avec de l'eau désionisée, ces méthodes sont moins sensibles et sujettes aux interférents tels les hydrocarbures.

Le groupe recommande donc les méthodes suivantes :

Méthodes	Protocoles	Catégorie au regard de la VLCT-15min (pour le suivi des expositions court-terme et le contrôle technique réglementaire)
Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption isopropanol/CS ₂ Analyse GC/FID	NIOSH 1401 (1984, rév. 1994) NIOSH 1405 (2003), IRSST 90-1 (1988) OSHA 7 (2000), MDHS 96 (2000), ISO 16200-1 (2001)	1B

Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption isobutanol/CS ₂ Analyse GC/FID	MTA/MA-016/A89 (1989)	1B
Prélèvement actif sur tube charbon actif Désorption dichlorométhane/CS ₂ Analyse GC/FID	MétoPol 077/V01.02 (2013)	1B

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

3 Bibliographie

ISO 16200-2 (juin 2000) : Qualité de l'air des lieux de travail -- Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse -- Partie 2: Méthode d'échantillonnage par diffusion

AFNOR NF EN ISO 16017-1 (mars 2001) : Air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail -- Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par tube à adsorption/désorption thermique/chromatographie en phase gazeuse sur capillaire -- Partie 1: Échantillonnage par pompage

AFNOR NF ISO 16200-1 Décembre 2001 :Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 1 : méthode d'échantillonnage par pompage

AFNOR NF X 43-267 (juillet 2004) : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques – Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant

AFNOR NF EN 482 (juillet 2012) : Exposition sur les lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques

BIA 6385 (1997) : 1-butanol - IFA-Arbeitsmappe Messung von Gefahrstoffen - Erich Schmidt Verlag GmbH & Co

DFG (E) Solvent mixtures 6 (1997) – *Published in AirMonitoringMethods, Vol.6*
Angerer, J., Flammenkamp, E., Hebisch, R., Krämer, W., Kuck, M., Lichtenstein, N., Risse, U., Schröter, U. and Tschickardt, M. 2012. Solvent mixtures [Air Monitoring Methods, 2002f]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 201–209 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.am0lmix006e0006f/full>, accédé le 20/08/2013)

DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997) – *Published in AirMonitoringMethods, Vol.6*

Angerer, J., Flammenkamp, E., Hebisch, R., Krämer, W., Kuck, M., Lichtenstein, N., Risse, U., Schröter, U. and Tschickardt, M. 2012. Solvent mixtures [Air Monitoring Methods, 2002e]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 177–199

(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.am0lmix005e0006e/full>, accédé le 20/08/2013)

HSE MDHS 72 (march 1993) : Volatile organic compounds in air Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography, (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs72.pdf>, accédé le 20/08/2013)

HSE MDHS 80 (august 1995) : Volatile organic compounds in air. Laboratory method using diffusive solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs80.pdf>, accédé le 20/08/2013)

HSE MDHS 88 (december 1997) : Volatile organic compounds in air. Laboratory method using diffusive samplers, solvent desorption and gas chromatography (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs88.pdf>, accédé le 20/08/2013)

HSE MDHS 96 (march 2000) : Volatile organic compounds in air - Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, solvent desorption and gas chromatography, (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs96.pdf>, accédé le 20/08/2013)

INRS MétroPol 077/V01.02 (2013) : Alcools en C3 à C8 (prélèvement sur charbon actif) ([http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.Nsf/F59323BA1B9964BFC1256E3600310528/\\$File/077.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.Nsf/F59323BA1B9964BFC1256E3600310528/$File/077.pdf), accédé le 20/08/2013)

INRS MétroPol 018 (2003) : Alcools ([http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.Nsf/B51B284961FAE1B9C1256D5C00420992/\\$File/018.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.Nsf/B51B284961FAE1B9C1256D5C00420992/$File/018.pdf), accédé le 20/08/2013)

INSHT MTA/MA-016/A89 (1989) : Determinación de alcoholes (2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol) en aire - Método de adsorción en carbón activo / Cromatografía de gases (http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA_016_A89.pdf, accédé le 20/08/2013)

IRSST 90-1 (1988) : Alcool butylique normal (<http://www.irsst.qc.ca/-RSST71-36-3.html>, accédé le 20/08/2013)

NIOSH 1401 (issue 2, 14 august 1994) : Alcohols II. Niosh Manual of Analytical Method, 4th edition. (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/1401.pdf>, accédé le 20/08/2013)

NIOSH 1405 (issue 1, 15 march 2003) : Alcohols combined. Niosh Manual of Analytical Method, 4th edition. (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/1405.pdf>, accédé le 20/08/2013)

OSHA 7 (May 2000) : Organic Vapors. Sampling and Analytical Methods (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org007/org007.html>, accédé le 20/08/2013)

1

2

ANNEXES

3

Annexe 1 : partie A - Description des études de toxicité sur l'acétate de n-butyle pertinentes pour l'évaluation des effets sur la santé du butan-1-ol

Dans la mesure où l'acétate de n-butyle est rapidement hydrolysé en butan-1-ol dans l'organisme, les données relatives à la toxicité systémique de l'acétate ont été prises en compte dans l'évaluation des effets sur la santé du butan-1-ol.

Dans une étude de toxicité subchronique par inhalation conduite par Bernard et al. (1996 cité par DECOS 2001), des rats mâles et femelles Sprague Dawley, (15 animaux/sexe/groupe) ont été exposés à 0, 550, 1 500 et 3 000 ppm (0, 2662, 7260 et 14250 mg.m⁻³ ; concentrations nominales) d'acétate n-butyle vapeur, 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant 13 à 14 semaines.

Pendant l'exposition, des observations cliniques ainsi que l'évaluation du poids corporel et de la prise de nourriture ont été effectuées régulièrement. Les auteurs ont également évalué les effets de l'exposition sur la mortalité, les paramètres hématologiques et biochimiques, le poids des organes. Des examens ophtalmologiques et histologiques ont également été réalisés. Lors du 30^{ème} jour d'exposition, 5 animaux/sexe/groupe ont été sacrifiés afin de réaliser des examens pathologiques.

Aucune mortalité n'a été constatée dans les groupes exposés à l'acétate de n-butyle.

Dans le groupe exposé à 3000 ppm, tous les animaux ont présenté une réduction de l'activité (hypoactivité définie comme moins de mouvement, diminution de la vigilance et une réponse plus lente à taper sur la paroi de la chambre par rapport aux animaux du groupe contrôle) de gravité mineure. Occasionnellement, une sialorrhée et une rougeur du menton ont été rapportées. Une diminution du poids corporel et de la prise de nourriture par rapport au groupe contrôle a été observée tout au long de l'étude. Le gain de poids corporel représentait 62 et 78% de celui des animaux du groupe contrôle respectivement pour les mâles et les femelles. Aucun effet sur les yeux ainsi que les paramètres hématologiques et biologiques n'a été mis en évidence. Il est également rapporté : une diminution du poids absolu du foie et des reins, du poids absolu et relatif de la rate (mâles), une augmentation du poids de la grande surrénale et des poumons. Les lésions mises en évidence par l'examen histologique étaient limitées à l'estomac (incidence faible) et aux fosses nasales (légère nécrose de l'épithélium olfactif chez tous les animaux).

Dans le groupe exposé à 1 500 ppm, une faible hypoactivité a été observée chez tous les animaux. Une diminution du poids corporel a été observée à partir de la semaine 6 chez les mâles et de la semaine 2 chez les femelles. Le gain de poids corporel représentait 70-80% de celui des animaux du groupe contrôle. Une diminution de la prise de nourriture a également été notée tout au long de l'étude. Une diminution du poids absolu de la rate, du foie et des reins (femelles) ainsi qu'une augmentation du poids relatif de la glande surrénale ont été rapportées. L'examen histologique a mis en évidence uniquement une légère nécrose de l'épithélium olfactif chez 4 femelles sur 10 et 3 mâles sur 10.

Aucun effet n'a été observé dans le groupe exposé à 550 ppm.

Cette étude montre que que l'exposition des rats à partir de 1 500 ppm induit une nécrose de l'épithélium olfactif, une diminution du gain de poids et une diminution transitoire de l'activité motrice (atteinte du système nerveux). Un LOAEL subchronique de 1 500 ppm (7245 mg/m³) et un NOAEL de 500 ppm (2415 mg/m³) peuvent être identifiées pour une légère nécrose de l'épithélium olfactif, l'hypoactivité et la réduction du gain de poids corporel.

Dans une étude de neurotoxicité subchronique par inhalation menée par David et al. (1998), des groupes de 30 à 40 rats Sprague-Dawley (par dose d'exposition) de chaque sexe ont été exposés à l'acétate de n-butyle à 0, 500, 1 500 ou 3 000 ppm, 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 14 semaines. Une batterie d'observations fonctionnelles (Functional observations batteries/FOB), des évaluations de l'activité motrice, des examens neurohistopathologiques (examen macroscopique et microscopique des tissus de cerveau, moelle épinière, racines dorsales et ventrales épinière, ganglions de la racine dorsale, nerfs sciatique et tibial) ainsi que des tests comportementaux

(Schedule-controlled operant behavior/SCOB) ont été réalisés pendant les semaines 1, 4, 8 et 13, et à la fin de la période d'exposition. Cinq animaux disposant de nourriture à volonté (ad libitum) ont été choisis aléatoirement dans chaque groupe d'exposition pour des examens neurohistopathologiques. Les observations cliniques ont été faites à travers la fenêtre de la chambre d'inhalation avant, pendant et après l'exposition et pendant le test FOB.

Des signes transitoires de sédation et une hypoactivité ont été observés uniquement durant l'exposition à 1 500 et 3 000 ppm.

Une réduction de poids a été observée dans le groupe exposé à 3 000 ppm et dont la nourriture était fournie ad libitum ainsi que chez certaines femelles exposées à 1 500 ppm (LOAEL) et également nourries ad libitum.

Une augmentation de l'activité motrice a été observée uniquement chez les mâles exposés à 3000 ppm lors de la semaine 4. En revanche aucun effet sur l'activité motrice n'a été observé entre les semaines 8 et 14.

Aucun effet neurotoxique lié à l'exposition n'a été mise en évidence par les tests FOB et SCOB ainsi que par l'évaluation de l'activité motrice et les examens histopathologiques dans les groupes exposés.

Les auteurs ont conclu que l'exposition aux vapeurs d'acétate de n-butyle provoque des signes aigus transitoires de réduction des niveaux d'activités (sédation et hypoactivité) à une exposition à 1 500 ppm (7245 mg.m⁻³) et 3 000 ppm (14490 mg.m⁻³), mais aucun signe de neurotoxicité à moyen terme n'a été mis en évidence sur la base des résultats des tests FOB, de la mesure de l'activité motrice, de l'examen microscopique des tissus du système nerveux, et des critères du SCOB. Une NOAEL de 500 ppm (2415 mg.m⁻³) pour les réductions des niveaux d'activité et du gain de poids corporel ont été identifiées à partir de cette étude.

Suite à l'étude précédente sur la neurotoxicité de l'acétate de n-butyle, David et al. ont publié en 2001 une deuxième étude de toxicité subchronique par inhalation qui comprenait également une évaluation des effets neurologiques de l'acétate n-butyle. Dans cette étude des rats Sprague Dawley mâles et femelles (30 animaux /groupe) ont été exposés 6 heures/jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines consécutives à des concentrations atmosphériques de 500, 1500 ou 3000 ppm (avec un groupe contrôle exposé à l'air filtré).

Les deux concentrations les plus élevées (1500 et 3000 ppm) ont produit des signes transitoires d'hypoactivité durant la période d'exposition, une diminution du poids corporel et de la prise de nourriture ainsi que des signes d'irritation du tractus respiratoire supérieur (nécrose de l'épithélium olfactif). Selon les auteurs, ces lésions de l'épithélium olfactif seraient attribuables aux produits (butan-1-ol et acide acétique) de l'hydrolyse de l'acétate de n-butyle. Des variations du poids absolu de certains organes (foie, reins, cerveau) ont été observées à 1500 et 3000 ppm. Toutefois lorsqu'ils étaient rapportés au poids corporel, (poids relatif) ces variations n'étaient plus observées (à l'exception de la rate). Par ailleurs, le poids relatif des poumons était significativement plus élevé dans le groupe exposé à 3 000 ppm par rapport au groupe contrôle. A noter que ces variations de poids n'étaient accompagnées d'aucune modification histopathologique au niveau de ces organes. L'examen hématologique n'a révélé aucun effet sur ces paramètres. Les signes de toxicité observés peuvent être attribués au butan-1-ol, l'acétate étant rapidement hydrolysé par les estérases pulmonaires et sanguines (Barton et al. 2000). Les auteurs mentionnent que la perte de poids des rats exposés à 500 ppm n'était pas significativement différente du groupe contrôle.

Les auteurs concluent que l'exposition des rats aux vapeurs d'acétate de n-butyle induit des signes transitoires de réduction de l'activité à 1500 et 3000 ppm. Une diminution du poids corporel et de la prise de nourriture a également été observée à 1500 et 3000 ppm mais aucun effet systémique spécifique n'a été mis en évidence. A des concentrations de 1500 et 3000 ppm, une irritation du tractus respiratoire supérieur localisée a été notée au niveau des zones de la cavité nasale présentant une activité carboxylestérase sans qu'aucune atteinte pulmonaire ne soit mise en évidence. Un NOEL (Non Observed Effect Level) de 500 ppm est proposé par les auteurs (sans préciser les effets).

Les résultats d'une étude portant sur les effets de l'acétate de n-butyle sur le système reproducteur mâle chez le rat sont rapportés dans le document de l'ACGIH (2002). Des rats mâles nourris *ad libitum* ont été exposés par inhalation pendant au moins 65 expositions à 0, 500, 1500 ou 3000 ppm d'acétate de n-butyle 6 heures/jour pendant une période de 14 semaines (Research Triangle Institute 1996 cité par ACGIH 2002). À l'autopsie les testicules droits ont été préparés pour un examen histologique et les testicules gauches et les épидидymes ont été congelés avant de procéder à la détermination de la concentration en spermatozoïdes. Globalement, il n'a pas été mis en évidence de toxicité sur la reproduction masculine. Le NOAEL pour la toxicité sur la reproduction masculine par inhalation était de 3000 ppm. Le NOAEL pour le gain de poids corporel était de 500 ppm. Ces résultats sont en accord avec l'absence d'atteintes testiculaires lors d'une étude de toxicité subchronique de 90 jours par gavage portant sur le butan-1-ol (ACGIH 2002).

Dans une étude de Saillenfait et al. (2007), des rats femelles Sprague Dawley ont été exposées (corps entier) à 0, 500, 1000, 2000 ou 3000 ppm de vapeurs d'acétate de n-butyle 6 heures/jour du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation. La toxicité maternelle était mise en évidence par une diminution significative du gain de poids corporel à 2 000 (LOAEL) et 3 000 ppm et par une diminution de la prise de nourriture à 1 000 ppm. Les effets sur le développement prénatal étaient limités à une diminution significative du poids fœtal à 3 000 ppm (LOAEL). Les auteurs concluent à l'absence d'effets spécifiques sur le développement lors de l'exposition à l'acétate de n-butyle.

Bibliographie

- ACGIH. (2002). A n-butanol. In Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, USA). 7p.
- Health Council of the Netherland (2001). n-, iso-, sec, and tert-Butyl acetate. Health-based recommended occupational exposure limit. No. 2001/03OSH The Hague.
- David R. M., Tyler T.R., Ouellette R., Faber W.D., Banton M.I., Garman R.H., Gill M.W., O'Donoghue J.L (1998). Evaluation of subchronic neurotoxicity of n-butyl acetate vapor. *Neurotoxicology*. 19(6):809-22.
- David, R. M., Tyler, T. R., Ouellette, R., Faber, W. D., and Banton, M. I. (2001). Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapor. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 39, 877-86.
- Saillenfait, A. M., Gallissot, F., Sabate, J. P., Bourges-Abella, N., Muller, S. (2007). Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *Journal of applied toxicology : JAT* 27, 32-42.

Annexe 2 : partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure du butan-1-ol dans l'air des lieux de travail

Annexe B.1 : Méthode 1 : Prélèvement passif sur badges charbon actif, désorption solvant, analyse GC/FID (badges Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520, Radiello 130)

METHODE n°1		Prélèvement passif sur badges charbon actif, désorption solvant, analyse GC/FID (badges Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520, Radiello 130) ISO 16200-2 (2000), MDHS 88 (1997), IRSST 90-1 (1988)
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement passif par diffusion
	Système de prélèvement	Prélèvement sur badges axial charbon actif (Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520) Prélèvement sur badge radial carbone graphité (Radiello 130)
	Débit	ORSA-5 : 6,46 mL.min ⁻¹ (B**); SKC 575-001 : 15,5 mL.min ⁻¹ (B); 3M 3500 et 3520 : 34,3 mL.min ⁻¹ (C***), Radiello : 74 mL.min ⁻¹ (A*)
	Volume	Volume d'air recommandé : ORSA-5 : 0,134 à 3,1 L ; SKC 575-001 : 0,465 à 7,44 L 3M 3500 et 3520 : 16,5 L ; Radiello 130 : 2,22 à 35,52 L
	Durée	Durée recommandée : Pour l'ensemble des badges 30 min à 8h, sauf 3M 3500 et 3520 8h.
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 2mL de CS ₂ , 3M 3500 et 3520 1,5 mL.
	Technique d'analyse	GC/FID avec colonne capillaire
	Paramètres analytiques	ORSA-5, SKC 575-001, 3M 3500 et 3520 : Colonne 100% diméthylsiloxane (BP1) ou 7% cyanopropyl 86% méthylsiloxane, 0,2 mm, 50 m, film 0,5 à 1µm (BP10), He 0,7 mL.min ⁻¹ , 50-200°C à 5°C.min ⁻¹ Radiello : colonne 100% diméthylpolysiloxane, 0,2 mm, 50 m, film 0,5 µm, 3 µL injecté, N ₂ , inj 240°C, four 50°C 5 min, 5°C.min ⁻¹ 50-80°C, 15°C.min ⁻¹ 80-135°C, 20°C.min ⁻¹ 135-220°C, 220°C 10 min.

* : A Conforme à EN 838 (1996), niveau 1A ou protocole NIOSH ; ** : B Partiellement conforme EN 838, niveau 1A ; *** : Débit calculé.

METHODE n°1		Prélèvement passif sur badges charbon actif, désorption solvant, analyse GC/FID (badges Dräger ORSA-5, SKC 575-001, 3M-3500 et 3520, Radiello 130) ISO 16200-2 (2000), MDHS 88 (1997), IRSST 90-1 (1988)
Paramètres		
Domaine de validation pour 15 min de prélèvement / étendue de mesure		Non renseigné pour ORSA-5, SKC 575-001, 3M 3500 et 3520, Radiello 130 : 30 à 9728 mg.m ⁻³ (0,1 à 2 VL ACGIH 1995, 152 mg.m ⁻³ sur 30 min à 8h)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Non renseigné pour tous les badges
Taux de récupération		Non renseigné pour ORSA-5 et SKC 575-001 ; 95% pour 3M 3500 et 3520 ; >75% pour Radiello 130
Capacité / Volume de claquage		Non renseigné pour ORSA-5 et SKC 575-001 ; 21 mg soit 41 g.m ⁻³ pour 3M 3500 et 3520 ; 304 mg.m ⁻³ pour Radiello 130
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation lorsqu'il est précisé.
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Non renseigné pour tous les badges sauf Radiello 130, 15 j à 2 VL 1996 sur 30 min soit 7 VLCT-15min recommandée par le CES VLEP
Conditions environnementales		Non renseigné sauf influence sur le débit de l'humidité au-dessus de 50% et de la chaleur.
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Incertitude élargie (intervalle de confiance à 95%) : ±14,5%, dont incertitude liée au prélèvement (5%) et incertitude liée à l'analyse (2,7%) Essais de reproductibilité réalisés à partir de dopage après conservation à la température de -25°C pendant 7 jours, respectent cette incertitude de 14,5%.
	Limite de détection	Non renseigné pour tous les badges sauf Radiello 130
	Limite de quantification	Non renseigné pour tous les badges sauf 3M 3500 et 3520 : 81 µg par support soit 157 mg.m ⁻³ et Radiello 130 : 1 µg.m ⁻³ pour 7 j d'exposition soit 1,2 mg.m ⁻³ pour 15 min pour tous les polluants piégés.
Informations complémentaires		

Annexe B.2 : Méthode 2 : Prélèvement passif sur tubes thermodésorbables Tenax TA, Chromosorb 106 ou Porapak, désorption thermique, analyse GC/FID

METHODE n°2		Prélèvement passif sur tubes thermodésorbables Tenax TA ou Chromosorb 106, désorption thermique, analyse GC/FID - MDHS 80 (1995); DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997)
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement passif par diffusion
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube désorbable thermiquement, tube Tenax TA, Chromosorb 106.
	Débit	Non précisé pour le butan-1-ol
	Volume	Non précisé
	Durée	Durée recommandée : 30 min à 8 h, 4 à 8 h (DFG (E) Solvent mixtures 5)
Analyse	Préparation échantillon	Aucune, désorption thermique
	Technique d'analyse	Désorption thermique/GC/FID
	Paramètres analytiques	Désorption à 250°C, 5 min, désorption secondaire 300°C, Colonne 7% cyanopropyl 86% méthylsiloxane, 0,2 mm, 50 m, film 0,5 à 1µm (BP10), He 0,7 mL.min ⁻¹ , 50-200°C à 5°C.min ⁻¹ . Courbe d'étalonnage à partir de tubes dopés avec une solution liquide (MDHS 80). Colonne capillaire DB-WAX, 30 m, 0,23 mm, film 0,5 µm, He 125 hPa, four 10 min 50°C, 50 à 120°C à 8°C.min ⁻¹ , 120°C 1,2 min, , 120 à 200°C à 12°C.min ⁻¹ , 200°C 10 min. (DFG (E) Solvent mixtures 5).
Domaine de validation / étendue de mesure		1 à 1000 mg.m ⁻³ pour 30 min à 8h de prélèvement pour l'ensemble des polluants concernés par la méthode (MDHS 80)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Non renseigné pour butan-1-ol
Taux de récupération		Non renseigné pour butan-1-ol
Capacité / Volume de claquage		Non renseigné pour butan-1-ol
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Non renseigné pour butan-1-ol
Essais de conservation et de stockage avant analyse		>12 jours, > 94% pour 1 et 5 mois sur Tenax TA (DFG (E) Solvent mixtures 5)
Conditions environnementales		Non renseigné pour butan-1-ol
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné

METHODE n°2		Prélèvement passif sur tubes thermodésorbables Tenax TA ou Chromosorb 106, désorption thermique, analyse GC/FID - MDHS 80 (1995); DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997)
Paramètres		
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Non renseigné pour le butan-1-ol
	Limite de détection	Non renseigné pour le butan-1-ol
	Limite de quantification	0,4 µg sur le support (<i>DFG (E) Solvent mixtures 5</i>)
Informations complémentaires		

Annexe B.3 : Méthode 3 : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption isopropanol/CS₂, analyse GC/FID

METHODE n°3		Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption isopropanol/CS₂, analyse GC/FID - NIOSH 1401 (1984, rév. 1994), NIOSH 1405 (2003), IRSST90-1 (1988), OSHA 7 (2000), MDHS 96 (2000), ISO 16200-1 (2001) -
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube charbon actif 100/50 mg, type NIOSH, diam. Int. 4 mm.
	Débit	0,2 L.min ⁻¹
	Volume	2 à 10 L
	Durée	10 à 100 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 1 mL mélange 2-propanol/CS ₂ 5/95
	Technique d'analyse	GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne polyéthylène glycol DB-wax ou équivalent, 0,32 mm, 30 m, film 0,5 µm, He 4 mL.min ⁻¹ , inj. 220°C, four 35°C 7 min, 35-60°C à 5°C.min ⁻¹ , 60°C 5 min, 60 à 120°C à 10°C.min ⁻¹ , 120°C 3 min.
Domaine de validation / étendue de mesure		567 à 2033 mg.m ⁻³ pour 15 min de prélèvement, dopage gazeux (NIOSH 1401) 2,7 à 1013 mg.m ⁻³ pour 15 min de prélèvement, dopage liquide (NIOSH 1405)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		89% (NIOSH 1401), 91% (NIOSH 1405)
Taux de récupération		100% (NIOSH 1401)
Capacité / Volume de claquage		35 L à 610 mg.m ⁻³ air sec (NIOSH 1401)
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation
Essais de conservation et de stockage avant analyse		A 5°C 91% sur une période de moins de 7 j et pour 2,7 mg.m ⁻³ , 30 j pour 1013 mg.m ⁻³
Conditions environnementales		Baisse de la capacité de piégeage en présence d'eau et d'hydrocarbures moins volatils
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Overall precision : 6,5% ; Measurement precision : 2,1 à 2,5%
	Limite de détection	1 µg par tube soit 0,33 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
	Limite de quantification	1,1 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
Informations complémentaires		

Annexe B.4 : Méthode 4 : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption isobutanol/CS₂, analyse GC/FID

METHODE n°4		Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption isobutanol/CS ₂ , analyse GC/FID - MTA/MA-016/A89 1989 -
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube charbon actif 100/50 mg, type NIOSH, diam. Int. 4 mm.
	Débit	0,2 L.min ⁻¹
	Volume	5 L
	Durée	25 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 1 mL mélange 2-butanol/CS ₂ 5/95
	Technique d'analyse	GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne remplie inox, diam. ext. 3,17 mm, 6,1 m, 10% FFAP chromosorb W AW DMCS 80/100, N ₂ 30 mL.min ⁻¹ , inj. 230°C, four 100°C, injection 1 à 5 µL
Domaine de validation / étendue de mesure		28,3 à 533 mg.m ⁻³ pour 15 min de prélèvement, dopage gazeux
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		97,9%
Taux de récupération		>92%
Capacité / Volume de claquage		2560 mg.m ⁻³ air à 87%HR, pour 3 L
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation
Essais de conservation et de stockage avant analyse		80,4% réfrigéré 21 j et pour 486 mg.m ⁻³
Conditions environnementales		Si RH > 60% alors baisse de l'efficacité de désorption, 88,9% à 90%RH
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Method bias : -7,5 à 3,5% corrigés de l'efficacité de désorption ; Analytical precision : 0,6 à 2,8% ; Method precision : 0,5 à 6%
	Limite de détection	5 ng.µL ⁻¹ injecté soit 1,67 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés et 1 mL de volume de désorption
	Limite de quantification	5,6 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
Informations complémentaires		

Annexe B.5 : Méthode 5 : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption dichlorométhane/CS₂, analyse GC/FID

METHODE n°5		Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption dichlorométhane/CS ₂ , analyse GC/FID - <i>MétoPol 077/V01.02 (2013) -</i>
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube charbon actif 100/50 mg, type NIOSH, diam. Int. 4 mm.
	Débit	0,2 L.min ⁻¹
	Volume	6 L
	Durée	30 min, 15 min pour VLCT-15min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 5 mL mélange dichlorométhane/CS ₂ 10/90
	Technique d'analyse	GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne semi-capillaire ou capillaire DB-WAX ou BP-20 ou équivalente, ex. Supelcowax 10, 60 m, 0,32 mm, film 0,25 µm. He, isotherme 120°, injection 1 µL
Domaine de validation / étendue de mesure		30 à 600 mg.m ⁻³ pour 15 min de prélèvement, dopage gazeux
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		98,2% ± 1,5 %
Taux de récupération		96,4±1,4%
Capacité / Volume de claquage		>600 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation
Essais de conservation et de stockage avant analyse		97,2±2,5%, 8 j T° ambiante, 30 à 600 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
Conditions environnementales		Non renseigné
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Ecart types attachés aux K _t , K _d , K _c respectivement 1,1 ; 1,5 et 2,5%
	Limite de détection	1,18 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés et 5 mL de volume de désorption soit 0,24 mg.m ⁻³ 1 mL de volume de désorption
	Limite de quantification	0,8 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés et 1 mL de volume de désorption
Informations complémentaires		

Annexe B.6 : Méthode 6 : Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption méthanol/CS₂/dichlorométhane, analyse GC/FID

METHODE n°6		Prélèvement actif sur tube charbon actif, désorption méthanol/CS₂/dichlorométhane, analyse GC/FID – BIA 6385 (1997) -
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube charbon actif 300/700 mg, diam. Int. 6 mm.
	Débit	0,33 L.min ⁻¹
	Volume	Maximum 160 L
	Durée	Maximum 8 h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 10 mL mélange méthanol/CS ₂ /dichlorométhane 5/35/60
	Technique d'analyse	GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire DB-WAX ou DB-5, 60 m, He 1 mL.min ⁻¹ , injection 1 µL à 150°C, four 50°C 8 min, 50 à 80°C à 5°C.min ⁻¹ , 80°C 5 min, 80 à 180°C 5°C.min ⁻¹ , 180°C 5,5 min.
Domaine de validation / étendue de mesure		42,4 à 4800 mg.m ⁻³ pour 15 min de prélèvement, 5 L, pas de précision sur le mode de dopage
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Non renseigné
Taux de récupération		95 %
Capacité / Volume de claquage		>4800 mg.m ⁻³ pour 5 L prélevés
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Maximum 14 jours
Conditions environnementales		Non renseignés
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Coef. de variation : 1,5 % à 42,4 mg.m ⁻³ , 7,4 % à 1200 mg.m ⁻³
	Limite de détection	Non renseignée
	Limite de quantification	40 mg.m ⁻³ pour 5 L prélevés et 10 mL de volume de désorption, 12 mg.m ⁻³ pour 3 mL de volume de désorption
Informations complémentaires		

Annexe B.7 : Méthode 7 : Prélèvement actif sur tube gel de silice, désorption eau désionisée, analyse Head-Space/GC/FID

METHODE n°7		Prélèvement actif sur tube gel de silice, désorption eau désionisée, analyse Head Space/GC/FID - DFG (D)Lösungsmittelgemische (1998), DFG (E) Solvent mixtures 6 (1997) -
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube gel de silice 480/1100 mg, diam. Int. 6 mm.
	Débit	0,2 L.min ⁻¹
	Volume	6 L
	Durée	30 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 5 mL d'eau désionisée
	Technique d'analyse	Head-space/GC/FID
	Paramètres analytiques	Head-space : 12 min équilibre à 60°C. GC : Colonne capillaire SE 54, 50 m, 0,25 mm, film 0,5 µm, N ₂ à 50 kPa, pression flacon 100 kPa, injection 4,8 sec, four 15 min à 60°C, 60 à 180°C à 30°C.min ⁻¹ , 180°C 1 min.
Domaine de validation / étendue de mesure		64,6 à 1228 mg.m ⁻³ pour 15 min de prélèvement, 3 L, dopage gazeux en banc
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Non renseigné
Taux de récupération		>90 %
Capacité / Volume de claquage		>1228 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation
Essais de conservation et de stockage avant analyse		15 jours
Conditions environnementales		Interférences avec hydrocarbures, reconditionnement de la colonne après analyse
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Accuracy : 90 et 96,8 % à 76,4 mg.m ⁻³ , Ecart type fidélité : 2% à 64,6 mg.m ⁻³ , 4,2 % à 606 mg.m ⁻³
	Limite de détection	Non renseignée
	Limite de quantification	24,8 mg.m ⁻³ , 4% de 620 mg.m ⁻³ pour 3 L prélevés
Informations complémentaires		

Annexe B.8 : Méthode 8 : Prélèvement actif sur tube gel de silice, désorption eau désionisée, analyse GC/FID

METHODE n°8		Prélèvement actif sur tube gel de silice, désorption eau désionisée, analyse GC/FID - MétroPol 018 (2003) repris dans NF X 43-267 (2004) -
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube gel type NIOSH, 100/50 mg, diamètre interne 4 mm ou tube gel de silice 800/100 mg, diamètre interne 8 mm
	Débit	0,05 à 0,1 L.min ⁻¹ tube 100/50 ; 0,5 à 1 L.min ⁻¹ tube 800/100
	Volume	6 L tube 100/50; 60 L tube 800/100
	Durée	15 min pour VLCT-15min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 1 mL d'eau désionisée tube 100/50 ; 10 mL tube 800/100
	Technique d'analyse	GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire SE-30, PEG ou équivalente, N ₂ , He ou H ₂ .
Domaine de validation / étendue de mesure		Non renseigné
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Non renseigné
Taux de récupération		Non renseigné
Capacité / Volume de claquage		Non renseignée
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Non renseignée
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Non renseigné
Conditions environnementales		Non renseigné
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Non renseignée
	Limite de détection	Non renseignée
	Limite de quantification	Non renseignée
Informations complémentaires		

Annexe B.9 : Méthode 9 : Tube désorption thermique Tenax TA ou Chromosorb 106, désorption thermique, analyse GC/FID

METHODE n°9		Tube désorption thermique Tenax TA ou Chromosorb 106, désorption thermique, analyse GC/FID - MDHS 72 (1993); DFG (E) Solvent mixtures 5 (1997); ISO 16017-1 (2001) -
Paramètres		
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Le composé est constitué d'une phase gazeuse
Prélèvement	Actif / passif	Prélèvement actif par pompage
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube désorbable thermiquement 200 mg de Tenax TA ou 300 mg Chromosorb 106
	Débit	0,001 à 0,004 L.min ⁻¹
	Volume	Volume maximum : 5 L Tenax TA ou 50L Chromosorb 106
	Durée	15 min pour VLCT-15min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique
	Technique d'analyse	TD/GC/FID
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire DB-WAX, 30 m, 0,23 mm, film 0,5 µm, He 125 hPa, four 10 min 50°C, 50 à 120°C à 8°C.min ⁻¹ , 120°C 1,2 min, 120 à 200°C à 12°C.min ⁻¹ , 200°C 10 min.
Domaine de validation / étendue de mesure		54,5 à 681,5 mg.m ⁻³ et 10 à 130 mg.m ⁻³ pour 60 mL prélevés
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		99%
Taux de récupération		101,9% à 58,6 mg.m ⁻³ pour 100 mL prélevés, 97,7 mg.m ⁻³ pour 60 mL prélevés
Capacité / Volume de claquage		685 mg.m ⁻³ , 5 L prélevés sur Tenax TA ou 68 L sur Chromosorb 106
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Linéaire dans le domaine de validation
Essais de conservation et de stockage avant analyse		>12 jours, > 94% pour 1 et 5 mois sur Tenax TA
Conditions environnementales		Non renseigné
Sélectivité		Oui avec colonne adaptée
Spéciation		Non concerné
Conditions de détermination VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Ecart type fidélité : 1,1 à 5,7% de 10 à 1010 mg.m ⁻³ pour 60 mL prélevés
	Limite de détection	Non renseignée
	Limite de quantification	6,7 mg.m ⁻³ pour 60 mL prélevés, 0,4 µg sur le support
Informations complémentaires		

Annexe 3 – Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 11/05/2015 au 13/07/2015.

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

- NIOSH (National institute for occupational safety and health ; USA)

Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
04/07/2014	01	Validation par le CES pour mise en consultation
12/10/2015	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)