

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle

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 2-éthoxyéthanol et l'acétate de 2-éthoxyéthyle

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 cancérogènes, 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 les**

**2-éthoxyéthanol N°CAS [110-80-5] et
acétate de 2-éthoxyéthyle N°CAS [111-15-9]**

**Mission permanente VLEP
Saisine n° 2010-SA-0316**

RAPPORT d'expertise collective

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

Avril 2013

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeurs de référence, Ethylène glycol éthyl éther, éthylène glycol éthyl éther acétate, 2-éthoxyéthanol, acétate de 2-éthoxyéthyle, éthers de glycol, reprotoxique, hématotoxique, solvant organique.

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, ethylene glycol ethyl ether, ethylene glycol ethyl ether acetate, 2-ethoxyethanol, 2-ethoxyethyle acetate, glycol ethers, reprotoxic, hematotoxic, organic solvent

Présentation des intervenants

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

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

Président

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

Membres

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Irina CANU -Epidémiologiste à l'IRSN- Compétences : Epidémiologie

Mme Carole DUPLAINE- IPRP à Sud Loire santé au travail - Compétences : toxicologie

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

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

Mme Caroline MAISONNEUVE -Toxicologue DGA Compétences - toxicologie, évaluation des risques, élaboration de valeurs de références.

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 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

M. Olivier BARBE : Responsable adjoint du laboratoire de chimie (CARSAT Normandie) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'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. Eric PICQUE : Responsable des laboratoires de chimie générale, organique et minérale (Institut Pasteur de Lille (IPL)) – Compétences : métrologie des polluants

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

M. Alain SOYEZ : Ingénieur conseil, responsable de laboratoire (CARSAT Nord Picardie) – Compétences : chimie, hygiène industrielle, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2010-2013)**Président**

M. François PAQUET – Expert senior en radioprotection chargé d'évaluations scientifiques (IRSN)
– Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Ingénieur de recherche (IRD) – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) -
Compétences : toxicologie

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

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

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (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 - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de
Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (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 (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (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 (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE,
hygiène industrielle

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Mounia EL Yamani

Mme Dominique Brunet

Contribution scientifique

Mme Nathalie Duclovel-Pame

Mme Mounia EL Yamani

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Séverine Boix

Sommaire

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Sigles et abréviations	21
Glossaire	23
Préambule	24
1 Informations générales.....	27
1.1 Identification des substances	27
1.2 Propriétés physico-chimiques	28
1.3 Classifications et tableaux de maladies professionnelles	29
2 VLEP existantes	30
2.1 Valeurs européennes	30
2.2 Valeurs américaines.....	31
3 Résumé de la synthèse du SCOEL.....	32
4 Toxicocinétique – Métabolisme.....	33
4.1 Absorption.....	33
4.2 Distribution.....	35
4.3 Métabolisme	35
4.4 Elimination.....	36
5 Toxicité générale.....	40
5.1 Chez l'Homme	40
5.2 Chez l'animal	48
5.3 Cohérence Homme – animal et mécanisme d'action.....	54
6 Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle	55
6.1 Valeur limite d'exposition professionnelle - 8 heures	55
6.2 Valeur Limite Court Terme.....	57
6.3 Mention peau.....	57
7 Conclusions	58

8	Bibliographie.....	59
	Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	63
1	2-éthoxyéthanol	64
1.1	Informations générales.....	64
1.2	VLEP existantes	64
1.3	Présentation et discussion des méthodes de mesure du 2-éthoxyéthanol dans l'air des lieux de travail	67
1.4	Conclusions et recommandations	74
2	Acétate de 2-éthoxyéthyle	75
2.1	Informations générales.....	75
2.2	VLEP existantes	76
2.3	Présentation et discussion des méthodes de mesure de l'acétate de 2- éthoxyéthyle dans l'air des lieux de travail	78
2.4	Conclusions et recommandations pour l'EGEEA	86
3	Conclusions globales et recommandations pour l'EGEE et l'EGEEA	87
	ANNEXES	88

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 les
2-éthoxyéthanol N°CAS [110-80-5] et
acétate de 2-éthoxyéthyle N°CAS [111-15-9]

Ce document synthétise et présente les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP)

Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie par la direction générale du travail pour mener la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans le droit national. Lors de la consultation organisée par la Commission européenne en 2007 sur les rapports du SCOEL pour le 2-éthoxyéthanol (EGEE) et l'acétate de 2-éthoxyéthyle (EGEEA)¹, des experts du groupe de travail de l'Afsset en charge de la saisine «évaluation des expositions françaises aux éthers de glycol²» avaient fait part de leur désaccord quant aux valeurs recommandées. Pour cette raison, l'Anses a procédé 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/UE³.

Contexte

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

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'Anses);
- 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 est de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction des problèmes de faisabilité technico-économique.

¹ SCOEL/SUM116 d'octobre 2006

² Avis et rapport d'expertise collective de l'Afsset de septembre 2008. Les éthers de glycol : synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France.

³ Directive 2009/161/UE de la Commission du 17 décembre 2009 en application de la directive 98/24/CE du Conseil portant modification de la directive 2000/39/CE de la Commission européenne

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 VLEP à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessite généralement d'appliquer des facteurs de correction 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 peuvent être recommandées par le CES :

- une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) 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.

- une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. 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 importante est possible. 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). 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 les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482 : 2006 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ».

Organisation de l'expertise

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

- le groupe de travail « effets sanitaires » pour la réalisation des travaux d'expertise relatifs aux effets sanitaires ;
- un rapporteur parmi les experts du CES VLEP pour l'actualisation des travaux d'expertise relatifs à l'évaluation des méthodes de mesures déjà publiés⁴.

Trois agents de l'Anses ont contribué à ces travaux et se sont chargés de la coordination scientifique des différents groupes d'experts.

Les travaux de ce groupe et de ce rapporteur ont été soumis régulièrement au CES VLEP tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport final tient compte de l'ensemble des observations.

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires et a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse a été élaboré par l'Anses et soumis au GT « effets sanitaires » qui l'a commenté et complété.

Ce rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires des 2-éthoxyéthanol et acétate de 2-éthoxyéthyle est issu principalement du « Risk Assessment Report » de l'European Bureau of Chemical (ECB) publié en août 2010 et du document du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) publié en 1991. Le retour aux articles originaux a été effectué pour toutes les publications clés sur lesquelles le CES s'est appuyé pour établir ses recommandations. Par ailleurs, la revue de la littérature a été complétée sur Medline, Toxline HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect consultés entre novembre 2010 et juin 2011. Dans l'ensemble de ce document, le 2-éthoxyéthanol sera nommé EGEE et l'acétate de 2-éthoxyéthyle, EGEEA.

⁴ Avis et rapport d'expertise collective de l'Anses de mai 2011 - Évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail des substances listées par la directive européenne 2009/161/UE.

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

Les différents protocoles de mesure de l'EGEE et de l'EGEEA dans l'air des lieux de travail sont recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme NF EN 482 : 2006 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport.

Le classement de ces méthodes est réalisé selon deux catégories :

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

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1 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 Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 15 juin 2011 ;
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 12 mars 2010.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 9 septembre 2011.

Ce 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 a finalement adopté cette version finalisée le 4 avril 2013.

Résultats de l'expertise collective concernant les « effets sanitaires » de l'EGEE-EGEEA

Informations générales et résumé du document SCOEL

L'EGEE est utilisé principalement comme intermédiaire de synthèse en chimie ou comme solvant. Il subsiste encore quelques usages de ce produit pour la formulation de peintures, laques, vernis et encres d'imprimerie. Seul un site de production de l'EGEE est encore présent sur le territoire de l'UE et il n'y a pas d'importation connue en dehors de l'Union européenne (EU-RAR, 2009).

Les informations générales collectées sur ces substances permettent de souligner leur classification identique aussi bien au niveau européen que dans les tableaux de maladies professionnelles comme l'indique le tableau ci-dessous.

	EGEE	EGEEA
Classification européenne 1 ^{ère} ATP (règlement 790/2009 de la commission du 10 août 2009)	Flam. Liq.3 ; H226 Repr. 1B ; H360FD Acute Tox.4 ; H302 (oral) Acute Tox.4 ; H312 (cutané) Acute Tox. 4 ; H332 (inhalation)	Flam. Liq.3 ; H226 Repr. 1B ; H360FD Acute Tox.4 ; H302 (oral) Acute Tox.4 ; H312 (cutané) Acute Tox. 4 ; H332 (inhalation)
Classification CIRC	Non classé	Non classé
Tableau maladie professionnelle	Régime général : tableau n°84 Régime agricole : tableau n°48	Régime général : tableau n°84 Régime agricole : tableau n°48

Le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) est l'organisme qui recommande actuellement les VLEP les plus basses, à savoir une 8h-TWA de 0,5 ppm pour les deux substances, c'est-à-dire, 1,8 mg/m³ pour l'EGEE et 2,7 mg/m³ pour l'EGEEA.

Le rapport SCOEL 2007 estime que l'EGEE et l'EGEEA présentent la même toxicité, en raison de leur métabolite commun, l'acide 2-éthoxyacétique (EAA). Les effets critiques de l'EGEE et de son acétate sont des effets reprotoxiques et hématotoxiques, lesquels ont été mis en évidence par des études expérimentales chez les animaux et des études épidémiologiques chez l'homme. Comme l'homme est plus sensible que l'animal, seules les études chez l'homme (même si elles ont une validité limitée) ont été utilisées pour dériver une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP).

Les effets hématopoïétiques chez l'homme avec des niveaux d'effet de 2,6 ppm (maximum 21,5 ppm; [Welch et Cullen, (1988)] et de 3,0 ppm (maximum 18,3 ppm) et un niveau d'effet non significatif de 1,8 ppm (maximum 8,1 ppm) [(Kim et al., 1999)] ont été utilisés pour construire la VLEP-8h.

Ainsi, une VLEP-8h de 2 ppm protégerait à la fois des effets sur l'hématopoïèse et la fertilité.

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une VLCT-15 min.

Une mention peau est recommandée en raison de l'absorption cutanée qui contribue largement à l'imprégnation totale du corps.

Toxicocinétique – Métabolisme

L'EGEE et l'EGEEA sont bien absorbés par le tractus respiratoire et rapidement métabolisés et éliminés chez l'homme, comme chez l'animal. Ainsi, Groeseneken et al., 1986 qui a exposé des volontaires sains au repos a noté que la rétention pulmonaire de l'EGEE était rapidement à l'équilibre.

Chez l'homme comme chez l'animal, l'EGEEA est rapidement hydrolysé en EGEE par les estérases présentes dans plusieurs tissus de l'organisme [(Stott et Mc Kenna (1985); Gargas et al., 2000)].

L'EGEE est métabolisé chez l'homme comme chez l'animal par deux voies oxydatives principales :

- par action de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénase qui mène à la formation d'EAA;
- par action d'une O-déalkylase qui donne de l'éthylène glycol (EG) ;

Ces deux voies métaboliques peuvent conduire à la formation de CO₂ qui est exhalé.

La première voie métabolique serait responsable de la toxicité de l'EGEE et de l'EGEEA par la formation d'EAA qui serait le métabolite potentiellement toxique.

La deuxième voie serait une voie métabolique de détoxification (Medinsky et *al.*, 1990).

Il est à noter que l'éthanol a une affinité plus élevée pour l'alcool déshydrogénase que l'EGEE. Ainsi, les populations ayant les enzymes de dégradation de l'alcool peu actives, métabolisent l'alcool plus lentement et auront tendance à éliminer beaucoup moins rapidement l'EGEE et l'EGEEA. C'est le cas de près de 50% des asiatiques qui présentent un variant génique qui leur confère une aldéhyde-déshydrogénase inactive, incapable de métaboliser l'acétaldéhyde en acétate (Chen et *al.*, 1999).

L'EGEE est essentiellement excrété *via* les urines sous forme de plusieurs métabolites, dont les principaux sont l'EAA, et l'EG.

Kezic et *al.*, 1997 ont vaporisé 2520 à 4600 mg/m³ (moyenne à 3648 mg/m³) d'EGEE pendant 45 minutes sur une surface de peau moyenne de 1040 cm² (avant-bras et mains). L'absorption cutanée était évaluée en mesurant la quantité d'EAA excrétée dans les urines de 48 h, corrigée de la fraction excrétée dans les urines après une exposition pulmonaire à 53 mg/m³ pendant 4 fois 15 minutes.

Les résultats de cette étude indiquent que l'EGEE est rapidement absorbé par la peau, qu'il soit sous forme liquide ou sous forme vapeur. En moyenne, les flux d'absorption étaient de 0,7 mg/cm²/h pour l'exposition au liquide et de 0,074 mg/cm²/h pour une exposition à l'EGEE vapeur. Les auteurs ont conclu que si le corps entier était exposé à des vapeurs d'EGEE pendant 8 h à une concentration de 19 mg/m³, la pénétration cutanée de l'EGEE représenterait en moyenne 42% de l'exposition globale (pulmonaire et cutanée).

Toxicité générale

Chez l'Homme

Welch et Cullen, (1988) ont analysé la relation entre l'exposition aux éthers de glycol chez des peintres de chantier naval et les effets sur certains paramètres sanguins, dans une étude transversale de type exposé-non exposé, sur 94 travailleurs.

Des investigations cliniques, comprenant un questionnaire médical, une numération sanguine ont été menées chez les deux populations d'étude.

Les auteurs de l'étude rapportent un niveau d'exposition moyen en EGEE et EGME respectivement de 2,7 et 0,8 ppm.

Les résultats des analyses sanguines indiquent que 14 peintres parmi les 94 ont présenté des anomalies hématologiques.

L'étude transversale, la faible participation (risque de biais de sélection), la non caractérisation individuelle des expositions (co-exposition EGEE, EGME et nombreux autres polluants, pas de biométrie, risque d'erreur de classement, biais de mesure), la non comparabilité des groupes exposés-non exposés notamment sur le plan ethnique, l'utilisation d'un seuil d'anémie relativement haut (14 g/dL) et enfin les résultats ténus, sont les principales limites de cette étude.

Kim et *al.*, 1999 ont mené une étude transversale chez 2 groupes de peintres de chantier naval exposés à des mélanges de solvants contenant entre autres de l'EGEEA. L'ancienneté d'emploi dans l'entreprise des individus exposés était en moyenne de 9,4 ans.

Le groupe A est constitué de 30 individus considérés comme fortement exposés : les peintres principaux et les assistants. Le groupe B est constitué de 27 individus impliqués dans divers travaux tels que la préparation des surfaces. Le port d'équipement de protection individuel (EPI) est laissé à leur discrétion. Un groupe témoin de 41 individus a été inclus dans l'étude. Ceux-ci

travaillent dans les bureaux d'un bâtiment séparé de la section de production. Selon les auteurs de l'étude, ils n'ont jamais été exposés à l'EGEEA.

Dix-huit individus du groupe A et 12 du groupe B ont été équipés d'échantillonneur actif pendant 6 heures et tous les participants ont fourni un échantillon d'urine et de sang et ont répondu à un questionnaire sur leur état de santé et habitudes de vie.

Les individus du groupe A étaient en moyenne exposés à des concentrations en EGEEA de 3 ppm et le groupe B à 1,8 ppm. Le groupe A présentait comparativement au groupe contrôle, une réduction significative du nombre moyen de globules blancs de granulocytes et du volume globulaire moyen. Chez trois sujets leucopéniques ($< 4000/\mu\text{L}$) la ponction de moelle osseuse a confirmé l'hypoplasie. Ainsi, les auteurs de l'étude suggèrent que l'EGEEA est probablement toxique pour la moelle osseuse. Les résultats de l'exposition à l'EGEEA ont été confirmés par le dosage de l'EAA urinaire.

Cette publication présente de nombreuses limites qui rendent difficile son exploitation : le schéma transversal, la faiblesse des effectifs ; l'exposition à une mixture de solvants (EGEEA, toluène, xylènes, méthyl-éthyl-cétone) dont les effets combinés sont inconnus, une corrélation médiocre entre les données atmosphériques et les données de biométrie ($r=0,40$) ; la valeur de 1,76 ppm comme LOAEL provient d'une moyenne géométrique de l'ensemble des données d'exposition, l'impossibilité d'identifier les travailleurs porteurs d'EPI des autres. Par ailleurs, l'auteur de l'étude, contacté afin d'obtenir des informations sur le niveau d'exposition atmosphérique des 3 travailleurs ayant manifesté la leucopénie, les EPI qu'ils portaient et le type exacte d'activité qu'ils exerçaient, n'a pas été en mesure de répondre.

En conclusion, malgré le nombre relativement élevé d'études épidémiologiques sur des travailleurs manipulant l'EGEE et/ou l'EGEEA, aucune étude n'a été jugée d'assez bonne qualité pour permettre de construire des VLEP

Chez l'animal

Une étude rapporte qu'après l'exposition de deux groupes de 6 rats femelles pendant 8 heures à des vapeurs de Cellosolve, la CL50 est de 7,36 mg/L (4.01-13.5 mg/L) pour l'EGEE et de 12.1 mg/L (9.1 et 16.1 mg/L) pour l'EGEEA (Pozzani et al., 1959).

L'exposition de rats mâles à des vapeurs d'EGEE (4500 ppm, soit 17 mg/L) pendant 3 heures a provoqué une réduction significative du poids de leurs testicules, ainsi qu'une hématurie (Doe, 1984).

Les travaux de Barbee et al., 1984 ont impliqué des groupes de 30 rats Sprague-Dawley (15 mâles et 15 femelles), ainsi que des groupes de 20 lapins Néo-Zélandais blancs (10 mâles et 10 femelles) exposés à des vapeurs de 0, 25, 100 et 400 ppm d'EGEE, soit respectivement 0, 93, 390 et 1480 mg/m³, 6 heures/jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines. Les lapins ont été plus sensibles que les rats ; ceux exposés à 400 ppm d'EGEE ont présenté une anémie caractérisée par une diminution de la prise de poids durant les 13 semaines d'exposition et une modification des paramètres hématologiques (hémoglobine, nombre d'érythrocytes et hématocrite). Selon les auteurs, cette anémie pourrait être liée à un effet hémolytique plutôt qu'à une diminution de l'érythropoïèse.

Chez les rats exposés, aucune modification de la prise de poids n'a été observée. Seule une diminution du nombre des leucocytes chez les rats femelles exposés à 400 ppm d'EGEE a été notée ainsi que des modifications significatives dans les constantes plasmatiques. Les auteurs de l'étude concluent que la NOAEL de l'EGEE par inhalation est de 100 ppm chez les lapins et de 400 ppm chez les rats (Barbee et al., 1984).

Cette étude est intéressante car elle montre chez deux espèces différentes des effets hématologiques et permet d'identifier les doses auxquelles ces effets se manifestent.

Les travaux de Tyl et *al.*, 1988 ont porté sur les effets de l'exposition aux vapeurs d'EGEEA chez des lapins et des rats en cours de gestation. Vingt-quatre lapins femelles et 30 rats femelles en gestation ont été exposés à des vapeurs de 0, 50, 100, 200 et 300 ppm d'EGEEA (soit respectivement 0, 271, 541, 1082 et 1623 mg/m³) pendant 6h/jour du 6^e au 18^e jour de gestation des lapins et du 6^e au 15^e jour pour les rats.

L'étude montre que l'exposition des animaux aux vapeurs d'EGEEA, durant la gestation, a entraîné des modifications significatives de certaines constantes sanguines dès 100 ppm avec une diminution du nombre et du volume des érythrocytes, de la quantité d'hémoglobine et de l'hématocrite et dès 200 ppm une augmentation du nombre de leucocytes et une diminution du nombre de plaquettes. Ces modifications semblent être liées à la dose d'exposition. Chez les lapins, les vapeurs d'EGEEA ont entraîné une diminution du nombre de plaquettes à partir de 100 ppm et une augmentation du volume des érythrocytes à 300 ppm. Les auteurs de l'étude concluent que la NOAEL par inhalation « subaiguë » de l'EGEEA est de 50 ppm chez les lapins et les rats au regard de la toxicité maternelle et sur le développement. (Tyl et *al.*, 1988).

Il s'agit ici d'une étude sur le développement, dont le protocole n'avait pas pour objectif de rechercher des effets hématologiques qui n'ont été décrits qu'à partir d'une prise de sang sur les rates en fin de gestation. L'étude a tout de même un intérêt, car elle montre que l'exposition aux vapeurs d'EGEEA a un effet hématotoxique tout comme l'EGEE dans l'étude de Barbee et *al.* 1984.

Les données disponibles indiquent que ni l'EGEE, ni son acétate ne semblent présenter d'effet mutagène lors des tests sur bactéries.

Plusieurs études de reprotoxicité par différentes voies d'exposition sont disponibles dans la littérature (Barbee et *al.*, 1984 ; Oudiz et *al.*, 1984, Doe et *al.*, 1984 ; Tyl et *al.*, 1988).

Elles montrent des diminutions significatives du poids des testicules, une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une modification de leur morphologie. Par ailleurs, l'EGEE comme l'EGEEA induit une toxicité maternelle, des effets sur le développement à 100 ppm et une tératogénicité à 200 ppm. Aucun effet n'a été rapporté à 50 ppm, concentration proposée par les auteurs comme NOAEL pour la toxicité maternelle et pour les effets sur le développement.

Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

Les résultats des études épidémiologiques et toxicologiques, montrent que les effets critiques observés suite à l'administration d'EGEE et/ou d'EGEEA sont similaires, car dus à un métabolite commun.

Ces effets critiques retenus sont d'une part, une hématotoxicité observée chez l'homme et l'animal, une toxicité sur la reproduction observés uniquement chez l'animal. Il est à noter que les doses auxquelles ces effets sont observés sont du même ordre de grandeur, quelle que soit la molécule administrée, dès lors que l'on raisonne en ppm.

De ce fait, les VLEP ont été construites indifféremment à partir d'études considérant soit l'EGEE soit l'EGEEA.

Les effets hématotoxiques ont été mis en évidence par plusieurs études épidémiologiques, notamment celle de Kim et *al.*, 1999, qui en raison de ses nombreuses limites n'a pas pu être retenue comme étude clé.

L'étude de Barbee et *al.*, 1984 a été choisie comme étude clé, car il s'agit d'une étude d'exposition subchronique menée chez des lapins et des rats mâles et femelles, où les effets observés ont également été notés chez des travailleurs. Le NOAEL pour les effets hématologiques est de 100 ppm.

Choix des facteurs de sécurité

Type de facteur	Argumentation	Valeur appliquée
FS _A	Transposition animal (lapin) -homme	3
FS _H	Variation du métabolisme enzymatique en fonction des origines ethniques : polymorphisme caucasien/asiatique	10
FS _S	Extrapolation d'une exposition subchronique de l'étude (15 semaines) à une exposition vie entière	3

Ce qui permet d'aboutir à retenir **une VLEP-8h de 1 ppm soit 3,75 mg/m³ à 20°C et à 101kPa pour l'EGEE et 5,49 mg/m³ pour l'EGEEA.**

Les effets délétères de l'EGEE/EGEEA à court terme sont peu étayés. L'irritation a été évoquée dans certaines études animales. Cependant, compte tenu du caractère reprotoxique de ces substances, une attention particulière devrait être accordée aux femmes en âge de procréer, afin d'éviter des pics d'exposition lors de fenêtres particulières.

Dans ces conditions et conformément à ses précédents travaux (Afsset, 2008), le CES recommande une VLCT égale à 5 fois la VLEP-8h soit 5 ppm (**18,75 mg/m³ pour l'EGEE et 27,45 mg/m³ pour l'EGEEA**).

L'étude de Kesic et *al.*,1997 menée chez des volontaires indique clairement une absorption cutanée importante de l'EGEE. Par conséquent, **la mention peau est à attribuer aussi bien pour l'EGEE que l'EGEEA.**

Résultats de l'expertise collective concernant l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

Le CES-VLEP indique qu'**il existe une méthode de mesure validée** convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles aux fins de comparaison avec les valeurs limites. Cette méthode permet le contrôle aussi bien de la VLEP-8h de 3,75 mg.m⁻³ pour l'EGEE ou 5,49 mg.m⁻³ pour l'EGEEA. Elle convient également pour le contrôle de la VLCT-15 min des deux substances.

Ainsi, le CES préconise la **méthode active par pompage, basée sur le piégeage des vapeurs d'EGEE ou d'EGEEA sur charbon actif, suivi d'une désorption par un solvant ou un mélange de solvants et d'une analyse par GC/FID.**

Du fait de leur absorption percutanée importante, le CES-VLEP estime nécessaire de poursuivre ses travaux sur l'EGEE et l'EGEEA par l'identification de valeurs biologiques de référence pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique. Ces valeurs pourraient ainsi compléter le dispositif réglementaire français actuel d'évaluation des expositions aux substances chimiques sur les lieux de travail.

Conclusions

Valeurs limites recommandées :

Pour l'EGEE :

VLEP-8h : 1 ppm soit 3,75 mg/m³

VLCT : 5 ppm soit 18,75 mg/m³

Mention peau : oui

Pour l'EGEEA:

VLEP-8h : 1 ppm soit 5,5 mg/m³

VLCT : 5 ppm soit 22,45 mg/m³

Mention peau : oui

Méthodes de prélèvements et de mesures recommandées

La méthode active par pompage, basée sur le piégeage des vapeurs d'EGEE ou d'EGEEA sur charbon actif, suivi d'une désorption par un solvant ou un mélange de solvants et d'une analyse par GC/FID est celle à retenir pour l'évaluation des expositions professionnelles aux fins de comparaison avec les valeurs limites.

References

- Afsset (2008) : 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). Rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel, décembre 2008.
- 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.
 - Chen CC, Lu RB, Chen YC, Wang MF, Chang YC, Li TK, Yin SJ (1999). Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet* 65 : 795-807.
 - Doe JE (1984): Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 57: 33-41
 - EU RAR draft (2008). Risk assessment 2-Ethoxyethanol. Draft of 21.11.2008. Rapporteur Germany, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). http://echa.europa.eu/doc/trd_substances/2_ethoxyethanol/rar/trd_rar_germany_ethoxyethanol.pdf. (Consulté le 15 juin 2011)
 - Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ and Hays SM (2000). A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 165:63-73.
 - Groeseneken D, Van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986). Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *Br J Ind Med* 43 :62-65.
 - Kezic S, Mahieu K, Monster AC and de Wolff FA (1997). Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occupational and Environmental Medicine* 54: 38-43.
 - Kim Y, Lee N, Sakai T, Yang K-S, Park S, Lee CR, Cheong H-K, Moon Y (1999). Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible hematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med.* 56: 378–382.
 - Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990). Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* ; 102(3):443-55.
 - NIOSH (1991). Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, and their acetates. No. 91-119.
 - Oudiz DJ, Zenick H, Niewenhuis RJ, McGinnis PM (1984) Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. *J Toxicol Environ Health.*13(4-6):763-75.
 - Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP (1959): The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapour mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Ind Hyg J*; 364-369
 - SCOEL (2007). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Ethoxyethanol and 2-Ethoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/116 rev final, août 2007 (SCOEL, 2007)
 - Stott WT and McKenna MJ (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundamental and Applied Toxicology* 5:399-404.
 - Tyl RW, Pritts IM, France KA, Fisher LC, Tyler TR (1988). Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 10(1):20-39.
 - Welch LS, Cullen MR (1988): Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. III. Hematological effects. *Am J Ind Med* 14: 527-536

Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 4 avril 2013

Au nom des experts du CES

M. François Paquet
président du CES

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BMD : Benchmark dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la dose correspondant à un niveau de réponse de préfixée

CE : Commission Européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL50 : Concentration Létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

CMR : Cancérogène-Mutagène-Génotoxique

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

DL₅₀ : Dose Létale 50

EAA : acide 2-éthoxyacétique

EAAgly : EAA conjugué à la glycine

ECB: European Bureau of Chemical

ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

EG : éthylène glycol

EGEE : éther monoéthylique de l'éthylène glycol

EGEEA : acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol

EGME : éther monoéthylique du méthylène glycol

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : European List of Notified Substances (liste européenne des substances notifiées)

EU-RAR : EU- Risk Assessment Report

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

i.p. : intra péritonéale

IC : Intervalle de Confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Espagne)

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

MAA : acide 2-méthoxyacétique

MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)

mmHg : Millimètres Mercure (unité)

MN : micronoyaux dans des lymphocytes binucléés

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NOAEL : No Observed Adverse Effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments

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

OR : Odds Ratio

Pa : Pascal (unité)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : Poids Moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

RMN : Résonance Magnétique nucléaire

SCE : échanges entre chromatides-sœurs

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

SMR : Standardized Mortality Ratio

SNC système nerveux central

STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA: United-States Environmental Protection Agency

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VLEP-8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

Valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

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).

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 de correction 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 :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) 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.

- Une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. 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 importante est possible. 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). 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 les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

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

1 Informations générales

Les données et informations de ce rapport sont issues principalement du « Risk Assessment Report » de l'European Bureau of Chemical (ECB) publié en août 2010 et sont complétées par une revue de la littérature sur Medline, Toxline consultés entre novembre 2010 et décembre 2010. Dans l'ensemble de ce document, l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol sera nommé EGEE et l'acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol EGEEA.

L'EGEE est utilisé principalement comme intermédiaire de synthèse en chimie ou comme solvant. Il subsiste encore quelques usages de ce produit pour la formulation de peintures, laques, vernis et encres d'imprimerie. Seul un site de production de l'EGEE est encore présent sur le territoire de l'UE et il n'y a pas d'importation connus en dehors de l'UE. (EU-RAR, 2009).

1.1 Identification des substances

	EGEE	EGEEA
Numéro CAS, EINECS, etc.	CAS : 110-80-5 EINECS : 203-804-1 INDEX : 603-012-00-x	CAS : 111-15-9 EINECS : 203-839-2 INDEX : 607-037-00-7
Nom	éther monoéthylique de l'éthylène glycol	acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol
Synonymes	éther éthyglycolique 2-éthoxyéthanol EGEE cellosolve éthylglycol	acétate d'éthylglycol 2-ethoxyethyl acétate EGEEA
Formule brute	$C_4H_{10}O_2$	$C_6H_{12}O_3$
Formule développée	$CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ 	$CH_3-COO-(CH_2)_2-O-CH_2-CH_3$ 

1.2 Propriétés physico-chimiques

	EGEE	EGEEA
Forme physique	Liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression. (INRS, 2006)	Liquide incolore, stable en conditions normales de température et de pression. (INRS, 2006)
Masse moléculaire	90,12	132,20
Point d'ébullition	135°C	156°C
Point de fusion	-70°C	-61,7°C
Pression de vapeur	0,51 kPa à 20°C	0,27 kPa à 20°C
Densité	0,931 à 20°C	0,975 à 20°C
Facteurs de conversion	1 ppm= 3,75 mg/m ³ à 20°C et à 101kPa	1 ppm= 5,49 mg/m ³ à 20°C et à 101kPa
Solubilité	Soluble dans l'eau et dans les solvants. Son caractère amphiphile favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.	Soluble dans l'eau et dans les solvants. Son caractère amphiphile favorise son passage dans les compartiments aqueux et lipidiques.
LogKow	-0,43	0,24
Point d'éclair	En coupelle fermée : 40-43°C	En coupelle fermée : 49°C
Température d'auto-inflammation	235-238°C	380°C
Limites d'explosivité dans l'air (% en volume)	Limite inférieure : 1,7% Limite supérieure : 15,6%	Limite inférieure : 1,7% Limite supérieure : 12,7%

1.3 Classifications et tableaux de maladies professionnelles

	EGEE	EGEEA
Classification européenne 1 ^{ère} ATP (règlement 790/2009 de la commission du 10 aout 2009)	Flam. Liq.3 ; H226 Repr. 1B ; H360FD Acute Tox.4 ; H302 (oral) Acute Tox.4 ; H312 (cutané) Acute Tox. 4 ; H332 (inhalation)	Flam. Liq.3 ; H226 Repr. 1B ; H360FD Acute Tox.4 ; H302 (oral) Acute Tox.4 ; H312 (cutané) Acute Tox. 4 ; H332 (inhalation)
Classification CIRC	Non classé	Non classé
Tableau maladie professionnelle	Régime général : tableau n°84 Régime agricole : tableau n°48	Régime général : tableau n°84 Régime agricole : tableau n°48

2 VLEP existantes

2.1 Valeurs européennes

Union européenne

	EGEE	EGEEA
Source / date	2007	2007
TWA – 8h	8 mg/m ³ (2 ppm)	11 mg/m ³ (2 ppm)
STEL (15 min)		
Mention peau	oui	

France

Source / date		
VME – 8h	19 mg/m ³ (5ppm)	27 mg/m ³ (5ppm)
VLCT – 15 min		
Mention peau	oui	

Allemagne

Source / date			
Valeurs MAK (DFG)	TWA – 8h	7.5 mg/m ³ (2 ppm)	11 mg/m ³ (2 ppm)
	STEL - 15min	60 mg/m ³ (16 ppm)	88 mg/m ³ (16 ppm)
Valeurs réglementaires (AGS)	TWA – 8h	7,6 mg/m ³ (2 ppm)	10,8 mg/m ³ (2 ppm)
	STEL - 15min	60,8 mg/m ³ (16 ppm)	86,4 mg/m ³ (16 ppm)
Mention peau		oui	

2.2 Valeurs américaines

OSHA

	EGEE	EGEEA
Source / date		
PEL- TWA (8h)	740 mg/m ³ (200 ppm)	540 mg/m ³ (100 ppm)
PEL- STEL(15min)		
Mention peau	oui	

ACGIH

Source / date	1982	
TLV-TWA	5 ppm (18 mg/m ³)	
TLV-STEL		
TLV-C		
Mention peau	oui	

NIOSH

Source / date	1991	
REL-TWA	1,8 mg/m ³ (0,5 ppm)	2,7 mg/m ³ (0,5 ppm)
REL-ST		
Mention peau	oui	

3 Résumé de la synthèse du SCOEL

Rapport SCOEL/SUM/116 rev final, août 2007 (SCOEL, 2007)

D'après les études chez l'animal, l'EGEE et l'EGEEA présentent la même toxicité, en raison de leur métabolite commun, l'acide 2-éthoxyacétique (EAA). Dans la mesure où ces 2 substances sont susceptibles d'être utilisées au même moment, il est nécessaire de limiter l'exposition à ce métabolite. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer ensemble ces 2 substances.

Les effets critiques de l'EGEE et de son acétate sont des effets reprotoxiques et hématotoxiques, lesquels ont été mis en évidence par des études expérimentales chez les animaux et des études épidémiologiques chez l'homme. Comme le SCOEL considère que l'Homme est plus sensible que l'animal seules les études chez l'Homme (même si elles ont une validité limitée) ont été utilisées pour dériver une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP).

Concernant les effets hématopoiétiques chez l'Homme, les niveaux d'effet de 2,6 ppm (maximum 21,5 ppm; [Welch et Cullen, (1988)] et de 3,0 ppm (maximum 18,3 ppm) et un niveau d'effet non significatif de 1,8 ppm (maximum 8,1 ppm) [(Kim et *al.*, 1999)] ont été utilisés pour construire la VLEP-8h. Il est à noter que des effets sur les paramètres spermatiques ont été observés chez des travailleurs exposés à 17 ppm d'EGEE et à 6,6 ppm (Ratcliffe et *al.*, 1989).

Il est à noter que l'absorption cutanée de l'EGEE est susceptible de contribuer de façon importante à la charge corporelle. Les concentrations mesurées dans l'air, ne reflètent donc que l'exposition par inhalation ; si l'exposition par voie cutanée est évitée, les effets délétères identifiés n'apparaîtront qu'à des concentrations atmosphériques plus élevées. Ainsi, une VLEP-8h de 2 ppm protégerait à la fois des effets sur l'hématopoïèse et la fertilité. Cette valeur est cohérente avec celle de 1 ppm proposée pour le 2-méthoxyéthanol, un éther de glycol analogue à l'EGEE, avec cependant des effets hématotoxiques et reprotoxiques plus marqués.

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une VLCT-15 min (ACGIH, 2001).

Une mention peau est recommandée en raison de l'absorption cutanée qui contribue largement à l'imprégnation totale du corps.

4 Toxicocinétique – Métabolisme

Chez l'Homme, l'absorption, le métabolisme et l'élimination de l'EGEE ont été étudiés après exposition par inhalation et cutanée. La toxicocinétique de l'EGEE a également été étudiée chez les rongeurs, pour les voies orale, inhalée et cutanée.

4.1 Absorption

Voie orale

Chez l'Homme, il n'y a pas de données permettant de déterminer le taux d'absorption par voie orale. Chez le rat, après administration orale d'une dose unique d'éthoxy[¹⁴C 1,2]éthanol ou d'[¹⁴C]-1] éthoxyéthanol (230 mg/kg), la quantité absorbée calculée à partir de la radioactivité excrétée dans les urines, l'air exhalé et présente dans la carcasse 96 h après l'administration serait d'au moins de 93 à 95 % de la dose administrée (Cheever et al., 1984).

Des rats mâles F334/N ont été exposés pendant 24 h à du 2-éthoxy[U-¹⁴C]éthanol contenu dans l'eau de boisson à des concentrations de 220 ppm (94 µmol/kg ou 8,5 mg/kg), 650 ppm (210 µmol/kg ou 18,9 mg/kg) et 1940 ppm (1216 µmol/kg ou 109 mg/kg). En 72 h, 50-70 % de la dose ingérée ont été excrétés dans les urines et 10-20 % ont été exhalés sous forme de ¹⁴CO₂ (Medinsky et al., 1990).

Inhalation

L'EGEE est bien absorbé par le tractus respiratoire. Ainsi, Groeseneken et al., 1986a ont exposé des volontaires sains (n=5) au repos à des concentrations atmosphériques de 10, 20, et 40 mg/m³, pendant quatre fois 50 minutes avec une pause de 10 minutes entre deux expositions. La rétention pulmonaire de l'EGEE était rapidement à l'équilibre. Quelle que soit la concentration atmosphérique, le taux de rétention pulmonaire déterminé à partir de la concentration d'EGEE dans l'air inhalé et exhalé était de 64 %. Cette valeur est comparable pour les trois concentrations testées et indiquerait que la capacité de la clairance métabolique n'est pas saturée aux concentrations atmosphériques testées. L'absorption pulmonaire augmentait linéairement avec la concentration atmosphérique et avec le débit respiratoire à la concentration de 20 mg/m³. L'exercice augmente le flux d'absorption pulmonaire par une accélération du débit de la ventilation pulmonaire. Il n'y avait pas de corrélation entre le flux d'absorption pulmonaire et les données morphologiques (taille, poids, masse grasseuse).

Cinq volontaires (deux hommes et trois femmes) ont été exposés à de l'EGEE (en moyenne à 53 mg/m³) pendant quatre périodes de 15 minutes séparées par une période de 10 minutes entre deux expositions. La rétention pulmonaire, calculée à partir de la différence de concentration entre l'air inspiré et l'air expiré était de 80 % (Kezic et al., 1997).

Chez 5 volontaires sains au repos et exposés à de l'EGEEA (14 à 50 mg/m³) pendant 4 fois 50 minutes avec un arrêt de 10 minutes entre deux expositions, la rétention pulmonaire diminuait avec le temps d'exposition (Groeseneken et al., 1987b). Un état d'équilibre n'était atteint qu'entre 3 et 4 h d'exposition. La rétention pulmonaire augmentait avec la concentration atmosphérique d'EGEEA, respectivement de 53, 57 et 62 %. L'exercice physique (30 W ou 60 W) augmentait le flux d'absorption dû à une augmentation du débit respiratoire et du taux de rétention pulmonaire.

Chez le chien beagle, la rétention pulmonaire, déterminée à partir de la concentration d'EGEEA dans l'air inhalé et exhalé était durant les premières 10 minutes de 80% et de 68 % lorsque l'équilibre était atteint après environ 3 h d'exposition à 50 ppm (270 mg/m³) (Guest et al., 1984).

L'EGEE à une concentration de 1.34 mmol/L (120 µg/ml) a été détecté dans le sang de 3 rats femelles Sprague-Dawley après 2 h d'exposition du corps entier à 420 ppm (1550 mg/m³) d'EGEE dans l'air (Romer et al., 1985). De même, à la fin d'une exposition pulmonaire de 2 h à l'EGEEA à 170 ppm (680 mg/m³), la concentration sanguine d'EGEE était de 0.47 mmol/L.

Des rats mâles F344/N placés dans des pléthysmographes ont été exposés à des vapeurs d'éthoxy [¹⁴C] éthanol pendant 5 h 40 min à 5 ppm et 6 h à 50 ppm. La rétention pulmonaire d'EGEE, déterminée à partir de la radioactivité présente dans la carcasse des animaux à la fin de l'exposition ou à partir de la radioactivité excrétée (urine, fèces, air exhalé) et présente dans la carcasse 66 h après la fin de l'exposition, était de 28-29 % pour les deux concentrations atmosphériques en EGEE (Kennedy et al., 1993).

Voie cutanée

Les travaux de (Kezic et al., 1997) ont impliqué 5 volontaires qui ont été exposés par voie cutanée à de l'EGEE pur sous forme liquide (communication personnelle de l'auteur) pendant 15 minutes sur une surface de peau équivalente à 27 cm² (partie de l'avant-bras introduit dans un cylindre). Une 2^{ème} expérience concernait la vaporisation de 2520 à 4600 mg/m³ (moyenne à 3648 mg/m³) de EGEE pendant 45 minutes sur une surface de peau moyenne de 1040 cm² (avant-bras et mains). La concentration en EGEE atmosphérique était mesurée toutes les 5 minutes. L'absorption cutanée était évaluée en mesurant la quantité d'EAA excrétée dans les urines de 48 h corrigée de la fraction excrétée dans les urines après une exposition pulmonaire à 53 mg/m³ pendant 4 fois 15 minutes.

Les résultats de cette étude indiquent que l'EGEE était rapidement absorbé par la peau, qu'il soit sous forme liquide ou sous forme vapeur. En moyenne, les flux d'absorption étaient de 0,7 mg/cm²/h pour l'exposition au liquide et de 0.074 mg/cm²/h pour une exposition à l'EGEE vapeur. Les auteurs ont conclu que si le corps entier était exposé à des vapeurs d'EGEE pendant 8 h à une concentration de 19 mg/m³, la pénétration cutanée de l'EGEE représenterait en moyenne 42% de l'exposition globale (pulmonaire et cutanée).

L'exposition à 15 mL de 2-éthyl (U-[¹⁴C])éthoxyacétate sur le thorax de chiens beagle mâles (peau entière, surface exposée de 55.6 cm², 0,27 mL/cm², mode non occlusif) pendant 30 ou 60 minutes a conduit à une excrétion urinaire de la radioactivité en 24 h de 225 µmol équivalent (Guest et al., 1984). En corrigeant cette valeur par la fraction de la radioactivité excrétée dans les urines (61 %) en 24h après une administration intraveineuse (voie de référence) de 1 mg [¹⁴C] EGEEA/kg, le flux d'absorption calculé par les auteurs pour une exposition cutanée de 30 minutes ou de 60 minutes était de 219,3 nmol/cm²/min (1.2 mg/cm²/h ou de 0,6 mg/cm²/h). Ex vivo, ces mêmes auteurs ont montré que le flux d'absorption de [¹⁴C] EGEEA (0,3 mL, 0,9 cm², 7 h d'exposition, mode occlusif non précisé) était de 2,3 mg/cm²/h avec un temps de latence de 1,6 h. Une exposition des deux mains pendant 30 à 60 minutes correspondrait à une absorption extrapolée chez l'homme de 640-645 mg d'EGEEA.

De l'EGEE ou de l'EGEEA pur (1 ou 5 mL) a été déposé pendant 8 h sur une surface d'épiderme de 1.8 cm² issu de cadavre humain et obtenu par chauffage à 60°C pendant 45 secondes. Pour les deux composés, le flux d'absorption et le temps de latence étaient de 0.8 mg/cm²/h et inférieur à 1 h. Le flux d'absorption d'eau tritiée après exposition était deux fois supérieur à celui mesuré avant l'exposition, indiquant une atteinte de l'intégrité de la peau (Dugard et al., 1984).

De même, une exposition d'EGEE pur (0.2 mL) ou en solution dans l'acétone (30/70, V/V) sur de la peau entière d'origine humaine a donné un flux d'absorption et un temps de latence de 0.8 mg/cm²/h et de 43 min (Larese Filon et al., 1999).

Une dose de 0,2 mL/cm² d'EGEE pur ou en solution aqueuse de concentration comprise entre 0.1 % et 90% (V/V) a été déposé sur des échantillons de peaux humaines de 0.32 mm d'épaisseur. Le flux d'absorption d'EGEE pur était de 0.64 mg/cm²/h. Le flux d'absorption était trois fois supérieur pour une solution aqueuse d'EGEE à 75% (1,87 mg/cm²/h) (Traynor et al., 2007).

Chez le rat mâle F344/N de 328 g (en moyenne) exposé par voie cutanée à du 2-éthoxy[¹⁴C]-U EGEE dissout dans l'acétone (140, 278, 743 µmol/kg), 20-27 % de la dose déposée, était absorbée en 72 h. (Sabourin et al., 1992)

4.2 Distribution

L'EGEE et l'EGEEA sont rapidement métabolisés et éliminés chez l'homme, comme chez l'animal. De ce fait, peu d'études se sont attachées à examiner leur distribution dans les tissus.

Des rates gestantes ont été exposées à de l'EGEEA du 5^e au 11^e jour de gestation à 50 ppm (180 mg/m³) ou 100 ppm (360 mg/m³) dans une chambre d'inhalation pendant 6 h par jour. L'EGEEA n'a pas été retrouvé dans le sang après la fin de l'exposition. La concentration d'EGEE sanguine était de 0,7 et 2,3 mg/L après une exposition de 50 et 100 ppm respectivement. Les concentrations d'EGEE et d'EAA dans les fœtus étaient respectivement de 12 à 36 % et 40 % plus élevées que les concentrations sanguines maternelles (Gargas et al., 2000).

4.3 Métabolisme

Chez l'homme comme chez l'animal (souris, rat, lapin, chien), l'EGEEA est rapidement hydrolysé en EGEE par les estérases présentes dans plusieurs tissus de l'organisme [(Stott et Mc Kenna, 1985); Gargas et al., 2000].

L'EGEE est métabolisé chez l'homme comme chez l'animal par deux voies oxydatives principales :

- par action de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénase qui mène à la formation d'EAA. Il est à noter que l'EAA conjugué à la glycine (EAAgly) a été identifié dans les urines du rat, mais pas chez l'homme ;
- par action d'une O-déalkylase qui donne de l'éthylène glycol (EG) ;

Ces deux voies métaboliques peuvent conduire à la formation de CO₂ qui est exhalé.

La première voie métabolique serait responsable de la toxicité de l'EGEE et de l'EGEEA par la formation d'EAA qui serait le métabolite potentiellement toxique. [(Cheever et al., 1984; Foster et al., 1984; Wang et al., 2007)].

La deuxième voie serait une voie métabolique de détoxification (Medinsky et al., 1990). La production d'EG à partir de l'EGEE est estimée à respectivement 30 % et 54 % de la vitesse de production d'EAA à partir d'hépatocytes de rats et humains (Green et al., 1996).

Chez le rat femelle, l'administration intrapéritonéale d'éthanol (20 mmol/kg) avant une exposition à de l'EGEE (420 ppm) ou de l'EGEEA (170 ppm) pendant 2 heures double approximativement la concentration sanguine en EGEE, respectivement de 1,34 mmol/L à 3,09 mmol/l ou de 0,47 mmol/L à 1,02 mol/L (Romer et al., 1985).

Dans la même publication, les auteurs ont montré que l'administration intrapéritonéale d'éthanol (20 mmol/kg) inhibe presque complètement l'élimination sanguine d'EGEE (10 mmol/kg) administré conjointement. Ce n'est que lorsque l'élimination de l'éthanol sanguin est presque complète que la diminution de la concentration en EGEE devient clairement mesurable. Ce résultat montre que l'éthanol a une affinité plus élevée pour l'alcool déshydrogénase que l'EGEE. Ainsi, les populations ayant les enzymes de dégradation de l'alcool peu actives, métabolisent l'alcool plus lentement et auront tendance à éliminer beaucoup moins rapidement l'EGEE et l'EGEEA. C'est le cas de près de 50% des asiatiques qui présentent un variant génique qui leur confère une aldéhyde-déshydrogénase inactive, incapable de métaboliser l'acétaldéhyde en acétate. On retrouve de semblables réactions chez les Esquimaux et les Indiens d'Amérique. Le mécanisme physiopathologique en est le suivant : l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool, est métabolisé par l'aldéhyde déshydrogénase en acétate. Une déficience d'origine génétique de

l'isoenzyme mitochondriale de l'aldéhyde déshydrogénase a été constatée chez près de la moitié des Japonais, entraînant une accumulation d'acétaldéhyde en cas de prise d'alcool et expliquant au moins partiellement les signes d'intolérance aiguë à l'alcool. (Bosron et al, 1986, Chen et al., 1999).

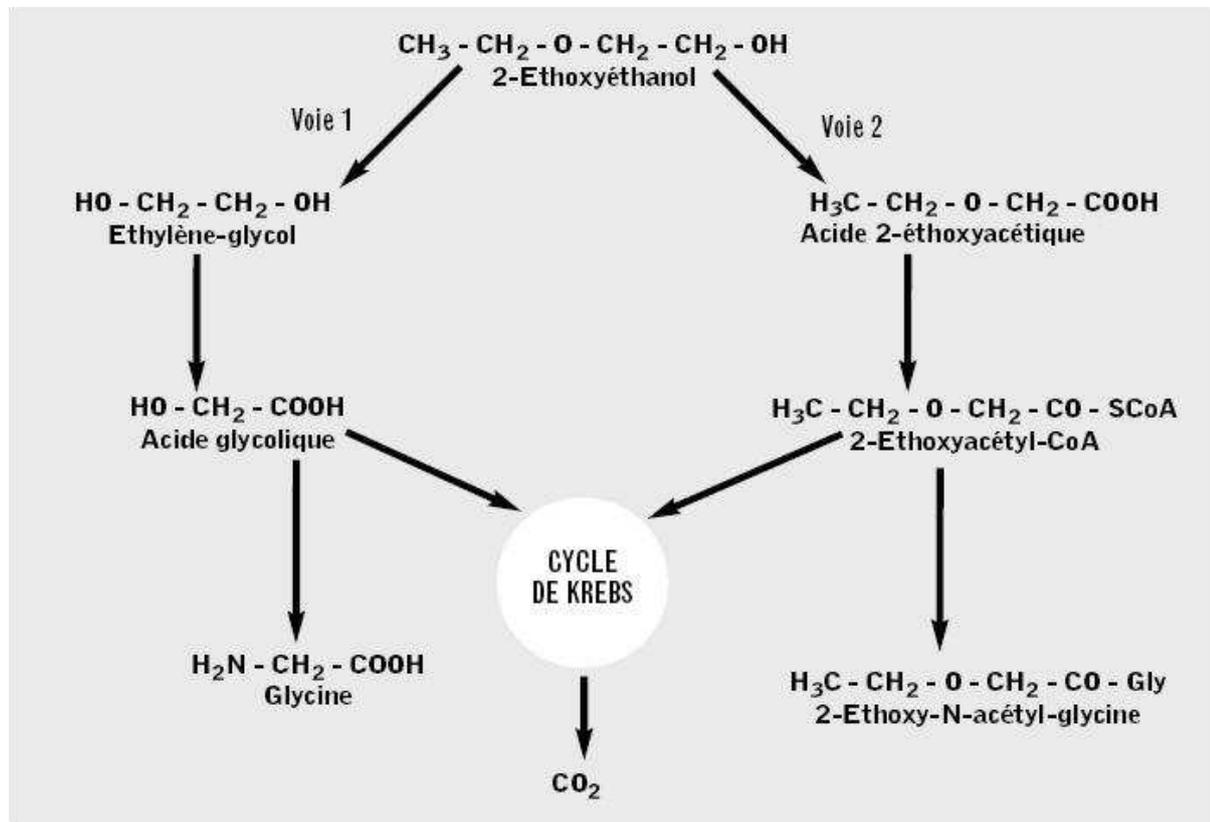


Schéma métabolique de l'EGEE. (INRS, 2010)

4.4 Elimination

L'EGEE est essentiellement excrété *via* les urines sous forme de plusieurs métabolites, dont les principaux sont l'EAA, EAAgly et l'EG.

Voie orale

Medinsky et *al.*, 1990 ont étudié l'excrétion et le métabolisme de l'EGEE (2-éthoxy[U- ^{14}C]éthanol) chez des rats mâles F344/N qui ont été exposés *via* l'eau de boisson pendant 24 h à des concentrations moyennes de 220, 650 et 1940 ppm correspondant à des doses de 94, 210 et 1216 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de poids corporel. Les animaux ont été sacrifiés 72 h après le début de l'expérimentation. La radioactivité ingérée était principalement excrétée dans les urines (50 à 70 % de la dose). L'excrétion urinaire de la radioactivité était maximale entre 12 et 24 h après le début de l'exposition. Les deux métabolites urinaires majeurs étaient l'EAA et l'EG qui représentaient 80 à 90 % des métabolites urinaires. La proportion d'EAA excrétée dans les urines par rapport à l'EG augmente avec la dose administrée. Le $^{14}\text{CO}_2$ exhalée représente 10 à 20 % de la dose ingérée. L'EGEE est faiblement excrété sous forme inchangée dans les urines et l'air exhalé. L'EAAgly n'a pas été mis en évidence dans les urines.

Les travaux de Cheever et *al.*, 1984 utilisant le [¹⁴C] éthoxyéthanol et l'éthoxy [¹⁴C] éthanol, chez des rats mâles Sprague-Dawley ont montré, suite à l'administration par voie orale de 230 mg/kg d'EGEE, que l'excrétion urinaire en 96 heures représentait environ 76 à 80 % de la dose administrée. La radioactivité présente dans les solutions de lavage des cages était de 2 à 5 % de la dose administrée conduisant à une excrétion urinaire potentielle de 78 à 85 % de la dose administrée. Les principaux métabolites retrouvés sont l'EAA et le 2-éthoxy-N-acétylglycine, Ces deux métabolites correspondaient à 73 -76 % de la dose administrée. Le produit inchangé n'a pas été détecté dans les urines et 0,2 à 0,4 % de la dose administrée était exhalée sous formes de composés volatiles. La demi-vie urinaire de la radioactivité totale était de 10 à 12,5 h. Le ¹⁴CO₂ exhalé correspondait à 11.7 % de la dose administrée d'éthoxy [¹⁴C] éthanol.

Groeseneken et *al.*, 1988 ont administré par voie orale à des rats mâles de l'EGEE à des doses allant de 0,5 à 100 mg/kg. Le temps de la demi-vie d'excrétion urinaire de l'EAA et de l'EAAgly était estimé à 7,20 heures, quelle que soit la dose. Environ 27 % d'EAA total était conjugué à la glycine. L'excrétion de ce conjugué suit un rythme nyctéméral. La fraction de ce conjugué par rapport à l'EAA total était plus faible la nuit (période d'activité) que le jour (période d'inactivité). Le pourcentage de la dose administrée excrétée dans les urines augmentait avec la dose d'EGEE (13.4 % d'EAA pour une dose d'EGEE de 0.5 mg/kg et 36.8 % pour une dose de 100 mg/kg), suggérant que la seconde voie métabolique (O-déalkylation) était saturable aux doses élevées. La clairance rénale, en assumant une distribution homogène dans l'ensemble du compartiment aqueux (0.8 L/kg) et une demi-vie de 7,3 h serait de 795 mL/kg/h.

Voie respiratoire

Dans leur étude chez des volontaires sains exposés par inhalation à de l'EGEE Groeseneken et *al.*, 1986a ont montré que la concentration d'EGEE inchangée dans l'air expiré diminuait rapidement dans les premières minutes après la fin de l'exposition. Cette diminution rapide de la concentration en EGEE exhalée pourrait être due, d'après les auteurs, à une épuration rapide du volume mort pulmonaire. Cette phase était suivie d'une excrétion bi-phasique, suggérant l'existence d'au moins deux compartiments physiologiques. Les constantes d'élimination étaient de 0,12-0,15 et de 0.065-0.070 min⁻¹. La quantité totale d'EGEE expirée après la fin de l'exposition était inférieure à 0,4 % de la quantité totale absorbée. Les urines de 42 h recueillies chez des volontaires sains exposés ont été analysées (Groeseneken et *al.*, 1986b). Pour les 3 concentrations atmosphériques d'EGEE testées (10, 20 et 40 mg/m³) chez des volontaires au repos ou à 20 mg/m³ au repos et durant deux modalités d'exercice physique (30 et 60 watt), en moyenne 23% de la concentration absorbée par inhalation étaient excrétés sous forme d'EAA. La demi-vie d'excrétion urinaire d'EAA était de 21 à 22 h. A la fin de l'exposition à 20 mg/m³, la concentration urinaire en EAA était de 3.78. mg/L et le débit d'excrétion était de 3.84 µg/min pour une absorption pulmonaire d'EGEE de 140 µg/min. Ces mêmes auteurs ont poolé les urines de ces volontaires par fractions de 12 h (Groeseneken et *al.*, 1988). L'EAA excrété dans les urines de 48 h représentait 23 % de la concentration d'EGEE inhalé. La demi-vie d'excrétion urinaire de l'EAA recalculée était de 42 h. La clairance rénale, en assumant une distribution de l'EGEE dans l'ensemble du compartiment aqueux (0.8L/kg) et une demie vie de 42 h serait de 13,3 mL/kg/h.

L'EAA excrété dans les urines de 48h représentait 20 % de la dose absorbée chez des volontaires exposés 4 fois pendant 15 minutes à une concentration moyenne de 53 mg/m³. (Kezic et *al.*, 1997). L'EAA était excrété suivant un rythme nyctéméral. Les concentrations du matin étant plus faibles que celles de la nuit. La demi-vie d'élimination urinaire de l'EAA était de 44 h par voie inhalée ou après exposition cutanée (communication personnelle de l'auteur).

Durant l'exposition à de l'EGEEA par inhalation chez des volontaires (14, 28, 50 mg/m³, 4 fois 1 h avec une pause de 10 minutes entre deux expositions), l'air expiré contient le composé parent et de faibles quantités d'EGEE (Groeseneken et *al.*, 1987b). La quantité d'EGEE exhalée augmente avec le temps d'exposition et avec la concentration d'EGEEA atmosphérique. Pendant la phase d'équilibre (3-4h), la concentration d'EGEE expirée peut être estimée à partir de l'équation EGEE

($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = $0.816 \times U_{\text{inh}}$ ($\mu\text{g}/\text{min}$). Au repos, la demi-vie d'apparition de l'EGEE dans l'air expiré était de 9-11 min. Après la fin de l'exposition, la concentration d'EGEEA décroît rapidement durant les premières minutes puis suivant une fonction bi-exponentielle (constante d'élimination de 0.011-0.014 et de 0.007-0.008 min^{-1}). L'EAA a été dosé dans les urines de ces volontaires (Groeseneken et al., 1987a). La demi-vie d'apparition de l'EAA est de 2.3 h et deux pics d'excrétion ont été observés 3-4 h après la fin de l'exposition et 3 h après le premier pic. Ce deuxième pic d'excrétion pourrait être attribué, d'après les auteurs, à une redistribution tissulaire vers le compartiment central de l'éther de glycol ou de son métabolite. La quantité d'EAA excrétée dans les urines de 24 h était corrélée à la quantité absorbée, la ventilation pulmonaire, la consommation d' O_2 , la fréquence cardiaque. Sur cette période, et quelque soit le mode d'exposition, l'EAA excrété dans les urines correspondait à 23 % de la quantité d'EGEEA absorbée. La vitesse d'excrétion et la concentration urinaire d'EAA, juste après une exposition de 4 h à 28 mg/m^3 d'EGEEA était de 3.1 $\mu\text{g}/\text{min}$ et de 3.2 mg/g de créatinine. La demi-vie d'élimination urinaire d'EAA était de 23 h.

Les urines de début et de fin de poste ont été analysées chez des travailleurs (5 femmes) exposés pendant une semaine de travail à un mélange de plusieurs solvants dont la concentration moyenne globale d'EGEE et d'EGEEA était de 14.4 mg/m^3 (exprimé en équivalent EGEE) (Veulemans et al., 1987). La concentration urinaire d'EAA augmentait durant la semaine de travail. L'excrétion d'EAA dans les urines était lente. Après deux jours de non exposition, la concentration urinaire d'EAA n'était réduite que d'un facteur deux et après douze jours sans exposition, l'EAA était encore détectable dans les urines. Une bonne corrélation a été obtenue entre la concentration urinaire de l'EAA après la semaine de travail et la concentration atmosphérique d'EGEE et d'EGEEA. Les auteurs ont estimé que l'excrétion de 150 mg d'EAA/g de créatinine en fin de semaine correspondait à une exposition d'une semaine à une concentration de 19 mg/m^3 d'EGEE ou de 27 mg/m^3 d'EGEEA. Dans cet article, les auteurs n'ont pas été en mesure de calculer une demi-vie d'excrétion urinaire pour l'EAA. Les concentrations urinaires d'EAA en début de poste étaient en générale supérieures aux concentrations d'EAA en fin de poste. Cependant, ces mêmes auteurs dans une publication postérieure indiquaient que la demi-vie d'élimination de l'EAA urinaire était de 48 h chez ces travailleuses exposés (Groeseneken et al., 1988).

Des travailleurs (n=19) dans une industrie de céramiques ont été exposés pendant deux jours à de l'EGEE (0,6 à 15,2 ppm) et de l'EGEEA (0,1 à 3,7 ppm) (Sohnlein et al., 1993). Les concentrations d'EAA dans les urines en début de poste du lundi étaient de 53,2 mg/g de créatinine et de 53,8 mg par g de créatinine en fin de poste du mardi. A partir de la concentration dans les urines (n=17) du vendredi en fin de poste et du samedi, dimanche et lundi, matin la demi-vie d'excrétion urinaire d'EAA était de 57 h.

Des rats mâles F344/N placés dans des pléthysmographe ont été exposés à des vapeurs d'éthoxy [^{14}C] éthanol pendant 5 h 40 min à 5 ppm et 6 h à 46 ppm. (Sabourin et al., 1992). Moins de 5 % de la concentration inhalée étaient excrétés dans l'air expiré. Le $^{14}\text{CO}_2$ représentait 37-38 % de la concentration absorbée. L'excrétion urinaire était prépondérante (46 % de la dose absorbée). Dans les urines 22-24% de la dose absorbée étaient excrétés sous forme d'EAA inchangé. L'EGEE ne correspondait qu'à moins de 5 % de la dose absorbée. L'EAAgly n'a pas été détecté dans les urines. Cependant lors d'une nouvelle analyse de ces urines l'EAAgly a été mis en évidence et il représentait moins de 5 % des métabolites urinaires (Kennedy et al., 1993).

Des rats mâles F344/N ont été exposés, par voie respiratoire, à 5 ppm (18 mg/m^3) pendant 5h40 min ou 46 ppm (166 mg/m^3) pendant 6 h à de l'éthoxy(U- ^{14}C)éthanol (Kennedy et al., 1993). Moins de 5 % d'EGEE inchangé étaient exhalés après l'exposition. Le $^{14}\text{CO}_2$ expiré pendant l'exposition et après l'exposition correspondait à 22 et 16 % de la dose d'EGEE retenue et métabolisée. L'excrétion urinaire représentait 46 % de la dose. Environ 10 % étaient présents dans la carcasse, 66 h après la fin de l'exposition. Dans les urines 22-24 % de la dose inhalée étaient excrétés sous forme d'EAA et d'EAAgly. L'EGEE inchangé et l'EAAgly urinaire représentaient 5 % de la dose absorbée et métabolisée.

Jonsson et al., 1982 ont administré à deux rats albinos de l'EGEE à des concentrations pour l'un de 47 mg/kg , pour l'autre de 465 mg/kg , par voie orale. L'EAA et le 2-éthoxy-N-acétyl-glycine ont

été détectés dans les urines. L'excrétion combinée de ces 2 métabolites a été estimée par l'auteur de l'étude à 30 % de la dose administrée, que ce soit pour la faible ou la forte dose.

Voie cutanée

Chez le rat mâle F344/N exposé par voie cutanée à du 2-éthoxy[¹⁴C]-U] EGEE déposé dans l'acétone (140, 278, 743 µmol/kg), 64-77% de la dose d'EGEE absorbée est excrétée en 72 h dans les urines (Sabourin et *al.*, 1992). L'EG et l'EAA urinaire représentaient respectivement 18 et 52 % de l'ensemble des métabolites. L'excrétion de ¹⁴CO₂ était faible (2-5.5 % des métabolites). L'EAA conjugué à la glycine n'a pas été mis en évidence dans les urines des rats exposés. L'EAAgly représentait 5% des métabolites urinaires (Kennedy et *al.*, 1993).

5 Toxicité générale

5.1 Chez l'Homme

Toxicité aiguë

Les données concernant la toxicité aiguë de l'EGEE chez l'Homme sont peu nombreuses et proviennent essentiellement de cas d'intoxication par ingestion de la substance. Les effets observés sont des troubles digestifs, des signes neurologiques (spasmes tonico-cloniques), des atteintes hépatiques et rénales, des anomalies hématologiques (anémies, granulocytopenies). Une cyanose, des œdèmes pulmonaires sont également parfois décrits (OEHHA, 2008). Ces effets sont le plus souvent réversibles.

Une publication décrit bien les effets d'une intoxication aiguë à l'EGEE par voie orale [Fucik, (1969)]. Une femme de 44 ans qui a bu par mégarde 40 mL d'EGEE a eu des effets sur le système nerveux central, le foie et les reins. Peu de temps après l'ingestion, un vertige, des douleurs thoraciques et une perte de conscience se sont produits. Après hospitalisation, les signes et symptômes d'exposition à l'EGEE comprenaient une cyanose, une tachycardie, des spasmes et une respiration dégageant une odeur d'acétone. Les urines étaient positives pour les protéines et l'acétone. Après 44 jours, son état de santé s'est amélioré, mais une fatigue, de l'insomnie, une parésie des extrémités ont persisté pendant un an.

Irritation

Aucune donnée concernant le potentiel irritant de l'EGEE n'a été retrouvée dans la littérature.

Sensibilisation

Aucune donnée concernant le potentiel sensibilisant de la substance n'a été retrouvée dans la littérature.

Toxicité chronique

Welch et Cullen, (1988) ont cherché à analyser la relation entre l'exposition aux éthers de glycol chez des peintres de chantier naval et les effets sur certains paramètres sanguins.

Dans leur étude transversale de type exposé-non exposé, sur approximativement 600 peintres considérés comme exposés à l'EGEE et/ou à du 2-méthoxyéthanol (EGME), les auteurs en ont retenu 94, correspondant d'une part, à ceux qui vivaient à proximité du site d'étude et d'autre part, à ceux qui se sont présentés aux rendez-vous pour participer à l'étude. Il est à noter que ces employés étaient également potentiellement exposés au plomb, au benzène, au toluène et au xylène. *A priori*, les peintures contenaient moins de 1% de benzène et le niveau d'exposition au benzène a été mesuré à au plus 0,53 mg/m³. Pour le plomb, 9 sujets sur 45 présentaient une plombémie de 15 µg/L. Par ailleurs, 55 individus non exposés ont été sélectionnés parmi deux syndicats de salariés de la même entreprise.

Il est à noter que les peintres sont plus jeunes que les témoins (pris dans l'entreprise) (38 ans versus 48, $p < 0.05$), plus fumeurs (51% vs 20%, $p < 0.05$) et qu'ils ont moins d'ancienneté qu'eux (8 ans versus 22) ($p < 0.05$). De plus, 25,5% n'étaient pas des sujets de couleur de peau blanche (1,8% parmi les témoins).

Des investigations, comprenant un questionnaire médical et une numération de la formule sanguine, ont été menées chez les deux populations d'étude. Une description de leur parcours

professionnel leur a également été demandée. La caractérisation des expositions des peintres a été déterminée à partir de 3 sources : les résultats d'une enquête du NIOSH en 1978, la liste fournie par l'employeur des substances auxquelles sont exposés les peintres, ainsi que des mesures de concentrations atmosphériques en éthers de glycols, plomb, et benzène et enfin sur la base d'une enquête menée pendant une semaine par des hygiénistes industriels sur les tâches des peintres. Il est à noter qu'il n'a pas été effectué de prélèvements individuels permettant d'évaluer pour chaque salarié le niveau d'exposition, ni de dosage urinaire des métabolites de l'EGEE.

Les auteurs de l'étude rapportent un niveau d'exposition moyen en EGEE et EGME respectivement de 2,7 et 0,8 ppm.

Les résultats des analyses sanguines indiquent que 14 peintres parmi les 94 ont présenté des anomalies hématologiques : 9 ont une anémie (Hb < 14 g/dL), les 5 autres ont selon les auteurs de l'étude, un taux en neutrophiles anormalement bas (parmi ces 5, deux ont un taux en dessous de 1500/mL).

Parmi ces 14 sujets, 8 sont de couleur de peau noire, un est d'origine hispanique et 5 sont de couleur de peau blanche. Cependant, parmi les 9 considérés comme anémiés en 1985 (sur les 14 sujets), 4 ont un taux d'hémoglobine normal à l'embauche (>14 g/dL) et 5 ont déjà un taux anormal (il s'agit de 2 sujets de couleur de peau noire, un hispanique et 1 sujet de couleur de peau blanche). Les auteurs signalent qu'ils connaissent les antécédents de 7 des 9 peintres porteurs d'anomalies de l'hémoglobine, mais ils ne précisent pas s'ils sont porteurs de maladies génétiques de l'hémoglobine.

Les auteurs signalent que ces effets n'étaient pas observés dans le groupe des 55 sujets témoins qui ont accepté de participer à l'étude, parmi les 163 sujets témoins initiaux contactés.

L'étude transversale, la faible participation (risque de biais de sélection), la non caractérisation individuelle des expositions (co-exposition EGEE, EGME et nombreux autres polluants, pas de biométrie, risque d'erreur de classement, biais de mesure), la non comparabilité des groupes exposés-non exposés notamment sur le plan ethnique, l'utilisation d'un seuil d'anémie relativement haut (14 g/dL) et enfin les résultats ténus, sont les principales limites de cette étude. Ces résultats ne devraient pas être pris en compte.

Kim et al, 1999 ont mené une étude transversale chez 2 groupes de peintres de chantier naval tirés au sort, exposés à des mélanges de solvants contenant entre autres de l'EGEEA.

Le premier groupe A est constitué de 30 individus, les peintres principaux et les assistants. Pour les premiers, leur travail consiste à appliquer la peinture sous forme de spray dans des citernes ou autres espaces confinés. Ils sont équipés d'équipements de protection respiratoires. Les seconds ont pour mission de mélanger les peintures et d'assister les peintres principaux. Ils disposent de demi-masque à cartouche filtrant. Ce groupe A est considéré comme fortement exposé. L'ancienneté d'emploi dans l'entreprise des individus exposés était en moyenne de 9,4 ans.

Le groupe B est constitué de 27 individus impliqués dans divers travaux tels que la préparation des surfaces. Le port d'EPI est laissé à leur discrétion.

Il est à noter que les groupes A et B sont comparables sur l'âge, l'ancienneté d'emploi, habitude de vie (tabac, alcool).

A titre de comparaison, un groupe témoin de 41 individus a été inclus dans l'étude. Ceux-ci travaillent dans les bureaux d'un bâtiment séparé de la section de production. Selon les auteurs de l'étude, ils n'ont jamais été exposés à l'EGEEA.

Afin de mieux connaître l'exposition des travailleurs à l'EGEEA, 18 individus du groupe A et 12 du groupe B ont été équipés d'échantillonneur actif pendant 6 heures. Par ailleurs, tous les participants de l'étude se sont vus adresser un questionnaire relatif à leur état de santé et habitudes de vie. Ils ont dû également fournir un échantillon d'urine et de sang.

Les échantillons d'air prélevés ont été analysés. Il en ressort que diverses molécules (toluène, xylène, méthyl-isobutyl-cétone) dont l'EGEEA, ont été détectées dans l'air. Les individus du groupe

A étaient en moyenne exposés à des concentrations en EGEEA de 3 ppm et le groupe B à 1,8 ppm.

Les auteurs de l'étude ont montré que les numérations en globules blancs et en granulocytes chez les 2 groupes A et B n'étaient pas en moyenne significativement différentes. En revanche, le groupe A présentait comparativement au groupe contrôle, une réduction significative du nombre moyen de globules blancs de granulocytes et du volume globulaire moyen. Egalement, la proportion de leucopéniques (taux < 4500/ μ L) parmi les exposés (groupe A et B réunis) étaient significativement plus importante que dans le groupe contrôle. Chez trois sujets leucopéniques (< 4000/ μ L) ayant bénéficié d'une ponction de moelle osseuse, une hypoplasie était confirmée. Ainsi, les auteurs de l'étude suggèrent que l'EGEEA est probablement toxique pour la moelle osseuse.

Ces résultats ont été confirmés grâce à une régression linéaire multiple dans une relation dose-réponse, pour l'EGEEA, mais aussi pour l'EAA urinaire, après prise en compte de l'âge, ancienneté de poste, tabagisme et la consommation d'alcool.

La possibilité d'exposition dans l'entreprise à d'autres polluants hématotoxiques n'a pas retenue par les auteurs : plomb, radiation ionisante, benzène.

Dans cette étude, les résultats apparaissent intéressants du fait d'une part, que les anomalies observées dans la formule sanguine ont pu être confirmées par des myélogrammes, et d'autre part par la mise à disposition de données de biométrie confirmant l'imprégnation de l'organisme à l'EGEEA. Toutefois, cette publication présente de nombreuses limites qui rendent difficile sa prise en compte comme étude clé :

- le schéma transversal : analyse de l'hématotoxicité de l'EGEEA chez les travailleurs à un moment donné précis sans référence au passé et sans suivi dans le futur ;
- la faiblesse des effectifs : Exposés : 30 hommes fortement exposés et 27 hommes faiblement exposés tirés au sort sur 900 peintres ; Non Exposés : 41 Hommes provenant de l'administration n'ayant pas bénéficié d'un suivi biologique ;
- l'absence d'information sur les emplois antérieurs des travailleurs ;
- l'exposition à une mixture de solvant (EGEEA, toluène, xylène, méthyl-éthyl-cétone) dont les effets combinés sont inconnus, un problème de causalité ne peut donc être exclu ;
- une corrélation médiocre entre les données atmosphériques et les données de biométrie ($r=0,40$) ;
- La valeur de 1,76 ppm comme LOAEL provient d'une moyenne géométrique de l'ensemble des données d'exposition.
- Il est impossible d'identifier au sein de la population exposée, les travailleurs ayant porté des équipements de protection individuelle des autres ; il est de ce fait impossible de mesurer la part attribuée à l'exposition par inhalation de celle reçue par passage percutané.

L'ensemble de ces arguments fait qu'à moins d'avoir un complément d'information de la part de l'auteur sur :

- les données individuelles de dosage urinaire de l'acide 2-éthoxy-acétique chez les 3 travailleurs chez lesquels une leucopénie a été identifiée par myélogramme ne peuvent être pas corrélés au niveau d'exposition individuel par inhalation de ces travailleurs ;
- le port ou type d'équipement de protection individuel porté;
- et éventuellement l'état physique (liquide, aérosol, splash) de la peinture utilisée par les travailleurs.

Il n'est pas possible de retenir une telle étude.

L'auteur de l'étude, contacté afin d'obtenir des informations sur le niveau d'exposition atmosphérique des 3 travailleurs ayant manifesté la leucopénie, les EPI qu'ils portaient et le type exacte d'activité qu'ils exerçaient, n'a pas été en mesure de répondre au GT effets sanitaires.

Des effets hématologiques ont également été rapportés par Loh et *al.*, 2003 dans une étude transversale dans laquelle 29 cas (17 hommes et 12 femmes) étaient exposés dans un atelier de sérigraphie à de l'EGEEA. Chaque jour, ces travailleurs utilisaient des solvants contenant de l'EGEEA, soit en les mélangeant avec des encres, soit pour le nettoyage des écrans des imprimantes. Un groupe de 56 contrôles, non exposés à l'EGEEA (31 hommes et 25 femmes) a été recruté à titre de comparaison. Les concentrations dans l'air en EGEEA ont été mesurées grâce à des capteurs individuels passifs portés pendant une journée de travail de 8 heures. En moyenne, les femmes étaient exposées à l'EGEEA à des concentrations de 9,34 ppm et les hommes à 4,87 ppm, versus 0,07 ppm pour le groupe référent. Cette différence d'exposition s'explique par l'organisation même du travail. En effet, les femmes étaient affectées majoritairement à des opérations manuelles nécessitant l'emploi de grande quantité de solvants dans un environnement peu ventilé, alors que les hommes travaillaient sur des lignes automatiques, moins exposées à l'EGEEA où l'air ambiant de travail était contrôlé. Ils étaient aussi exposés à de faibles concentrations en méthyl-éthyl-cétone et en toluène.

La comparaison des paramètres sanguins entre exposés et non exposés a montré chez 12 femmes exposées des taux inférieurs en hémoglobine ($p < 0.03$) et hématocrite ($p < 0.02$) par rapport à ceux des 27 salariées non exposées. Les comparaisons des distributions des valeurs anormales de ces paramètres entre groupe exposé-non exposé, ne relevaient pas de différences significatives (test de chi-2, $< 0,05$). A partir d'une régression linéaire multiple appliquée sur l'ensemble des salariés (hommes et femmes) en prenant en compte certains facteurs (sexe, niveau éducatif, concentration d'exposition à l'EGEEA), il est rapporté une liaison statistiquement significative entre les niveaux croissants d'EGEEA et des valeurs basses d'hémoglobine, d'hématocrite et de globules rouges. Cette liaison n'était pas observée avec les autres paramètres hématologiques (globules blancs, plaquettes). Les auteurs fournissent le R^2 de chacun des modèles. Pour les auteurs, ces données de régression indiquent une relation dose-réponse négative entre l'exposition à l'EGEEA et le niveau de globules rouges. Au total, les auteurs suggèrent que l'EGEEA pourrait être un toxique hématologique source d'anémie chez les femmes hautement exposées.

Le schéma transversal, le très faible nombre de participant, l'absence d'information sur les emplois antérieurs, l'exposition à une mixture de solvant (EGEEA, toluène, méthyl-éthyl-cétone), dont les effets combinés ne peuvent être écartés, une régression linéaire multiple sur un faible effectif et sans analyse séparée homme-femme, sont les principales limites de cette étude. Les anomalies de l'hémoglobine et de l'hématocrite détectées uniquement chez les femmes, sans aucune autre anomalie notamment des globules blancs, peuvent être expliquées par un facteur confondant non pris en compte. D'autant plus qu'il existe une différence pour la variable « éducation » entre exposé et non exposé. La baisse de l'hémoglobine est un symptôme fréquent et souvent expliqué par des carences en fer chez les femmes. Ce point n'a pas été discuté. Par ailleurs, l'application d'une régression linéaire multiple en combinant les hommes et les femmes ne paraît pas forcément valide (problème interaction probable). Enfin, les effectifs de cette étude sont extrêmement faibles. Par conséquent, les résultats de cette étude apparaissent plutôt fragiles et sont à retenir avec précaution.

Génotoxicité et mutagénicité

Peu d'études existent sur le sujet. Söhnlein et *al.*, 1993 ont tenté de mettre en évidence des effets génotoxiques potentiellement induits après exposition à l'EGEEA dans un groupe de 19 salariés d'une entreprise de production de vernis. L'évaluation des expositions à l'EGEE et EGEEA était basée sur des échantillonneurs passifs individuels portés par les salariés un lundi et un mardi

après un week-end sans exposition. Pour les 12 salariés, des niveaux moyens d'exposition à l'EGEE se situaient entre 2,9 ppm (étendue : 0,6-15,2) et 2.1 ppm (étendue : <0.1-6.2). Pour l'EGGEA, les niveaux moyens se situaient entre 0.5 ppm (étendue : 0.1-3.7) et 0.1 ppm (étendue : 0.1-0.4). Un contrôle urinaire de l'excrétion à l'EEA (début poste lundi, fin de poste mardi) montrait des concentrations de 53.2 mg/L le lundi et 53,8 mg/L. Les autres salariés étant exposés à des niveaux nettement moindres.

L'analyse de biomarqueurs d'exposition (échanges entre chromatides-sœurs, SCE) et d'effets (micronoyaux dans des lymphocytes binucléés, MN) a été réalisée à partir d'échantillons sanguins prélevés chez les 19 travailleurs. Les valeurs moyennes des SCE et des MN ont été comparées à un groupe témoin apparié (données non disponibles). Aucune augmentation statistiquement significative de la valeur moyenne des SCE ni de la valeur moyenne des MN n'a été observée chez des travailleurs. Les auteurs concluent à l'absence d'effets de l'EGEE ou de son acétate sur les deux types de biomarqueurs utilisés. (Söhnlein et *al.*, 1993).

L'étude de Söhnlein souffre de nombreux biais (nombre de cellules observées insuffisant, ce qui ne permet pas d'aboutir à des résultats robustes pouvant mettre en évidence des différences minimales des fréquences de biomarqueurs induits entre les deux groupes. Les statistiques utilisées ne sont pas décrites tant pour les SCE que les MN. Il n'est donc pas possible d'établir un lien ou une association entre les valeurs observées et les données d'exposition, l'étude réalisée ne présentant pas une approche scientifique suffisamment robuste.

En conséquence, par sa faiblesse méthodologique, cette étude ne permet pas d'établir un lien, s'il existe, entre les niveaux d'exposition à l'EGEE ou son acétate qui prévalaient dans cette entreprise au moment des prélèvements biologiques et la survenue d'une augmentation des biomarqueurs – d'exposition ou d'effet – dans les lymphocytes périphériques des sujets pris en compte.

Cancérogénicité

Aucune donnée concernant le potentiel cancérigène de la substance n'a été retrouvée dans la littérature.

Effets sur le développement et la reproduction

Reproduction

Sur les bases d'un ensemble de résultats, l'expertise collective de l'INSERM de 1999 avait conclu en faveur de l'existence d'un lien entre infertilité masculine (diminution de la concentration du sperme, difficulté à concevoir) et exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME et leurs acétates, et peut-être à d'autres éthers de glycol.

Il existe dans la littérature quelques études épidémiologiques suggérant qu'il existe un lien entre exposition à l'EGEE et effets sur la fertilité. Ces études ont pour la plupart été menées en milieu professionnel.

Veulemans et *al.*, 1993 ont mené une étude cas-témoins parmi les patients d'une clinique spécialisée en traitement d'infertilité. Au total, 1019 cas (hommes diagnostiqués comme infertiles ou peu fertiles) et 475 témoins (fertiles) ont été inclus. Ces hommes ont fourni des échantillons d'urine afin que soient effectués des dosages d'EAA et d'acide 2-méthoxyacétique. Les expositions ont été reconstituées par un questionnaire sur l'emploi et la présence de substances spermatotoxiques sur leur lieu de travail. La présence d'EAA a été détectée dans les urines de 45 sujets (39 cas et 6 témoins) à des concentrations allant de 1.3 à 71.0 mg/L. Les concentrations supérieures à 10 mg/L ont été détectées chez les 10 cas et 2 témoins. D'après les analyses statistiques, la présence d'EAA dans les urines correspondrait à un risque 3 fois plus élevé d'infertilité (OR=3,11 ; p=0.004). Sur les 45 individus exposés, 11 présentaient une azoospermie et

34 une oligozoospermie sévère. Aucun autre paramètre spermatique n'était corrélé avec la concentration urinaire d'EEA (Veulemans et *al.*, 1993).

L'avantage de cette étude réside dans son protocole, par l'utilisation du dosage de l'EAA urinaire comme marqueur d'une exposition à l'EGEEA, ce qui permet d'éviter un risque de biais d'information différentiel des études cas-témoins, et donc d'assurer une bonne comparabilité des cas et des témoins.

La limite importante de cette étude concerne l'évaluation de l'exposition. Elle ne permet pas de caractériser et de reconstituer avec précision les niveaux d'exposition antérieurs (durée, fréquence, concentration) à l'EGEEA.

Il est probable que cette manière de faire provoque des erreurs de classement sur l'exposition. Certains cas doivent manquer avec plutôt une sous-estimation attendue de la relation observée. Ces données d'exposition ne permettent pas d'établir une relation dose-réponse dans cette étude.

Ratcliffe et *al.*, 1989 ont mené une étude transversale de type exposé-non exposé dans une usine de fonderie de l'Oregon aux Etats-Unis. Les hommes impliqués dans le moulage des pièces métalliques de précision ont été exposés, principalement par inhalation, mais aussi par contact cutané. Certains salariés exposés pouvaient porter des gants, mais aucun ne portait de masque respiratoire. Aucune différence sur les données socio-démographiques et médicales n'était rapportée entre les groupes.

Le taux de participation était de 50% (37/73 éligibles) chez les exposés et de 26% (39/150) parmi les non-exposés.

L'exposition a été évaluée à deux reprises et à 2 mois d'intervalle par échantillonneurs actifs individuels et par échantillonneurs fixes d'ambiance posés à proximité de la zone respiratoire des salariés (méthode NIOSH 1403). Un dosage d'EEA urinaire a également été effectué.

Il était rapporté un niveau moyen d'exposition individuel de 6.6 ppm qui pouvait varier selon les métiers et les secteurs (étendue : 1.6-14.5). Ces niveaux d'exposition étaient similaires aux données d'ambiance (moyenne : 6.5 ppm ; étendue : 2.4-16.9).

Les concentrations en EAA urinaire de 16 à 163 mg/g de créatinine confirmaient l'imprégnation à l'EGEE des 35 salariés exposés.

Sur la base d'échantillons de sperme provenant de ces salariés, différents paramètres spermatiques ont été mesurés selon des méthodes standardisées : pH, volume, concentration, viabilité, motilité, vitesse, morphologie et morphométrie. Les auteurs ont utilisé une régression linéaire multiple pour analyser leurs données et tenir compte de certains facteurs de confusion potentiel (âge, varicocèle, abstinence, médicament, alcool, tabac, caféine, fièvre, troubles urogénitaux, autres maladies). Les résultats de cette étude ont montré que le compte de sperme moyen par éjaculat chez les exposés à l'EGEE était marginalement significativement plus bas que chez les non-exposés (113 versus 154 millions de spermatozoïdes par éjaculat, $p=0.05$). Les hommes exposés avaient significativement moins de spermatozoïdes doubles-têtes et une proportion plus haute de formes immatures ($p<0.001$). Cependant, il n'a été retrouvé pour aucun de ces paramètres spermatiques de relation dose-réponse.

Le schéma transversal, la non prise en compte d'autres facteurs professionnels combinés ou non potentiellement confondants (chaleur, vibration, solvant, métaux, fumées, poussières, etc.), la faiblesse des effectifs, le faible taux de participation des salariés (46%) exposant à des biais de sélection, l'absence de relation dose-réponse, un résultat marginal ($p=0.05$) et la multiplication des tests statistiques sont les principales limites de cette étude. Les résultats obtenus dans cette étude sont à prendre avec précaution.

Welch et *al.*, 1988 ont réalisé une étude transversale dans une entreprise américaine de chantier naval auprès de 73 peintres et 40 sujets non exposés (dessinateurs, administratifs) de sexe

masculin, tous volontaires, pour évaluer les effets combinés de l'exposition à l'EGEE et à l'EGME sur la fonction reproductive (qualité du sperme).

Les salariés ont tous répondu à un questionnaire (données socio-économiques), bénéficié d'un examen médical. Des informations sur leur historique professionnel, leurs habitudes de vie (loisirs, tabagisme, consommation d'alcool et de caféine), leurs antécédents médicaux (radiothérapie, chimiothérapie, fièvre récente, oreillons, troubles génito-urinaires) ont été recherchés. Des échantillons sanguins et de sperme ont été prélevés. Les paramètres spermatiques suivants ont été analysés : compte de sperme, concentration, volume, pH, vitesse, motilité, morphologie et morphométrie, viabilité.

Des facteurs de confusion tels que l'âge, le tabagisme, l'alcool, l'abstinence ont été pris en compte. Les expositions à l'EGEE et à l'EGME ont été évaluées à l'aide d'échantillonneurs individuels portés par 30 peintres. Si l'exposition majoritaire était à l'EGEE, il était difficile de discerner les deux expositions. Parmi un ensemble de polluants présents, l'exposition au plomb et à l'épichlorohydrine ayant des effets toxiques spermatiques a été évaluée comme non significative. Des prélèvements urinaires d'EAA et de MAA ont été réalisés pour confirmer les expositions aux éthers de glycol et la non exposition chez les témoins. Les auteurs rapportent ainsi un niveau d'exposition moyen pour l'EGEE de 2.7 ppm (étendue : de 0-22 ppm) et pour le EGME de 0.8 ppm (étendue : 0-5.7 ppm). L'ancienneté au poste de travail exposé était en moyenne de 8 ans.

A noter que certains peintres utilisaient des techniques de peintures au pistolet dont certains équipés de respirateurs à ventilation assistée; L'utilisation des masques et des gants étaient laissée à la discrétion des peintres. Par conséquent, une exposition par inhalation et par contact cutanée était possible.

Les peintres avaient une prévalence augmentée d'oligospermie et d'azoospermie et une augmentation des odds ratio plus bas pour les comptes de sperme par éjaculat après ajustement sur le tabagisme.

Un groupe contrôle non complètement comparable (âge, ancienneté, tabac, alcool), le faible taux de participation (biais de sélection possible), les co-expositions potentielles, le faible effectif de l'étude sont les principales limites de cette étude.

Une étude transversale a été menée à Singapour en 1993 dans un atelier de fabrication d'écran LCD, afin d'étudier l'impact sur le cycle menstruel d'une exposition à l'EGEEA chez 52 salariées exposées (55/55) comparativement à 55 femmes non exposées. Les groupes étaient comparables sur un ensemble de paramètres démographiques, sociaux et médicaux. L'ancienneté moyenne dans l'emploi des exposés était de 3.8 ans. L'exposition à l'EGEEA était spécifiquement localisée dans un atelier où les salariées devaient mélanger de la résine époxy avec l'EGEEA. Cet atelier bénéficiait d'un système de renouvellement d'air et les auteurs précisait que les salariées n'avaient pas d'exposition cutanée à l'EGEEA. Le niveau d'exposition était évalué sur 8h de travail un jour donné par le port d'un échantillonneur passif placé à proximité de la zone respiratoire du salarié. Egalement, un recueil urinaire (début de poste, fin de poste) pour doser l'EGEEA urinaire était pratiqué. Les salariées étaient exposées en moyenne géométrique à un niveau de 0.51 ppm (étendue : 0.15-3.03). La moyenne géométrique EGEEA urinaire de fin de poste était de 0.16 mg/g créatinine. Il existait une corrélation nettement significative entre ces deux paramètres ($r=0.81$, $p<0.0001$). Il était signalé aucune association statistique entre les symptômes gynécologiques déclarés recueillis par questionnaire en face-à-face : durée ou période du cycle menstruel ; dysménorrhée ; abondance des menstruations (Chia et al., 1997).

Le schéma transversal, l'autodéclaration des problèmes de santé, la faiblesse des effectifs, et la faible caractérisation des expositions (une seule mesure, pas d'historique, pas de cumulatif) étaient les principales limites de cette étude réalisée en entreprise.

Développement

Cordier et *al.*, 1997 rapporte les résultats d'une étude cas-témoins multicentrique sur les effets des éthers de glycol à partir des données de 6 registres EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies) entre 1989 et 1992. L'étude a utilisé les critères standardisés de définition des cas de malformation, commun à l'ensemble des registres.

Au total, 648 cas d'enfants présentant des malformations majeures et dont la mère avait travaillé pendant la grossesse ont été retenus dans cette étude. Le groupe témoin était constitué de 751 enfants sélectionnés en fonction du lieu de naissance et la date de naissance de la mère. Un ensemble de variables médicales, démographiques, sociologiques a été relevées par questionnaire concernant la période un mois avant la conception jusqu'à l'accouchement. Les mères étaient interrogées par un personnel médical entraîné au passage du questionnaire. Les expositions professionnelles étaient recueillies par questionnaire en face-à-face. Les informations sur le travail dans ce questionnaire étaient ensuite interprétées par un hygiéniste du travail sans connaissance du statut cas ou témoin du questionnaire. Lorsqu'une exposition était repérée, une cotation à 3 niveaux d'intensité d'exposition (bas, médium, haut) était effectuée ainsi pour la fréquence (<5%, 5-50%, > 50%), la probabilité de survenue (possible, probable, certaine), et la voie de pénétration (cutanée, inhalée, les deux). Les cotations ont été revues entre experts et des réunions ont eu lieu pour discuter les cas difficiles avec une centralisation et un contrôle final. La mesure de l'effet a été calculé à partir d'une régression logistique permettant l'expression d'odds ratio ajustés sur certaines variables : âge ; résidence ; pays ; centre hospitalier ; status socio-économique ; solvants ; gaz anesthésiques ; pesticides ; plomb.

L'odds ratio des malformations congénitales associé à l'exposition aux éthers de glycol était de 1,44 (intervalle de confiance à 95 % = 1,10-1,90) en cas d'activité maternelle au 1^{er} trimestre, après ajustement sur l'exposition potentielle à d'autres substances chimiques (pesticides, plomb, gaz anesthésiques, etc.).

L'association avec l'exposition aux éthers de glycol est apparue particulièrement forte pour 3 sous-groupes de malformations : défaut de fermeture du tube neural (OR : 1,94 ; intervalle de confiance 1,16-3,24) ; fentes palatines (OR : 2,03 ; intervalle de confiance 1,11-3,73) et anomalies multiples (OR : 2,00 ; intervalle de confiance 1,24-3,23) (Cordier et *al.*, 1997). Cependant, la tendance significative à l'augmentation du risque en fonction du niveau et la probabilité d'exposition a été observée uniquement pour le sous-groupe de fentes labiales avec ou sans fente palatine.

Cette étude ne peut pas être retenue car l'exposition testée ne précise pas le type d'éther de glycol. Notamment on ne peut pas identifier si on a affaire à un EGEE ou un EGEEA.

Reprenant la même population que celle de Cordier précédemment décrite, la relation entre l'exposition de 851 femmes ayant eu un enfant porteur d'une malformation majeure (dont 100 mères de bébés présentant des fentes palatines) ayant travaillé durant la même période que précédemment et la survenue de fentes palatines a été évalué par Lorente et *al.*, 2000. Leur analyse suggère que l'exposition aux éthers de glycol est associée à la survenue de fentes palatines et de bec de lièvre (OR : 1,5 ; intervalle de confiance 0,6-3,5), après prise en compte du centre de recrutement, de l'âge maternel, du statut socio-économique de la mère, de l'urbanisation de son cadre de vie, de sa consommation de tabac et d'alcool.

Il est à noter que dans ces 3 études, la nature des éthers de glycol n'est jamais spécifiée, ce qui ne permet pas d'incriminer l'EGEE en particulier.

En conclusion, malgré le nombre relativement élevé d'études épidémiologiques sur des travailleurs manipulant l'EGEE et/ou l'EGEEA, aucune étude n'a été jugée d'assez bonne qualité pour permettre de construire des VLEP.

5.2 Chez l'animal

Toxicité aiguë

Voie respiratoire

Une étude rapporte qu'après l'exposition de deux groupes de six rats femelles pendant 8 heures à des vapeurs de Cellosolve, la CL₅₀ est de 7,36 mg/L (4.01-13.5 mg/L) pour l'EGEE et de 12.1 mg/L (9.1 et 16.1 mg/L) pour l'EGEEA (Pozzani et al., 1959).

Une autre étude indique une CL₅₀ de 6,4 mg/L, après exposition d'un groupe composé de 16 souris pendant 7 heures à du 2-éthoxyéthanol. Les signes cliniques observés sont une dépression du système nerveux central, l'apparition de difficultés respiratoires. La mort des souris intervient suite à une exposition entre 7 et 32 heures (Werner et al., 1943a).

L'exposition de rats mâles Alpk/AP, rats dérivés de la souche Wistar, à des vapeurs d'EGEE (4500 ppm, soit 17 mg/L) pendant 3 heures a provoqué une réduction significative du poids de leurs testicules, ainsi qu'une hématurie (Doe, 1984).

Dix rats mâles et 10 rats femelles ainsi que 2 lapins mâles et 2 lapins femelles ont été exposés à 2000 ppm de vapeurs saturées en EGEEA pendant 4 h. Seuls les lapins ont présenté une hémoglobinurie et une hématurie transitoire (Truhaut et al., 1979).

Voie orale

Une faible toxicité par voie orale a été démontrée dans plusieurs études chez les rongeurs exposés à l'EGEE ou à l'EGEEA. Les valeurs de DL50 pour l'EGEE sont comprises entre 2125 et 5500 mg/kg chez le rat, et entre 1400 et 3100 mg/kg chez le lapin et le cobaye. De même, les valeurs de DL50 pour l'EGEEA sont comprises entre 2900 et 7500 mg/kg chez le rat, et approximativement à 1950 mg/kg chez le lapin et le cobaye (ECETOC, 2005). Les quelques effets cliniques rapportés sont similaires à ceux observés par voie respiratoire : dyspnée, ataxie et hématurie transitoire (ECETOC 2005). A l'autopsie, des lésions rénales sont généralement observées chez les animaux exposés (INSERM, 1999).

Une hématurie, une narcose et une irritation du tractus digestif ont été rapportées après administration d'une dose orale létale ou quasi létale d'EGEE et d'EGEEA chez les rats, les souris, les lapins et les cochons d'inde (ECETOC, 2005). Les animaux qui ne sont pas morts immédiatement ont eu des effets délétères sur les reins avec notamment une dégénération tubulaire et une nécrose des tubules corticaux.

Voie cutanée

Les études menées chez les lapins exposés à l'EGEE pendant 24 heures à l'aide d'un pansement occlusif indiquent des valeurs de DL50 par voie cutanée comprises entre 3100 et 3900 mg/kg (ECETOC 2005).

Des études similaires menées chez des lapins exposées à l'EGEEA pendant 24 heures à l'aide d'un pansement occlusif indiquent des valeurs de DL50 par voie cutanée comprises entre 10300 et 10500 mg/kg (Truhaut et al., 1979). Les signes cliniques observés par Truhaut et al., 1979 sont une importante diminution de la quantité des globules blancs (50 à 70%) qui est cependant transitoire chez les animaux survivants, ainsi qu'une faible diminution des globules rouges (15 à 20%) et une hémoglobinurie et/ou une hématurie. La mortalité des animaux est en général apparue entre 24 et 48 heures après l'application. A l'autopsie, des lésions rénales ont été observées.

Irritation

Irritation de la peau

L'EGEE et l'EGEEA ne sont pas irritants pour la peau du lapin après 4 heures d'application avec un pansement occlusif. Ils sont toutefois légèrement irritants au bout de 24 heures d'application (ECETOC 2005 ; INSERM 1999).

Irritation des yeux

L'EGEE et l'EGEEA sont légèrement irritants pour les yeux des lapins (ECETOC 2005 ; INSERM 1999).

Sensibilisation

L'EGEE et l'EGEEA n'induisent pas de sensibilisation cutanée d'après les résultats d'un test de Magnusson Kligman (ECETOC, 2005 et RA, 2008).

Toxicité à doses répétées (subchronique et chronique)

Voie respiratoire

Les travaux de Barbee et *al.*, 1984 ont impliqué des groupes de 30 rats Sprague-Dawley (15 mâles et 15 femelles), ainsi que des groupes de 20 lapins Néo-Zélandais blancs (10 mâles et 10 femelles) exposés à des vapeurs de 0, 25, 100 et 400 ppm d'EGEE, soit respectivement 0, 93, 390 et 1480 mg/m³, 6 heures/jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines. Tous les animaux ont été examinés 2 fois par jour et pesés une fois par semaine, tout au long de l'étude. A la fin de la période d'exposition, des examens hématologiques et histopathologiques ont été effectués.

Les résultats de cette étude ont révélé la sensibilité des lapins à une exposition subchronique de vapeurs d'EGEE par rapport aux rats. Les lapins mâles et femelles exposés à 400 ppm d'EGEE ont présenté une anémie caractérisée par une diminution de la prise de poids durant les 13 semaines d'exposition et une modification des paramètres hématologiques (hémoglobine, nombre d'érythrocytes et hématocrite). Selon les auteurs, cette anémie pourrait être liée à un effet hémolytique plutôt qu'à une diminution de l'érythropoïèse.

Chez les rats exposés, aucune modification de la prise de poids n'a été observée. Seule une diminution du nombre des leucocytes chez les rats femelles exposés à 400 ppm d'EGEE a été observée, sans pouvoir en déterminer la signification. Les auteurs de l'étude ont aussi relevé des modifications significatives dans les constantes plasmatiques chez les deux espèces exposées aux vapeurs d'EGEE : une hyperglobulinémie chez les lapins mâles exposés à la plus forte concentration d'EGEE et une diminution du taux de cholestérol chez les lapins femelles exposées quelque soit la concentration d'EGEE. Les rats femelles exposées aux plus fortes concentrations, ont présenté un taux d'urée sanguin bas.

Les auteurs de l'étude concluent que la NOAEL de l'EGEE par inhalation est de 100 ppm chez les lapins et de 400 ppm chez les rats (Barbee et *al.*, 1984).

Cette étude est intéressante car elle montre chez deux espèces différentes des effets hématologiques et permet d'identifier les doses auxquelles ces effets se manifestent.

Les travaux de Tyl et *al.*, 1988 ont porté sur les effets de l'exposition aux vapeurs d'EGEEA chez des lapins et des rats en cours de gestation. Vingt-quatre lapins femelles et 30 rats femelles en gestation ont été exposés à des vapeurs de 0, 50, 100, 200 et 300 ppm d'EGEEA (soit respectivement 271, 541, 1082 et 1623 mg/m³) pendant 6h/jour du 6^e au 18^e jour de gestation des lapins et du 6^e au 15^e jour pour les rats. Les animaux ont été surveillés quotidiennement durant

l'étude et, au dernier jour programmé de gestation (29^e jour pour les lapins, 21^e jour pour les rats), des analyses sanguines ont été effectuées.

L'étude montre que l'exposition des animaux aux vapeurs d'EGEEA, durant la gestation, a entraîné des modifications significatives de certaines constantes sanguines principalement chez les rats femelles exposées et comparées aux animaux en gestation non exposés. Chez les rats, les expositions aux vapeurs d'EGEEA ont entraîné dès 100 ppm une diminution du nombre et du volume des érythrocytes, de la quantité d'hémoglobine et de l'hématocrite et dès 200 ppm une augmentation du nombre de leucocytes et une diminution du nombre de plaquettes. Ces modifications semblent être liées à la dose d'exposition, les effets sont plus importantes pour les femelles rats exposées aux plus fortes concentrations. De plus, des diminutions significatives dans la prise de poids des rats gestantes exposées à 200 et 300 ppm ont été aussi observées. Chez les lapins, les vapeurs d'EGEEA ont entraîné une diminution du nombre de plaquettes à partir de 100 ppm et une augmentation du volume des érythrocytes à 300 ppm. Les auteurs proposent une hypothèse de lésion de la moelle osseuse due à l'exposition sans démonstration chez les rats exposés et un effet hémolytique chez les lapins

Les auteurs de l'étude concluent que la NOAEL par inhalation « subaiguë » de l'EGEEA est de 50 ppm chez les lapins et les rats au regard de la toxicité maternelle et sur le développement. (Tyl et al., 1988).

Il s'agit ici d'une étude sur le développement, dont le protocole n'avait pas pour objectif de rechercher des systémiques chroniques ou subchroniques. Les effets hématologiques de l'exposition aux vapeurs d'EGEEA ont été décrits à partir s'une prise de sang sur les rates en fin de gestation. L'étude a tout de même un intérêt car elle montre quand même que l'exposition aux vapeurs d'EGEEA a aussi un effet hémolytique chez certains animaux exposés, tout comme l'EGEE dans l'étude de Barbee et al., 1984.

Voie orale

De nombreuses études en exposition subchronique et chronique par voie orale, menées essentiellement chez les rats, sont disponibles dans la littérature scientifique. Tout comme les études menées par voie respiratoire, les effets rapportés concernent les organes reproducteurs mâles (diminution du poids des testicules, dégénérescence des tubes séminifères) et des effets hématologiques (leucopénie).

[Nagano et al., 1979 ; Melnick et al., 1984 ; NTP, 1993 ; Hurtt and Zenick, 1986 ; Zenick et al., 1984]

Génotoxicité et mutagénicité

In vitro

Les données disponibles indiquent que ni l'EGEE, ni son acétate ne semblent présenter d'effet mutagène lors des tests sur bactéries (tests d'Ames sur *Salmonella typhimurium*) ou sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris, cellules CHO de hamster chinois) en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Quelques résultats indiquent une activité clastogène de l'EGEE et de son acétate. En effet, les essais montrent une augmentation du taux des aberrations chromosomiques dans les cellules de CHO de hamster chinois, en l'absence d'activation métabolique, ainsi que des taux augmentés d'échanges entre chromatides sœurs sur les cellules CHO de hamster chinois. Il est à noter que les essais ont été menés avec une concentration en EGEE, à savoir, 9,5 µg/mL [NTP, 1993 ; ECETOC, 2005].

Il est à noter que l'expertise collective Inserm sur les éthers de glycols indiquaient en 1999 que des données de génotoxicité concernaient les éthers de l'éthylène glycol (EGME, EGEE, EGEBE) et leurs métabolites. Ces éthers de glycol ne sont pas intrinsèquement mutagènes sur les systèmes cellulaires, bactéries ou cellules de mammifères, utilisés classiquement dans les essais standardisés. Ils induisent cependant des effets d'aneuploïdie, la formation de micronoyaux *in vitro* et les échanges entre chromatides sœurs, et interfèrent avec l'assemblage intercellulaire de la tubuline. Des effets d'inhibition des communications entre cellules ont été notés, à concentration élevée toutefois. *In vivo* chez la souris, les essais du micronoyau sont restés négatifs (Inserm, 1999).

La mise à jour de cette expertise en 2006 montre que la toxicité des éthers de l'éthylène glycol apparaît liée à leurs métabolites, aldéhydes intermédiaires et acides, formés par la voie de l'alcool-ét de l'aldéhyde déshydrogénase. Ces métabolites sont responsables d'effets clastogènes (cassures) et d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères ; ils agissent à des concentrations plus faibles que les molécules parentes. Les dérivés aldéhydiques agissent à des concentrations inférieures à 1 mM, les métabolites acides à des concentrations comprises entre 1 et 10 mM, alors que les concentrations effectives des produits parents se situent au-delà de 10 mM, notamment pour l'EGME et l'EGEE (50-100 mM) (INSERM 2006).

In vivo

La littérature scientifique ne fait état d'aucun résultat démontrant l'induction de micronoyau dans la moelle osseuse de souris exposées à l'EGEE ou de son acétate, ni d'aberrations chromosomiques [NTP, 1993 ; ECETOC, 2005].

Reprotoxicité

Toxicité sur la fertilité

Voie respiratoire

Des effets sur la reproduction de lapins Néo-Zélandais blancs (15 mâles et 15 femelles) exposés à des vapeurs de 25, 100 et 400 ppm d'EGEE, soit respectivement, 93, 390 et 1480 mg/m³, 6 heures/jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines ont été décrits dans les travaux de Barbee *et al.*, 1984. Ces effets sont des diminutions significatives du poids des testicules observées à 400 ppm. L'examen microscopique des testicules a révélé une légère dégénérescence localisée des tubes séminifères chez 3 des 10 lapins exposés. Ces lésions n'ont pas semblé avoir de répercussion sur la spermatogénèse. A noter qu'aucun effet n'a été noté chez le rat.

Les effets de l'EGEE sur la reproduction ont également été étudiés par Andrew et Hardin, (1984), chez des rates Wistar exposées avant l'accouplement à 0, 150 ou 649 ppm d'EGEE, soit respectivement 0, 554 et 2395 mg/m³, 5 jours/semaine, pendant 3 semaines, puis après l'accouplement, du 1^{er} au 19^e jour de gestation à 0, 202 ou 767 ppm, soit respectivement 0, 745 et 2830 mg/m³, 7 heures par jour. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez ces rates quelle que soit la concentration.

Voie orale

De nombreuses études d'exploration de la toxicité de l'EGEE par voie orale sur la fertilité animale sont disponibles dans la littérature scientifique.

Hurt et Zenick, (1986) ont ainsi noté chez des rats exposés par gavage à de l'EGEE, une réduction de la numération des spermatozoïdes et des spermatides, une modification de leur motilité et de leur morphologie. Ces effets ont été observés à la dose la plus faible testée, soit 150 mg/kg de poids corporel, administrée pendant 6 semaines. La dose la plus forte, soit 300 mg/kg a provoqué en plus une diminution significative du poids des testicules et d'autres parties de l'organe

reproducteur (épididyme, vésicule séminale, prostate ainsi que sur la quantité des fluides présents).

Oudiz *et al.*, 1984 ont aussi montré une réduction du nombre de spermatozoïdes et une modification de leur morphologie chez des rats gavés une fois par jour et pendant 5 jours à 936 mg/kg d'EGEE. Une azoospermie et oligospermie ont été aussi observées chez des rats exposés à des quantités supérieures en EGEE (1872 et 2808 mg/kg). Après un certains temps de latence (14 semaines), certains mâles exposés ont recouvré un nombre de spermatozoïdes normal. Chez d'autres rats présentant des atrophies des tubes séminifères, la régénération n'a pas été observée.

Les travaux de Nagano *et al.*, 1979 permettent de comparer la toxicité de l'EGEE et de l'EGEEA sur les capacités reproductrices de souris par voie orale. Des souris JCL-ICR ont été exposées par intubation gastrique quotidiennement à 500, 1000, 2000 et 4000 mg/kg aux éthers de glycol 5 jours par semaine pendant 5 semaines. Une réduction du poids des testicules, de l'épididyme, ainsi qu'une modification des spermatozoïdes ont été notées chez les souris exposées à l'EGEE ou à l'EGEEA [Nagano *et al.*, 1979].

Des dégénérescences de l'épithélium germinale des tubes séminifères sont notées chez les rats et les souris dans l'étude, après traitement par EGEE à des doses allant de 600 à 2200mg/kg (NTP, 1993).

Une réduction dose-dépendante (pas forcément significative) du poids des testicules, de l'épididyme, ainsi qu'une modification des spermatozoïdes ont également été notés chez des souris exposées par voie orale à l'EGEE ou à son acétate pendant 5 semaines et plus [Chapin and Sloane, (1997) ; Nagano *et al.*,1979] Les anomalies au niveau du testicule concerne de façon dose-dépendante l'épithélium séminifère. Cette diminution est constatée, avec Nagano, dès la 1^{ère} dose chez la souris (2,5%).

Des dégénérescences de l'épithélium germinale des tubes séminifères sont notées chez les rats et les souris dans l'étude, après traitement par EGEE à des doses allant de 600 à 2200 mg/kg (NTP, 1993).

Dans une étude menée sur 2 ans (103 semaines), des rats Fischer 344 et des souris B6C3F1 ont reçu des doses en EGEE de 0, 500, 1000 ou 2000 mg/kg de poids corporel. En raison d'une très forte mortalité des rats et des souris à la dose de 2000 mg/kg de poids corporel, tous les animaux de ce groupe ont été sacrifiés au bout de 18 semaines de traitement. Leur observation a permis de mettre en évidence chez les rats mâles des atrophies testiculaires et des ulcères gastriques, causes de leur décès. Il en est de même chez les souris aux doses de 1000 ou 2000 mg/kg de poids corporel.

Aux doses de 500 et 1000 mg/kg de poids corporel, l'EGEE induit chez les rats mâles, une augmentation de la glande surrénale, des lésions macroscopiques au niveau de la rate (mâles et femelles), de l'hypophyse (mâles et femelles), des testicules et des glandes mammaires, alors que ces lésions sont couramment observées chez les sujets âgés [Melnick, (1984) ; ECETOC, (2005), NTP, (1993)].

Voie cutanée

L'EGEE appliqué sur la peau de rates Sprague-Dawley 4 fois par jour, entre les 7^e et 16^e jours de gestation à des volumes de 0,25, ou 0,50 mL (soit respectivement, 3445 et 6889 mg/kg/jour selon le IUCLID (international uniform chemical information database) [ECB, 2000], induit aux deux dernières doses, une ataxie chez les rates (Hardin *et al.*, 1982)

Toxicité sur le développement

Voie respiratoire

Des rates Alpk/AP et lapines Dutch gravides ont été exposées par inhalation au 2-éthoxyéthanol à des concentrations respectivement de 0, 10, 50, 250 ppm du 6^e au 15^e jour de gestation et 0, 10, 50 et 175 ppm du 6^e au 18^e jour de gestation pendant 6 heures/jour.

Les rates ont été sacrifiées au 21^e jour de gestation, leurs fœtus ont été pesés et examinés pour la recherche d'éventuelles malformations. Il en a été de même pour les lapins femelles, sacrifiées quant à elles, au 29^e jour de gestation.

Chez les rats femelles, à 250 ppm, une diminution significative du poids moyen des fœtus a été constatée, sans qu'aucun signe de toxicité maternelle n'ait été observé. De plus, des retards d'ossification au niveau des vertèbres et du sternum, ainsi que la présence de côtes surnuméraires ont été notées à 50 et 250 ppm et à 250 ppm, des anomalies mineures pelviennes. Ainsi, les auteurs de l'étude proposent un NOAEL de 10 ppm pour les anomalies squelettiques.

Chez les lapines, aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé. Tout comme chez les rates, seules des retards d'ossification du squelette, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de 27 vertèbres présacrées ont été rapportées à 175 ppm. Ainsi, un NOAEL de 50 ppm peut être proposé pour les anomalies squelettiques.

Les auteurs de l'étude concluent que l'EGEE est tératogène chez les rats et les lapins exposés pendant l'organogénèse aux concentrations de 175 et 250 ppm et également fœtotoxique, mais uniquement chez le rat (Doe et al., 1984).

Les effets de l'EGEE sur le développement ont également été étudiés par Andrew et Hardin, (1984) chez des lapines néo-zélandaises blanches, ainsi que des rates Wistar. Les lapines ont été exposées à 0, 160 et 617 ppm du 1^{er} au 18^e jour de gestation pendant 7 heures/jour. Les rates ont été exposées avant l'accouplement à 150 ou 649 ppm d'EGEE, 5 jours/semaine, pendant 3 semaines, puis après l'accouplement, du 1^{er} au 19^e jour de gestation, à 0, 202 ou 767 ppm, 7 jours/semaine.

Chez les lapines, l'effet le plus marquant concerne une augmentation significative du nombre de résorption par portée à 617 ppm. Des malformations majeures (fusion de l'aorte avec l'artère pulmonaire), ainsi que des variations squelettiques (côtes surnuméraires) ont été mises en évidence à toutes les concentrations, en présence de toxicité maternelle (diminution de prise alimentaire et de gain de poids).

De même que chez les lapines, à 767 ppm, une augmentation significative du nombre de résorption par portée a été décelée. A 202 ppm, en présence de toxicité maternelle, (diminution de gain de poids), une augmentation des variations squelettiques et des malformations cardiovasculaires ont été notées.

Les travaux de Tyl et al., 1988 ont porté sur les effets de l'exposition aux vapeurs d'EGEEA chez des lapines néo-zélandaises et des rates Fischer 344 en cours de gestation, sur le développement fœtal. Dans cette étude, les rates et les lapines ont été exposées à 50, 100, 200 ou 300 ppm, (soit respectivement 271, 541, 1082 et 1623 mg/m³) pendant 6 heures par jour, du 6^e au 15^e jour de gestation pour les rates et du 6^e au 18^e jour de gestation pour les lapines. Les animaux ont été surveillés quotidiennement durant l'étude et, au dernier jour programmé de gestation (29^e jour pour les lapins, 21^e jour pour les rats), des analyses sanguines ont été effectuées.

Chez les rates, à partir de 100 ppm, une augmentation de l'incidence des variations squelettiques, viscérales (cardiovasculaires et rénales) et des malformations est observée parmi les portées. A 200 ppm et concentrations suivantes, les fœtus ont présenté une diminution de leur poids corporel. A 300 ppm, une augmentation de l'incidence des implantations non viables par portée est notée. Ces effets ont tous été observés en présence d'une toxicité maternelle dès 100 ppm (diminution

prise alimentaire et de gain de poids corporel, modifications hématologiques, augmentation du poids du foie).

De même que chez les rates, des effets sur le développement des lapins été observé dès 100 ppm, au sein des portées, en présence de toxicité maternelle : retard d'ossification à partir de 100 ppm, augmentation des résorptions fœtales et des malformations (externes, viscérales : cœur, poumons, reins et squelettiques) à partir de 200 ppm, augmentation de l'incidence des fœtus non viables à 300 ppm.

Les auteurs de l'étude concluent que chez les rats comme les lapins, l'inhalation d'EGEEA durant l'organogénèse, induit une toxicité maternelle, des effets sur le développement à 100 ppm et une tératogénicité à 200 ppm. Aucun effet n'a été rapporté à 50 ppm, concentration proposée par les auteurs comme NOAEL pour la toxicité maternelle et pour les effets sur le développement.

Voie cutanée

L'EGEE et son acétate ont été appliqués 4 fois par jour, à des doses équimolaires à raison de 1 mol/0.35 mL, des volumes de 0, 0,25 et 0,50 mL pour l'EGEE et 0, 0,35 mL pour l'EGEEA, sur la peau de rates Sprague-Dawley entre les 7^e et 16^e jours de gestation. En présence d'une toxicité maternelle modérée (diminution du poids corporel) à toutes les doses en EGEE et EGEEA testées, ont été notées, une réduction du nombre de fœtus vivants par portée, des résorptions fœtales, une réduction du poids corporel des fœtus, une augmentation des malformations rénales, cardiovasculaires, ainsi que des variations squelettiques (Hardin et *al.*, 1982, 1984).

5.3 Cohérence Homme – animal et mécanisme d'action

Chez l'Homme comme chez l'animal, le métabolisme de l'EGEE et EGEEA est similaire et passe par un métabolite toxique commun, l'acide 2-éthoxyacétique (EU, 2010).

La vitesse d'élimination urinaire de ce métabolite est plus rapide chez le rat (7 h) que chez l'Homme (20 à 40 h)

Des effets hématotoxiques ont été observés chez l'Homme et chez l'animal

6 Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

6.1 Valeur limite d'exposition professionnelle - 8 heures

Substances considérées

Les résultats des études épidémiologiques et toxicologiques, montrent que les effets critiques observés suite à l'administration d'EGEE et/ou d'EGEEA sont similaires, car dus à un métabolite commun.

Ces effets critiques retenus sont d'une part, une hématotoxicité observée chez l'homme et l'animal, une toxicité sur la reproduction observés uniquement chez l'animal, Il est à noter que les doses auxquelles ces effets sont observés sont du même ordre de grandeur, quelle que soit la molécule administrée, dès lors que l'on raisonne en ppm.

De ce fait, dans le présent rapport, la construction des valeurs limites d'exposition professionnelles se fera indifféremment à partir d'études considérant soit l'EGEE soit l'EGEEA et les valeurs limites retenues pour ces substances seront similaires en ppm.

Choix de l'effet critique et de l'étude correspondante

Effet hématotoxique

Les effets hématotoxiques ont été mis en évidence par plusieurs études épidémiologiques, notamment celle de Kim et *al.*, 1999.

L'étude de Kim et *al.*, 1999 menée chez des peintres de chantier naval a mis en évidence une réduction statistiquement significative du nombre de globules blancs et de granulocytes à la concentration de 1,76 ppm d'EGEEA, en comparaison à un groupe référent non exposé.

Cette étude semblait initialement de qualité suffisante pour être utilisée à des fins de construction d'une VLEP-8h pour les raisons suivantes :

- Mise en évidence d'une relation dose-réponse avec une diminution des globules blancs et des réticulocytes à partir d'une concentration de 1,76 ppm d'EGEEA. Cette concentration peut être considérée comme un LOAEL ;
- Groupes témoins et exposés de taille et de composition comparables ;
- Données de métrologie atmosphérique de bonne qualité grâce au port d'un équipement de prélèvement individuel de mesure de l'air inhalé ;
- Données de biométrie de l'ensemble des exposés confirmant l'imprégnation des individus par l'EGEEA ;
- Myélogramme mis en place chez quelques exposés pour confirmer l'effet

hématotoxique central.

En revanche cette étude présente les limites suivantes qui rendent difficile sa prise en compte comme étude clé :

- le schéma transversal : analyse de l'hématotoxicité de l'EGEEA chez les travailleurs à un moment donné précis sans référence au passé et sans suivi dans le futur ;
- la faiblesse des effectifs : Exposés : 30 hommes fortement exposés et 27 hommes faiblement exposés tirés au sort sur 900 peintres ; Non Exposés : 41 Hommes provenant de l'administration n'ayant pas bénéficié d'un suivi biologique ;
- l'absence d'information sur les emplois antérieurs des travailleurs ;
- l'exposition à une mixture de solvant (EGEEA, toluène, xylène, méthyl-éthyl-cétone) dont les effets combinés sont inconnus, un problème de causalité ne peut donc être exclu ;
- une corrélation médiocre entre les données atmosphériques et les données de biométrie ($r=0,40$) ;
- Dans les groupes A et B, la concentration atmosphérique minimale en EGEEA est indétectable, ce qui signifie que certains individus n'ont pas été exposés. Par conséquent, la valeur de 1,76 ppm provenant d'une moyenne géométrique de l'ensemble des données d'exposition est probablement sous-estimée.
- Il est impossible d'identifier au sein de la population exposée, les travailleurs ayant porté des équipements de protection individuelle des autres ; il est de ce fait impossible de mesurer la part attribuée à l'exposition par inhalation de celle reçue par passage percutané.
- Le résultat du rapport entre la concentration en EAA excrété sur sa concentration théorique inhalée est inférieur aux données de la littérature, ce qui confirme la protection de certains travailleurs sur lesquels ont été calculées les concentrations atmosphériques médianes.
- Les effets observés pour le groupe B avec une valeur atmosphérique médiane de 1,76 ppm peut être le résultat d'un polymorphisme génique spécifique aux asiatiques.

Les informations complémentaires demandées à M.Kim n'ayant pu être fournies, le GT ne peut utiliser son étude pour construire la VLEP-8h.

Par conséquent, le GT a reconsidéré les études expérimentales afin de pouvoir dériver une VLEP-8h. Ainsi, l'étude de Barbee et *al.*, 1984 a été choisie, car il s'agit d'une étude d'exposition subchronique menée chez des lapins et des rats mâles et femelles, et que des effets toxiques identiques ont également été notés chez des travailleurs. Le NOAEL pour les effets hématologiques est de 100 ppm.

Choix des facteurs de sécurité

Type de facteur	Argumentation	Valeur appliquée
FS _A	Transposition animal (lapin) –homme sachant que Le métabolisme de l'EGEE/ EGEEA est similaire et passe par un métabolite toxique commun, l'acide 2-éthoxyacétique	3
FS _H	Variation du métabolisme enzymatique en fonction des origines ethniques : polymorphisme caucasien/asiatique	10
FS _S	Extrapolation d'une exposition subchronique de l'étude (15 semaines) à une exposition vie entière	3

Valeur de VLEP-8H retenue

Le CES propose de retenir la valeur de 1 ppm soit 3,75 mg/m³ à 20°C et à 101kPa pour l'EGEE et 5,49 mg/m³ pour l'EGEEA.

6.2 Valeur Limite Court Terme

Les effets délétères de l'EGEE à court terme sont peu étayés. L'irritation a été évoquée dans certaines études animales.

Cependant, compte tenu du caractère reprotoxique de ces substances, une attention particulière devrait être accordée aux femmes en âge de procréer, afin d'éviter des pics d'exposition lors de fenêtres particulières.

Le GT propose d'appliquer la recommandation du CES VLEP, en évitant d'exposer pendant 15 minutes les travailleurs à une valeur égale à 5 fois la VLEP-8h, soit **5 ppm** (18,75 mg/m³ pour l'EGEE et 27,45 mg/m³ pour l'EGEEA)

6.3 Mention peau

L'étude de Kesic et *al.*, 1997 menée chez des volontaires indique clairement une absorption cutanée importante de l'EGEE. Par conséquent, la mention peau est à attribuer aussi bien pour l'EGEE que l'EGEEA.

7 Conclusions

Pour l'EGEE :

VLEP-8h : 1 ppm soit 3,75 mg/m³

VLCT : 5 ppm soit 18,75 mg/m³

Mention peau : oui

Pour l'EGEEA:

VLEP-8h : 1 ppm soit 5,5 mg/m³

VLCT : 5 ppm soit 22,45 mg/m³

Mention peau : oui

8 Bibliographie

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001a): 2-Ethoxyethanol (TLV). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

ACGIH (2001b): 2-Ethoxyethyl acetate (TLV). In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA

Andrew FD, Hardin BD (1984): Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environmental Health Perspectives* 57: 13-23

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

Bosron WF, Li TK (1986). Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* 6 : 502-510

Chapin RE, Sloane RA (1997) Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies. *Environ Health Perspect.* 105 Suppl 1:199-205.

Cheever KL, Plotnick HB, Richards DE, Weigel WW (1984). Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environ Health Perspect* 57: 241-248.

Chen CC, Lu RB, Chen YC, Wang MF, Chang YC, Li TK, Yin SJ (1999). Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet* 65 : 795-807

Chia SE, Foo SC, Khoo NY (1997) Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *J. Am J Ind Med* 31(2):148-52.

Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha M-C, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HEK, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Danache B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L (1997) Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 8: 355-363.

Doe JE (1984): Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Perspect* 57: 33-41

Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ & Scott RC (1984). Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environmental Health Perspectives*, 57:193-197.

ECETOC (2005). The toxicology of glycol ethers and its relevance to man (fourth edition) volume I and II, technical report 95, 24.03. 2005

Fiche toxicologique n°58 2-éthoxyéthyle-2010. INRS

Fiche toxicologique n°71 acétate de 2-éthoxyéthyle-2010. INRS

Fucik J (1969) Ethylene glycol monoethyl ether intoxication. *Pracovni Lekarstvi* 21(3) :116-118.

Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ and Hays SM (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 165:63-73.

Green C, Gordon G, Cohen P, Nolen H, Peters J and Tyson C (1996) In vitro metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes. *Occupational Hygiene* 2 67-75

Groeseneken D, Van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986 a). Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *Br J Ind Med* 43 :62-65.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986 b) Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Br J Ind Med* 43: 544–549.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R and Van Vlem E (1987a) Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44:488-493.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R and Van Vlem E (1987b) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 44:309-316.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R and Van Vlem E (1988) Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 41:57-68.

Guest D, Hamilton ML, Deisinger PJ & DiVincenzo GD (1984). Pulmonary and percutaneous absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in beagle dogs. *Environmental Health Perspectives*, 57:177-183.

Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984): Developmental Toxicity of Four Glycol Ethers Applied Cutaneously to Rats. *Environ Health Perspect* 57: 69-74

Hardin BD, Niemeier RW, Smith RJ, Kuczuk MH, Mathinos PR, Weaver TF (1982): Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug and Chemical Toxicology*; 5(3):277-294

Hurt ME, Zenick H (1986): Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 7: 348-353

Inserm 1999. Expertise collective. Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ?

Inserm 2006. Expertise collective.. Ethers de glycol . Nouvelles données toxicologiques.

Jonsson AK, Pedersen J and Steen G (1982) Ethoxyacetic acid and N-ethoxyacetyl glycine: metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 50:358-362.

Kennedy CH, Bechtold WE, Chang IY and Henderson RF (1993). Effect of dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fundam Appl Toxicol* **21**:486-491.

Kezic S, Mahieu K, Monster AC and de Wolff FA (1997). Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occupational and Environmental Medicine* **54**: 38-43.

Kim Y, Lee N, Sakai T, Yang K-S, Park S, Lee CR, Cheong H-K, Moon Y (1999). Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible hematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med.* **56**: 378–382.

Larese Filon F, Fiorito A, Adami G, Barbieri P, Coceani N, Bussani R and Reisenhofer E (1999) Skin absorption in vitro of glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* **72**:480-484.

Loh CH, Shih TS, Liou SH, Lin YC, Hsieh AT, Chen CY, Liao GD (2003) Haematological effects among silk screening workers exposed to 2-ethoxy ethyl acetate. *Occup Environ Med.* **60**(9):E7.

Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle HE, Goujard J, Aymé S, Knill-Jones R, Calzolari E, Bianchi F(2000) Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Scand J Work Environ Health* **26**(2):137-45

Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990). Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* ;**102**(3):443-55.

Melnick RL(1984) Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect.* **57**: 147–155

Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979): Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol monoalkyl ethers. *Japanese Journal of Industrial Health* **21**: 29-35 (Summary)

National Toxicology Program (NTP) (1993): Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered by drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice, 1-122, Appendices A-G. Report Nos: NIH/PUB-93-3349, NIH/TOX-26. NTIS/PB 94-118106, US Department of Commerce, National Technical Information Service (NTIS).

NIOSH (1991). Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, and their acetates. No. 91-119.

OEHHA (2008) Chronic toxicity summary of ethylene glycol monoethyl ether. Disponible sur http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/110805.pdf .

Oudiz DJ, Zenick H, Niewenhuis RJ, McGinnis PM (1984) Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. *J Toxicol Environ Health.* **13**(4-6):763-75.

Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP (1959): The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapour mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *Ind Hyg J*; 364-369

Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW (1989): Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Brit J Indust Med* 46: 399-406

Römer KG, Balge F, Freundt KJ. (1985). Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug Chem Toxicol.* 8(4):255-64.

Sabourin PJ, Medinsky MA, Thurmond F, Birnbaum LS and Henderson RF (1992) Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. *Fundam Appl Toxicol* 19:124-132.

Sohnlein B, Letzel S, Weltle D, Rudiger HW and Angerer J (1993) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 64:479-484.

Stott WT and McKenna MJ (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundamental and Applied Toxicology* 5:399-404.

Traynor MJ, Wilkinson SC and Williams FM (2007) The influence of water mixtures on the dermal absorption of glycol ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 218:128-134.

Truhaut R, Dutertre-Catella H, Phu-Lich N, Huyen VN (1979) Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 51(1):117-27.

Tyl RW, Pritts IM, France KA, Fisher LC, Tyler TR (1988). Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 10(1):20-39.

Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R and Van Vlem E (1987) Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 13:239-242.

Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D (1993): Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Brit J Indust Med* 50: 71-78

Welch LS, Cullen MR (1988): Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. III. Hematological effects. *Am J Ind Med* 14: 527-536

Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943a): The acute toxicity of vapours of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol* 25(4): 157-163

Zenick H, Oudiz D, Niewenhuis RJ (1984) Spermatotoxicity associated with acute and subchronic ethoxyethanol treatment. *Environ Health Perspect.* 57:225-31.

PARTIE B – RAPPORT D'ÉVALUATION DES MÉTHODES DE MESURE DES NIVEAUX D'EXPOSITION SUR LES LIEUX DE TRAVAIL

1 2-éthoxyéthanol

1.1 Informations générales

Identification de la substance

Nom :	2-éthoxyéthanol
Synonymes :	Ether éthylique d'éthylène glycol - Ether monoéthylique d'éthylène glycol - Ethylglycol
N° CAS :	110-80-5
N° EINECS :	203-804-1
Formule semi-développée :	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Forme physique, aspect :	Liquide incolore d'odeur agréable

Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire :	90,12
Point d'ébullition :	135°C à la pression atmosphérique
Point de fusion :	-70°C
Tension de vapeur :	0,51 kPa à 20 °C 0,71 kPa à 25 °C
Densité :	D ₄ ²⁰ = 0,931 Densité de vapeur (air = 1) : 3,1
Facteurs de conversion :	1 ppm = 3,75 mg.m ⁻³ à 20 °C et 101,3 kPa
Solubilité :	Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.

1.2 VLEP existantes

Valeurs européennes

Valeurs limites européennes

Les valeurs fixées par la directive européenne 2009/161/UE sont les suivantes :

- VLEP-8h = 2 ppm soit 8 mg.m⁻³
- VLCT-15min = 4 ppm soit 16 mg.m⁻³
- Mention peau retenue

Remarque :

Le document SCOEL relatif à cette substance a été examiné par les experts du groupe de travail de l'Afsset sur les éthers de glycol lors de sa phase de consultation. Cette phase de consultation s'est déroulée avant la mise en place de l'actuel CES.

Le document SCOEL a fait l'objet de différents commentaires, et la valeur de la VLEP-8h a été remise en question.

La valeur suivante a été proposée : VLEP-8h = 0,5 ppm soit 1,9 mg.m⁻³.

Il n'y a pas de commentaire à propos d'une éventuelle valeur limite court terme VLCT-15min.

Cette substance doit être réexaminée par le CES VLEP, néanmoins dans l'attente d'une proposition de valeur par le CES, les méthodes de mesure ont été examinées au regard des valeurs de la directive européenne mais aussi au regard de la proposition de valeur émise par le groupe de travail soit 1,9 mg.m⁻³ correspondant à la VLEP-8h et la valeur de 9,5 mg.m⁻³ correspondant à un seuil court terme à ne pas dépasser sur 15 min (5*VLEP-8h).

France

Circulaire du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'air des lieux de travail :

- Valeurs indicatives non réglementaire
- VLEP-8h = 5 ppm soit 19 mg.m⁻³
- Mention peau retenue

Allemagne

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 18/02/10) – Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 900 « Arbeitsplatzgrenzwerte“ (http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?, consulté le 18/02/10) - Mak values 2007 (http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/mak2007.pdf, consulté le 18/02/10)

Valeur MAK (DFG) :

- TWA-8h = 2 ppm soit 7,5 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 16 ppm soit 60 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Remarque : la TWA-8h s'applique pour la somme des concentrations du 2-éthoxyéthanol et de son acétate dans l'air.

Valeur réglementaires (AGS) :

- TWA-8h = 5 ppm soit 19 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 40 ppm soit 152 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Espagne

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 26/11/09) – Limites de exposición profesional para agentes químicos en España 2009 (http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/LEP2009%20.pdf, consulté le 26/11/09)

- TWA-8h = 5 ppm soit 18 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Royaume-Uni

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 16/03/09) – EH40 workplace exposure limits (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>, consulté le 16/03/09)

- TWA-8h = 10 ppm soit 37 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Danemark

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 26/11/09) - WEA-GUIDE Limit values for substances and materials (octobre 2002) (<http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/engelsk-pdf/at-vejledninger/qvlisteuk.pdf>, consulté le 16/03/09)

- TWA-8h = 5 ppm soit 18,5 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 10 ppm soit 37 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Valeurs américaines

OSHA chemical sampling information « 2-ethoxyethanol » (http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_239200.html, consulté le 26/11/09)

OSHA

- TWA-8h = 200 ppm soit 740 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

ACGIH

- TWA-8h = 5 ppm soit 18 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

NIOSH

- TWA-8h = 0,5 ppm soit 1,8 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

1.3 Présentation et discussion des méthodes de mesure du 2-éthoxyéthanol dans l'air des lieux de travail

Méthodes et protocoles similaires recensés

Quatre types de méthodes de mesure de l'exposition professionnelle au 2-éthoxyéthanol ont été recensés :

- Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID
- Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

Ces quatre méthodes sont classées en deux catégories en fonction de leur conformité aux exigences de performance de l'EN 482 : 2006, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait)
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Le tableau suivant présente ce classement ainsi que les protocoles de mesures similaires mettant en œuvre ces méthodes.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du 2-éthoxyéthanol dans l'air des lieux de travail et protocoles similaires associés

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement par pompage 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 : 2000⁽¹⁾</i> <i>Afnor NF X 43-267 : 2004⁽¹⁾</i> <i>Afnor NF ISO 16200-1 : 2001⁽¹⁾</i>	1
2	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID	MDHS 88 : 1997	2
3	Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 72 : 1993	2

4	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 80 : 1995	2
---	---	----------------	---

⁽¹⁾ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Le protocole MDHS 96 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.

Dans les paragraphes suivants, les méthodes classées en catégorie 1 font l'objet d'une évaluation détaillée de leur qualité et leur applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP-8h ou VLCT). Cette évaluation est basée notamment sur les critères mentionnés en annexe 5.

Le classement en catégorie 2 des autres méthodes est explicité.

- Méthodes classées en catégorie 1

Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID (méthode 1)

Remarques préalables :

- Les protocoles MDHS 96 : 2000, NF X 43-267 : 2004 et NF ISO 16200-1 : 2001 sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Le protocole MDHS 96 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.

Étendue de mesurage :

L'étendue de mesurage a été validée par les différents protocoles sur les plages de concentration suivantes :

- OSHA 79 : 0,9 à 3,6 mg.m⁻³
- OSHA 53 : 9 à 38 mg.m⁻³
- INRS Metropol 022 : 1,9 à 28,5 mg.m⁻³
- NIOSH 1403 : La procédure analytique a été validée sur la plage 2 – 373 mg.m⁻³, et les incertitudes liées à la méthode ont été évaluées sur l'intervalle 340 -1460 mg.m⁻³.
- INSHT MTA/MA-017/A89 : 1,5 à 40 mg.m⁻³

Cette méthode est donc adaptée pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre 0,1 et 2 fois la VLEP-8h fixée par la directive européenne.

Si la valeur limite retenue est celle proposée par le groupe de travail, le protocole OSHA 79 est validé sur une plage de concentrations correspondant à 0,5 à 2 fois la valeur proposée. La limite de quantification de ce protocole OSHA étant très basse (7,8 µg.m⁻³), et le taux de récupération à ce niveau de concentration étant supérieur à 97%, la méthode devrait pouvoir aisément être validée sur la plage 0,1 à 0,5 fois la valeur proposée de 1,9 mg.m⁻³.

Incertitudes:

Les incertitudes sont données pour les 4 protocoles suivants :

- OSHA 79 : le protocole indique une précision (répétabilité) de ± 12,3% (associée à un intervalle de confiance de 95% pour des tubes stockés 15 jours au réfrigérateur en incluant une incertitude de 5% liée au prélèvement)
- OSHA 53 : le protocole indique une précision (répétabilité) de 10,5%.

- NIOSH 1403: le protocole indique une incertitude liée à la justesse de 11%, une incertitude de répétabilité de 5,6% et un biais de considéré comme non significatif.
- INSHT MTA/MA-017/A89 : précision de la méthode : 0,5 à 4,4%, biais de la méthode : -5,2 à -8,5% (essais interlaboratoires, prélèvement en atmosphère contrôlée : HR variant de 30 à 73%, température non mentionnée, concentration en 2-éthoxyéthanol variant de 1,69 à 39,48 mg.m⁻³)

Ainsi, les données générales sur l'incertitude de mesure sont dans l'ensemble très partielles, les autres protocoles n'indiquant pas l'incertitude de mesure.

Limite de détection

Les limites de détection données par les protocoles mettant en œuvre cette méthode sont les suivantes :

- OSHA 79 : 0,37 µg sur le tube soit 7,8 µg.m⁻³ pour 48L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur d'environ cinq fois le bruit de fond)
- OSHA 53 : 0,56 µg sur le tube soit 0,06 mg.m⁻³ pour 10L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur d'environ cinq fois le bruit de fond)
- NIOSH 1403 : 0,7 µg sur le tube soit 0,7 mg.m⁻³ pour 1L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur égale au bruit de fond augmenté de 3 écarts type)
- INSHT MTA/MA-017/A89 : 5 ng injecté dans le chromatographe (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée produisant un pic avec un rapport signal/bruit de 5/1). Cette quantité correspond à une quantité de 1 à 5 µg sur le tube en fonction de la quantité de solution de désorption injectée (1 à 5µL). Ceci correspond alors à une concentration comprise entre 0,1 et 0,5 mg.m⁻³ pour 10L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur égale au bruit de fond augmenté de 3 écarts type).

Limite de quantification :

Les limites de quantification données par les protocoles mettant en œuvre cette méthode sont les suivantes :

- OSHA 79 : 0,37 µg sur le tube soit 7,8 µg.m⁻³ pour 48L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte qui peut être quantifiée avec les exigences suivantes : taux de recouvrement minimum de 75% et une fidélité minimale de ± 25%).
- OSHA 53 : 0,56 µg sur le tube soit 0,06 mg.m⁻³ pour 10L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte qui peut être quantifiée avec les exigences suivantes : taux de recouvrement minimum de 75% et une fidélité minimale de ± 25%)
- NIOSH 1403 : 2 µg sur le tube soit 0,2 mg.m⁻³ pour 1L d'air prélevé
- INSHT MTA/MA-017/A89 : entre 3 et 15 µg sur le tube soit entre 0,3 et 1,5 mg.m⁻³

Ces limites de quantification ont été déterminées par dopage de tubes de charbon actif.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption a été déterminée par dopage de tubes de charbon actif. Les coefficients de désorption moyens sont les suivants :

- OSHA 79 : 96,5% sur la plage 0,9 – 3,6 mg.m⁻³
- OSHA 53 : 99 % sur la plage 9,5 – 38 mg.m⁻³

- NIOSH 1403 : 100,2 % sur la plage 2 – 373 mg.m⁻³
- INRS Metropol 022 : 97,7% à la concentration de 28,5 mg.m⁻³ ; 92,9% à la concentration de 1,9 mg.m⁻³
- INSHT MTA/MA-017/A89 : supérieure à 97% sur la plage 2,17 à 36,8 mg.m⁻³

Cette efficacité de désorption est satisfaisante.

Capacité de piégeage et volume de claquage

Les protocoles OSHA 53 et 79 relatent une étude effectuée lors d'un prélèvement à un débit de 0,2 L.min⁻¹ dans une atmosphère contenant 38 mg.m⁻³ de 2-éthoxyéthanol, à une température de 20-25°C et une humidité relative de 80%. Au bout de 6h de prélèvement dans ces conditions, ce qui représente un volume prélevé de 72 L, il n'a pas été mis en évidence de claquage du tube.

Ce volume correspond à une quantité de 2,7 mg de 2-éthoxyéthanol sur le tube.

A partir d'un essai similaire pendant au moins 5h réalisé en présence d'acétate de 2-méthoxyéthyle, de 2-méthoxyéthanol, d'acétate de 2-éthoxyéthyle et de 2-éthoxyéthanol à des concentrations respectives de 48, 32, 54 et 38 mg.m⁻³, l'absence de claquage du tube est confirmée. Dans ces conditions le volume prélevé était de 60 L et les quantités d'acétate de 2-méthoxyéthyle, de 2-méthoxyéthanol, d'acétate de 2-éthoxyéthyle et de 2-éthoxyéthanol étaient respectivement de 2,9 mg, 1,9 mg, 3,2 mg et 2,3 mg sur le tube.

Le protocole NIOSH 1403 indique un volume de claquage supérieur à 10 L, déterminé sous atmosphère contrôlée (concentration en 2-éthoxyéthanol : 340 à 1460 mg/m³, humidité relative = 90%) ce qui correspond à une quantité minimale d'environ 3,4 à 14,6 mg de 2-éthoxyéthanol sur le tube. L'étude n'est pas détaillée.

Le protocole INSHT MTA/MA-017/A89 indique les résultats d'études du volume de claquage menées dans différentes conditions. Les prélèvements sont réalisés en atmosphère contrôlée : le taux d'humidité relative varie de 35 à 87%, le débit de prélèvement de ,1 à 0,5 L.min⁻¹, la concentration en 2-éthoxyéthanol de 20 à 40 mg.m⁻³. Le volume de claquage est alors :

- supérieur à 26L dans les conditions d'essais suivantes : HR = 87%, débit = 0,1 L.min⁻¹, concentration = 20 mg.m⁻³, ce qui correspond à une quantité de 2-éthoxyéthanol piégée sur le tube supérieure à 0,52 mg.
- supérieur à 65L dans les conditions d'essais suivantes : HR = 35%, débit = 0,2 L.min⁻¹, concentration = 40 mg.m⁻³, ce qui correspond à une quantité 2-éthoxyéthanol piégée sur le tube supérieure à 2,6 mg.

Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique du 2-éthoxyéthanol au travers du choix des conditions chromatographiques assurant une séparation optimale permettant de s'affranchir de la présence des interférents. Ces conditions garantissent la spéciation de la méthode.

Etude de conservation de l'échantillon

- Selon le protocole OSHA 53, la stabilité de l'échantillon sur une période de 15 jours à température ambiante a été démontrée (taux de récupération supérieur à 97%) sur des échantillons obtenus dans les conditions suivantes : atmosphère contrôlée à une concentration de 19 mg.m⁻³, à température et pression ambiantes, pour une humidité relative de 80% en prenant un débit de 0,2 L.min⁻¹ pendant 50 min.

- Selon le protocole OSHA 79, la stabilité de l'échantillon sur une période identique à température ambiante a également été prouvée (taux de récupération supérieur à 84%) sur des échantillons obtenus dans les conditions suivantes : atmosphère contrôlée à une concentration de $1,2 \text{ mg.m}^{-3}$ de 2-méthoxyéthanol et en présence de $7,2 \text{ mg.m}^{-3}$ de 2-éthoxyéthanol dans les mêmes conditions ambiantes que précédemment pour un prélèvement de 12 L au débit de $0,2 \text{ L.min}^{-1}$.
- Selon le protocole NIOSH 1403, la stabilité de l'échantillon sur une période de 30 jours à 5°C a été déterminée (taux de récupération = 105,0%) à une concentration d'environ $0,94 \text{ mg.m}^{-3}$ et sans que soient précisées les conditions de l'essai.
- Selon le protocole INSHT MAT/MA-017/A89, la stabilité de l'échantillon à température réfrigérée a été démontrée sur une période de 15 jours (taux de récupération > 92%) sur des échantillons prélevés en atmosphère contrôlée (concentration de $36,73 \text{ mg.m}^{-3}$, humidité relative de 72%).

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à 5*VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).

La directive européenne fixe une VLCT à 16 mg.m^{-3} .

En considérant ce niveau de concentration et un volume prélevé minimum de 0,15 L (volume correspondant à un prélèvement de 15min au débit recommandé minimum), la quantité minimale de 2-éthoxyéthanol sur le tube serait de $2,4 \mu\text{g}$ ce qui ne pose pas de problème analytique au vu des limites de quantification de chaque protocole.

Si on considère un seuil court-terme de 5 fois la valeurs limite proposée par le groupe de travail, c'est-à-dire $9,5 \text{ mg.m}^{-3}$, et en suivant le même raisonnement que précédemment, la quantité minimale de 2-éthoxyéthanol sur le tube serait de $1,4 \mu\text{g}$ ce qui ne pose pas de problème analytique au vu des limites de quantification des protocoles OSHA 53 et 79.

Cette méthode peut donc être mise en œuvre pour le suivi d'une valeur d'exposition court terme.

Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées afin de permettre de s'adapter à la baisse significative de la VLEP-8h prévue par la directive européenne ou par le groupe de travail qui a examiné le document scoel. En effet, le protocole OSHA 79 pourra permettre par exemple d'atteindre une concentration basse inférieure à 0,1 fois la VLEP-8h de ce projet de directive ou 0,1 fois la valeur proposée par le groupe de travail (ce qui correspond à $0,19 \text{ mg.m}^{-3}$), en raison de la limite de quantification très basse.

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

- Méthodes classées en catégorie 2 :

Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID (méthode 2)

Cette méthode est destinée au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils et les données de validation pour le 2-éthoxyéthanol sont manquantes.

Le protocole MDHS 88 mentionne l'utilisation de quatre capteurs passifs (badge 3M 3500/20, tube Dräger ORSA-5, tube SKC575-002 et tube radiello) pour la mesure de la concentration en 2-éthoxyéthanol.

Les débits d'échantillonnage mentionnés correspondent à des débits théoriques ou calculés d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes des supports de prélèvement, excepté pour le badge 3M 3500/20 et le tube radiello, pour lesquels les débits ont été déterminés de manière expérimentale (badge 3M 3500/20 : niveau B correspondant à une évaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838), tube radiello : niveau A correspondant à une évaluation entière (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent)).

Les données sur les débits d'échantillonnage de ces supports sont celles fournies par leurs fabricants.

Dans l'ensemble, les niveaux d'évaluation décrits pour les tubes utilisés sont validés de façon incomplète, sans qu'il soit possible de savoir comment les vitesses de diffusion varient en fonction de la concentration, ni de connaître le domaine de validation de ces badges vis à vis du 2-éthoxyéthanol.

Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 3)

La méthode décrite par le protocole MDHS 72 comporte un prélèvement sur un tube de tenax (200 mg) ou de chromosorb 106 (300 mg) à un débit compris entre 5 et 200 ml.min⁻¹ et un volume d'air de 2,5 L permettant d'effectuer un prélèvement de 8 heures.

Elle se caractérise par une absence ou une insuffisance de données de validation pour le 2-éthoxyéthanol.

En effet, les caractéristiques suivantes n'ont pas été déterminées :

- l'efficacité de désorption et le taux de récupération analytique
- le domaine de concentration accessible (domaine de validation)
- les conditions de linéarité du détecteur FID
- l'impact précis du taux d'humidité sur le volume de claquage
- les limites de détection et de quantification
- le niveau d'incertitude

Cette méthode fait appel à la désorption thermique dont le principal avantage est une grande sensibilité. Néanmoins, si l'on ne connaît pas à priori le niveau de pollution (ce qui est assez souvent le cas des prélèvements au poste de travail) le risque est grand de saturer le support et/ou le détecteur.

Par ailleurs cette méthode n'offre la possibilité de n'effectuer qu'une seule analyse par support prélevé, ce qui peut être problématique si les conditions chromatographiques ne sont pas optimisées ou si on observe, lors de l'analyse des composés interférents.

Ce type de méthode est plus adapté à la quantification de faibles teneurs dans l'air : air des locaux d'habitation par exemple.

Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 4)

La méthode décrite dans le protocole MDHS80 comprend un prélèvement réalisé par diffusion sur un tube de Tenax suivi d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse.

Cette méthode est destinée au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils mais n'a été que très partiellement validée pour le 2-éthoxyéthanol.

Pour ce qui concerne le prélèvement, le type de tube passif retenu n'est pas décrit (nature, type, fabricant) mais sa vitesse de diffusion a été déterminée expérimentalement selon la norme EN 838 selon une évaluation de type A, qui est le mode d'évaluation le plus complet).

Dans l'ensemble, les données de validation expérimentales du débit de diffusion ne sont pas précisées, de même que le volume de claquage. Quelques précisions très succinctes sont indiquées pour signaler l'influence des facteurs environnementaux sur la vitesse de diffusion.

Le domaine de validation de ce tube vis à vis du 2-éthoxyéthanol n'est pas déterminé.

La durée d'exposition du tube est indiquée comme pouvant atteindre 8 h mais sans que cette durée ait été validée.

De plus, les conditions analytiques ne donnent aucun élément de validation (coefficient de désorption, conditions de séparation analytique, limites de détection et de quantification). D'autres caractéristiques (conditions de conservation des badges, capacité de piégeage des badges, incertitudes de mesures) ne sont pas renseignées.

Les seuls éléments publiés concernent, pour la conservation, l'extrapolation de données à partir de celles obtenues avec le toluène.

Concernant l'incertitude de mesure, les adsorbants sont considérés comme conformes au protocole HSE (MDHS 27) pour l'évaluation expérimentale de l'incertitude sur le prélèvement, laquelle est évaluée à 12%.

Cette méthode fait appel à la désorption thermique et présente donc les avantages et inconvénients déjà mentionnés pour la méthode 3 : grande sensibilité mais risque de saturation du support et/ou du détecteur, possibilité de n'effectuer qu'une analyse par support prélevé.

Ce type de méthode est donc plus adapté à la quantification de faibles teneurs dans l'air : air des locaux d'habitation par exemple.

1.4 Conclusions et recommandations

La méthode active par pompage, basée sur le piégeage des vapeurs de 2-éthoxyéthanol sur charbon actif, suivi d'une désorption par un solvant ou un mélange de solvants et analyse par GC/FID, convient le mieux pour mesurer l'exposition professionnelle au 2-éthoxyéthanol aux fins de comparaison aux valeurs limites car elle comporte le maximum d'éléments de validation, même si les différents protocoles ne sont pas tous complètement documentés sur les différentes caractéristiques de la méthode.

Cette méthode se décline au travers des protocoles américains (OSHA 53, OSHA 79 et NIOSH 1403), français (INRS-métropol 022), espagnol (INSHT MTA/MA-017/A89) ; lesquels, en les combinant, contiennent tous les éléments de validation nécessaires permettant de répondre aux exigences de la norme NF EN 482 : 2006.

De plus, cette méthode nécessite, tant pour le prélèvement que pour l'analyse, un équipement aisément accessible, d'un coût abordable et facile d'utilisation.

Méthode	Protocoles similaires
Prélèvement par pompage 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 MDHS 96 : 2000 ⁽¹⁾ Afnor NF X 43-267 : 2004 ⁽¹⁾ Afnor NF ISO 16200-1 : 2001 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils.. Le protocole MDHS 96 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.

2 Acétate de 2-éthoxyéthyle

2.1 Informations générales

Identification de la substance

Nom :	Acétate de 2-éthoxyéthyle
Synonymes :	Acétate d'éthylglycol ; Acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène-glycol, Cellosolve® acetate; EGEEA; Ethylene glycol monoethyl ether acetate; Glycol monoethyl ether acetate
N° CAS :	111-15-9
N° EINECS :	203-839-2
Formule brute / semi-développée	$C_6H_{12}O_3$ / $CH_3COOCH_2CH_2OCH_2CH_3$
Forme physique, aspect :	Liquide incolore d'odeur agréable

Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire :	132,16
Point d'ébullition :	156°C à la pression atmosphérique
Point de fusion :	-62°C
Tension de vapeur :	0,2 kPa à 20 °C
Densité :	$D_{20}^{20} = 0,975$ Densité de vapeur (air = 1) : 4,7
Facteurs de conversion :	1 ppm = 5,49 mg.m ⁻³ à 20 °C et 101,3 kPa
Solubilité :	Partiellement soluble dans l'eau (environ 20% en poids à 20°C) et miscible à la plupart des solvants organiques

2.2 VLEP existantes

Valeurs européennes

Valeurs limites européennes

Les valeurs proposées dans le projet de 3^{ème} directive européenne sont les suivantes :

- TWA-8h = 2 ppm soit 11 mg.m⁻³
- Mention peau retenue

Remarque :

Le document SCOEL relatif à cette substance a été examiné par les experts du groupe de travail de l'Afsset sur les éthers de glycol lors de sa phase de consultation. Cette phase de consultation s'est déroulée avant la mise en place de l'actuel CES.

La valeur suivante a été proposée : VLEP-8h = 0,5 ppm soit 2,75 mg.m⁻³.

Il n'y a pas de commentaire à propos d'une éventuelle valeur limite court terme VLCT-15min.

Cette substance doit être réexaminée par le CES VLEP, néanmoins dans l'attente d'une proposition de valeur par le CES, les méthodes de mesure ont été examinées au regard des valeurs de la directive européenne mais aussi au regard de la proposition de valeur émise par le groupe de travail soit 1,9 mg.m⁻³ correspondant à la VLEP-8h et la valeur de 13,75 mg.m⁻³ correspondant à un seuil court terme à ne pas dépasser sur 15 min (5*VLEP-8h).

France

Circulaire du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'air des lieux de travail :

- Valeurs indicatives non réglementaire
- VLEP-8h = 5 ppm soit 27 mg.m⁻³
- Mention peau retenue

Allemagne

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 18/02/10) – Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 900 « Arbeitsplatzgrenzwerte“ (http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?, consulté le 18/02/10) - Mak values 2007 (http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/mak2007.pdf, consulté le 18/02/10)

Valeur MAK (DFG) :

- TWA-8h = 2 ppm soit 11 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 16 ppm soit 88 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Valeur réglementaires (AGS) :

- TWA-8h = 5 ppm soit 27 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 40 ppm soit 216 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Espagne

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 18/02/10) – Limites de exposición profesional para agentes químicos en España 2009 (http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/LEP2009%20.pdf, consulté le 18/02/10)

- TWA-8h = 5 ppm soit 27 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Royaume-Uni

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 18/02/10) – EH40 workplace exposure limits (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>, consulté le 18/02/10)

- TWA-8h = 10 ppm soit 55 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Danemark

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 18/02/10) - WEA-GUIDE Limit values for substances and materials (octobre 2002) (<http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/engelsk-pdf/at-vejledninger/gvlisteuk.pdf>, consulté le 18/02/10)

- TWA-8h = 5 ppm soit 27 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 10 ppm soit 54 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Suisse

Base de données gestis (http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp, consulté le 18/02/10) – Valeurs limites d'exposition aux postes de travail publié par la SUVA (https://www.sapp1.suva.ch/sap/public/bc/its/mimes/zwaswo/99/pdf/01903_f.pdf, consulté le 18/02/10)

- TWA-8h = 2 ppm soit 11 mg.m⁻³
- STEL - 15min = 16 ppm soit 88 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

Valeurs américaines

OSHA chemical sampling information « 2 - ethoxyethyl acetate »

(http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_239300.html, consulté le 23/11/09)

OSHA

- TWA-8h = 100 ppm soit 540 mg.m⁻³

- Notation peau : oui

ACGIH

- TWA-8h = 5 ppm soit 27 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

NIOSH

- TWA-8h = 0,5 ppm soit 2,7 mg.m⁻³
- Notation peau : oui

2.3 Présentation et discussion des méthodes de mesure de l'acétate de 2-éthoxyéthyle dans l'air des lieux de travail

Méthodes et protocoles similaires recensés

Quatre types de méthodes de mesure de l'exposition professionnelle à l'acétate de 2-éthoxyéthyle ont été recensés :

- Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID
- Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID
- Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

Ces quatre méthodes sont classées en deux catégories en fonction de leur conformité aux exigences de performance de l'EN 482 :2006, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait)
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Le tableau suivant présente ce classement ainsi que les protocoles de mesures similaires mettant en œuvre ces méthodes.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage de l'acétate de 2-éthoxyéthyle dans l'air des lieux de travail et protocoles similaires associés

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif– désorption solvant – analyse par GC/FID	OSHA 79 : 1990 OSHA 53 : 1985 NIOSH 1450, issue 3 : 2003 INRS Metropol 022/V01 : 2009	1

		BGIA 7569 : 2008 INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 MDHS 96 : 2000 ⁽¹⁾ Afnor NF X 43-267 : 2004 ⁽¹⁾ Afnor NF ISO 16200-1 : 2001 ⁽¹⁾	
2	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID	MDHS 88 : 1997	2
3	Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 72 : 1993	2
4	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID	MDHS 80 : 1995	2

⁽¹⁾ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils.. Le protocole MDHS 96 et la norme NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1450 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

Dans les paragraphes suivants, les méthodes classées en catégorie 1 font l'objet d'une évaluation détaillée de leur qualité et leur applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP-8h ou VLCT). Cette évaluation est basée notamment sur les critères mentionnés en annexe 5.

Le classement en catégorie 2 des autres méthodes est explicité.

- Méthodes classées en catégorie 1

Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID (méthode 1)

Remarques préalables :

- Les protocoles MDHS 96 : 2000, NF X 43-267 : 2004 et NF ISO 16200-1 : 2001 sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Le protocole MDHS 96 et la norme NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1450 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

Étendue de mesurage :

L'étendue de mesurage a été validée par les différents protocoles sur les plages de concentration suivantes :

- OSHA 79 : 1,35 à 5,4 mg.m⁻³
- OSHA 53 : 13,5 à 54 mg.m⁻³
- INRS Metropol 022 : 13,5 à 202,5 mg.m⁻³
- NIOSH 1450 : La procédure analytique a été validée sur la plage 1,6 – 34 mg.m⁻³ pour 10L d'air prélevé (16 – 340 mg.m⁻³ pour 1L d'air prélevé) et les incertitudes liées à la méthode ont été évaluées sur l'intervalle 262 -1100 mg.m⁻³.
- INSHT MTA/MA-017/A89 : 2 à 50 mg.m⁻³

- BGIA 7569 : 2 à 55 mg.m⁻³

Cette méthode est donc adaptée pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre 0,1 et 2 fois la VLEP-8h proposée dans la directive européenne.

Si la valeur limite retenue est celle proposée par le groupe de travail, le protocole OSHA 79 est validé sur une plage de concentrations correspondant à 0,5 à 2 fois la valeur proposée. La limite de quantification de ce protocole OSHA étant très basse (6,5 µg.m⁻³), et le taux de récupération moyen à ce niveau de concentration étant de 102,3%, la méthode devrait pouvoir aisément être validée sur la plage 0,1 à 0,5 fois la valeur proposée de 2,75 mg.m⁻³.

Incertitudes:

Les incertitudes sont données pour les 4 protocoles suivants :

- OSHA 79 : le protocole indique une précision (répétabilité) de ± 11,2% (associée à un intervalle de confiance de 95% pour des tubes stockés 15 jours à température ambiante en incluant une incertitude de 5% liée au prélèvement)
- OSHA 53 : le protocole indique une précision (répétabilité) de 10,0%.
- NIOSH 1450: le protocole indique une incertitude liée à la justesse de 20,3%, une incertitude de répétabilité de 6,5% et un biais de -9,6% sur l'intervalle 262-1100 mg.m⁻³.
- INSHT MTA/MA-024/A92 : précision de la méthode : 1,9 à 4,1%, biais de la méthode : -5,2 à -8,5% (essais interlaboratoires, prélèvement en atmosphère contrôlée : HR variant de 30 à 73%, température non mentionnée, concentration en 2-éthoxyéthanol variant de 1,69 à 39,48 mg.m⁻³)
- BGIA 7569 : incertitude de mesure élargie = 10,5 à 11,5% sur la gamme 2 à 56 mg.m⁻³

Ainsi, les données générales sur l'incertitude de mesure sont dans l'ensemble très partielles, les autres protocoles n'indiquant pas l'incertitude de mesure.

Limite de détection

Les limites de détection données par les protocoles mettant en œuvre cette méthode sont les suivantes :

- OSHA 79 : 0,31 µg sur le tube soit 6,5 µg.m⁻³ pour 48 L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur d'environ cinq fois le bruit de fond)
- OSHA 53 : 0,55 µg sur le tube soit 55 µg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur d'environ cinq fois le bruit de fond)
- NIOSH 1450 : 1 µg sur le tube soit 0,1 mg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur égale au bruit de fond augmenté de 3 écarts type)
- INSHT MTA/MA-024/A92 : 5 ng injecté dans le chromatographe (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée produisant un pic avec un rapport signal/bruit de 5/1). Cette quantité correspond à une quantité de 1 à 5 µg sur le tube en fonction de la quantité de solution de désorption injectée (1 à 5µL). Ceci correspond alors à une concentration comprise entre 0,1 et 0,5 mg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur égale au bruit de fond augmenté de 3 écarts type).
- BGIA 7569 (estimée comme = LQ/3) : 26,7 µg soit 0,67 mg.m⁻³ pour 40 L d'air

Ces limites de quantification ont été déterminées par dopage de tubes de charbon actif.

Limite de quantification :

Les limites de quantification données par les protocoles mettant en œuvre cette méthode sont les suivantes :

- OSHA 79 : 0,31 µg sur le tube soit 6,5 µg.m⁻³ pour 48 L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur d'environ cinq fois le bruit de fond)
- OSHA 53 : 0,55 µg sur le tube soit 55 µg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur d'environ cinq fois le bruit de fond)
- NIOSH 1450 (estimée comme = 3*LD) : 3 µg soit 0,3 mg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé
- INSHT MTA/MA-024/A92 : entre 3 et 15 µg sur le tube soit entre 0,3 et 1,5 mg.m⁻³
- BGIA 7569 : 80 µg soit 2mg.m⁻³ pour 40 L d'air

Ces limites de quantification ont été déterminées par dopage de tubes de charbon actif.

Efficacité de désorption :

L'efficacité de désorption a été déterminée par dopage de tubes de charbon actif. Les coefficients de désorption moyens sont les suivants :

- OSHA 79 : 98,3% sur la plage 1,35 – 5,4 mg.m⁻³
- OSHA 53 : 101,6 % sur la plage 13,5 – 54 mg.m⁻³
- NIOSH 1450 : 82 % sur la plage 1,6 – 340 mg.m⁻³
- INSHT MTA/MA-024/A892 : supérieure à 98% sur la plage 2,2 à 48,6 mg.m⁻³

Cette efficacité de désorption est satisfaisante.

Capacité de piégeage et volume de claquage

Les protocoles OSHA 53 et 79 relatent une étude effectuée lors d'un prélèvement à un débit de 0,2 L.min⁻¹ dans une atmosphère contenant 54 mg.m⁻³ d'acétate de 2-éthoxyéthyle, à une température de 20-25°C et une humidité relative de 80%. Au bout de 6h de prélèvement dans ces conditions, ce qui représente un volume prélevé de 72 L, il n'a pas été mis en évidence de claquage du tube.

Ce volume correspond à une quantité de 3,9 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle sur le tube.

A partir d'un essai similaire pendant au moins 5h réalisé en présence d'acétate de 2-méthoxyéthyle, de 2-méthoxyéthanol, d'acétate de 2-éthoxyéthyle et de 2-éthoxyéthanol à des concentrations respectives de 48, 32, 54 et 38 mg.m⁻³, l'absence de claquage du tube est confirmée. Dans ces conditions le volume prélevé était de 60L et les quantités d'acétate de 2-méthoxyéthyle, de 2-méthoxyéthanol, d'acétate de 2-éthoxyéthyle et de 2-éthoxyéthanol étaient respectivement de 2,9 mg, 1,9 mg, 3,2 mg et 2,3 mg sur le tube.

Le protocole NIOSH 1450 indique un volume de claquage de 34,6L, déterminé sous atmosphère contrôlée (concentration en acétate de 2-éthoxyéthyle : 1100 mg.m⁻³) ce qui correspond à une quantité d'environ 38 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle sur le tube. L'étude n'est pas détaillée.

Le protocole INSHT MTA/MA-024/A92 indique les résultats d'études du volume de claquage menées dans différentes conditions. Les prélèvements sont réalisés en atmosphère contrôlée. Le volume de claquage est alors :

- 56,6 L dans les conditions d'essais suivantes : HR = 82%, débit = 0,375 L.min⁻¹, concentration = 101.97 mg.m⁻³, ce qui correspond à une quantité d'acétate de 2-éthoxyéthyle piégée sur le tube de 5,8 mg.

- supérieur à 54,4 L dans les conditions d'essais suivantes : HR = 80%, débit = 0,2 L.min⁻¹, concentration en acétate de 2-éthoxyéthyle = 55,76 mg.m⁻³ et concentration en acétate de 1-méthoxy-2-propyle de 55,36 mg.m⁻³. Ce volume correspond à une quantité d'acétate de 2-éthoxyéthyle piégée sur le tube supérieure à 3,03 mg et d'acétate de 1-méthoxy-2-propyle supérieure à 3,01 mg.

Sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents

La méthode est spécifique de l'acétate de 2-éthoxyéthyle au travers du choix des conditions chromatographiques assurant une séparation optimale permettant de s'affranchir de la présence des interférents. Ces conditions garantissent la spécification de la méthode.

Etude de conservation de l'échantillon

- Selon le protocole OSHA 53, la stabilité de l'échantillon sur une période de 15 jours à température réfrigérée a été démontrée (taux de récupération de 98%) sur des échantillons obtenus dans les conditions suivantes : atmosphère contrôlée à une concentration de 19 mg.m⁻³, à température et pression ambiantes, pour une humidité relative de 80% en prenant un débit de 0,2 L.min⁻¹ pendant 50 min.
- Selon le protocole OSHA 79, la stabilité de l'échantillon sur une période identique à température réfrigérée a également été prouvée (taux de récupération de 94%) sur des échantillons obtenus dans les conditions suivantes : atmosphère contrôlée à une concentration de 10,8 mg.m⁻³ d'acétate de 2-éthoxyéthyle et en présence de 2 mg.m⁻³ de d'acétate de 2-méthoxyéthyle dans les mêmes conditions ambiantes que précédemment pour un prélèvement de 12 L au débit de 0,2 L.min⁻¹.
- Selon le protocole NIOSH 1450, la stabilité de l'échantillon sur une période de 30 jours à 4°C a été déterminée (taux de récupération = 96%) par dopage de tube avec 160µg d'acétate de 2-éthoxyéthyle, ce qui correspond à une concentration de 1,6 à 16 mg.m⁻³ pour un volume d'air prélevé de 1 à 10 L.
- Le protocole INSHT MAT/MA-024/A92 présente les résultats de plusieurs études de stabilité réalisées à partir d'échantillons prélevés en atmosphère contrôlée, à une concentration d'environ 40 mg.m⁻³ avec une humidité ambiante de 10% ou 80%.
 - Les échantillons prélevés en atmosphère sèche sont stables 15j à température réfrigérée (Taux de récupération = 96,6%), ceux prélevés en atmosphère humide sont moins stables : taux de récupération après stockage 15j à température réfrigérée = 76,5% (concentration initiale 39,41 mg.m⁻³) ou 65,4% (concentration initiale = 47.19 mg.m⁻³).
 - Le taux de récupération d'échantillons dopés avec 0,582 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle et 0,582 mg d'acétate de 1-méthoxy-2-propyle (ce qui correspond à une concentration pour chaque polluant de 0,582 mg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé) et stockés 15 jours à température réfrigérée est de 91,9%.

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une valeur limite égale à 5*VLEP-8h avec un prélèvement sur 15 min).

La directive européenne ne fixe pas de VLCT.

En considérant un niveau de concentration égal à 5 fois la VLEP-8h établie par la directive européenne, c'est-à-dire une concentration de 55 mg.m⁻³, et un volume prélevé minimum de 0,15 L (volume correspondant à un prélèvement de 15min au débit recommandé minimum), la quantité minimale d'acétate de 2-éthoxyéthyle sur le tube serait de 8,25 µg ce qui ne pose pas de problème analytique au vu des limites de quantification de chaque protocole.

En suivant le même raisonnement, mais en considérant un niveau de concentration égal à 5 fois la VLEP-8h proposée par le groupe de travail Ether de Glycol, c'est-à-dire une concentration de $13,75 \text{ mg.m}^{-3}$, et un volume prélevé minimum de 0,15 L (volume correspondant à un prélèvement de 15min au débit recommandé minimum), la quantité minimale d'acétate de 2-éthoxyéthyle sur le tube serait de 2,1 μg ce qui ne pose pas de problème analytique au vu des limites de quantification de chaque protocole.

Cette méthode peut donc être mise en œuvre pour le suivi d'une valeur d'exposition court terme.

Adaptabilité des conditions de prélèvement et d'analyse en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h.

Les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées afin de permettre de s'adapter à la baisse de la VLEP-8h. prévue par la directive européenne ou proposée par le groupe de travail.

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

- Méthodes classées en catégorie 2 :

Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID (méthode 2)

Cette méthode est destinée au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils et les données de validation pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle sont manquantes.

Le protocole MDHS 88 mentionne l'utilisation de quatre capteurs passifs (badge 3M 3500/20, tube Dräger ORSA-5, tube SKC575-001 et tube radiello) pour la mesure de la concentration en acétate de 2-éthoxyéthyle.

Les débits d'échantillonnage mentionnés correspondent à des débits théoriques ou calculés d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes des supports de prélèvement, excepté pour le badge 3M 3500/20 et le tube radiello, pour lesquels les débits ont été déterminés de manière expérimentale (badge 3M 3500/20 : niveau B correspondant à une évaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838), tube radiello : niveau A correspondant à une évaluation entière (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent)).

Les données sur les débits d'échantillonnage de ces supports sont celles fournies par leurs fabricants.

Dans l'ensemble, les niveaux d'évaluation décrits pour les tubes utilisés sont validés de façon incomplète, sans qu'il soit possible de savoir comment les vitesses de diffusion varient en fonction de la concentration, ni de connaître le domaine de validation de ces badges vis à vis de l'acétate de 2-éthoxyéthyle.

Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 3)

La méthode décrite par le protocole MDHS 72 comporte un prélèvement sur un tube de tenax (200 mg) ou de chromosorb 106 (300 mg) à un débit compris entre 5 et 200 ml.min⁻¹ et un volume d'air de 2,5 L permettant d'effectuer un prélèvement de 8 heures.

Elle se caractérise par une absence ou une insuffisance de données de validation pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle.

En effet, les caractéristiques suivantes n'ont pas été déterminées :

- l'efficacité de désorption et le taux de récupération analytique
- le domaine de concentration accessible (domaine de validation)
- les conditions de linéarité du détecteur FID
- l'impact précis du taux d'humidité sur le volume de claquage
- les limites de détection et de quantification
- le niveau d'incertitude

Cette méthode fait appel à la désorption thermique dont le principal avantage est une grande sensibilité. Néanmoins, si l'on ne connaît pas à priori le niveau de pollution (ce qui est assez souvent le cas des prélèvements au poste de travail) le risque est grand de saturer le support et/ou le détecteur.

Par ailleurs cette méthode n'offre la possibilité de n'effectuer qu'une seule analyse par support prélevé, ce qui peut être problématique si les conditions chromatographiques ne sont pas optimisées ou si on observe, lors de l'analyse des composés interférents.

Ce type de méthode est plus adapté à la quantification de faibles teneurs dans l'air : air des locaux d'habitation par exemple.

Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID (méthode 4)

La méthode décrite dans le protocole MDHS80 comprend un prélèvement réalisé par diffusion sur un tube de Tenax ou de chromosorb 106 suivi d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse.

Cette méthode est destinée au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils mais n'a été que très partiellement validée pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle.

Pour ce qui concerne le prélèvement, le type de tube passif retenu n'est pas décrit (nature, type, fabricant) mais sa vitesse de diffusion a été déterminée expérimentalement selon la norme EN 838 selon une évaluation de type B (Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838)).

Dans l'ensemble, les données de validation expérimentales du débit de diffusion ne sont pas précisées, de même que le volume de claquage. Quelques précisions très succinctes sont indiquées pour signaler l'influence des facteurs environnementaux sur la vitesse de diffusion.

Le domaine de validation de ce tube vis à vis de l'acétate de 2-éthoxyéthyle n'est pas déterminé.

La durée d'exposition du tube est indiquée comme pouvant atteindre 8 h mais sans que cette durée ait été validée.

De plus, les conditions analytiques ne donnent aucun élément de validation (coefficient de désorption, conditions de séparation analytique, limites de détection et de quantification). D'autres caractéristiques (conditions de conservation des badges, capacité de piégeage des badges, incertitudes de mesures) ne sont pas renseignées.

Les seuls éléments publiés concernent, pour la conservation, l'extrapolation de données à partir de celles obtenues avec le toluène.

Concernant l'incertitude de mesure, les adsorbants sont considérés comme conformes au protocole HSE (MDHS 27) pour l'évaluation expérimentale de l'incertitude sur le prélèvement, laquelle est évaluée à 12%.

Cette méthode fait appel à la désorption thermique et présente donc les avantages et inconvénients déjà mentionnés pour la méthode 3 : grande sensibilité mais risque de saturation du support et/ou du détecteur, possibilité de n'effectuer qu'une analyse par support prélevé.

Ce type de méthode est donc plus adapté à la quantification de faibles teneurs dans l'air : air des locaux d'habitation par exemple.

2.4 Conclusions et recommandations pour l'EGEEA

La méthode active par pompage, basée sur le piégeage des vapeurs d'acétate de 2-éthoxyéthyle sur charbon actif, suivi d'une désorption par un solvant ou un mélange de solvants et analyse par GC/FID, convient le mieux pour mesurer l'exposition professionnelle à l'acétate de 2-éthoxyéthyle aux fins de comparaison aux valeurs limites car elle comporte le maximum d'éléments de validation, même si les différents protocoles ne sont pas tous complètement documentés sur les différentes caractéristiques de la méthode.

Cette méthode se décline au travers des protocoles américains (OSHA 53, OSHA 79 et NIOSH 1450), français (INRS-métropol 22), allemand (BGIA 7569), espagnol (INSHT MTA/MA-024/A92) lesquels, en les combinant, contiennent tous les éléments de validation nécessaires permettant de répondre aux exigences de la norme NF EN 482 : 2006.

De plus, cette méthode nécessite, tant pour le prélèvement que pour l'analyse, un équipement aisément accessible, d'un coût abordable et facile d'utilisation.

Méthode	Protocoles similaires
Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	OSHA 79 : 1990 OSHA 53 : 1985 NIOSH 1450, issue 3 : 2003 INRS Metropol 022/V01 : 2009 BGIA 7569 : 2008 INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 MDHS 96 : 2000 ⁽¹⁾ Afnor NF X 43-267 : 2004 ⁽¹⁾ Afnor NF ISO 16200-1 : 2001 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils.. Le protocole MDHS 96 renvoie au protocole NIOSH 1403 et la norme NF ISO 16200-1 renvoie au protocole NIOSH 1450 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

3 Conclusions globales et recommandations pour l'EGEE et l'EGEEA

La méthode active par pompage, basée sur le piégeage des vapeurs de l'éther de glycol (EGEE ou EGEEA) sur charbon actif, suivi d'une désorption par un solvant ou un mélange de solvants et analyse par GC/FID, convient le mieux pour mesurer l'exposition professionnelle à ces solvants aux fins de comparaison aux valeurs limites car elle comporte le maximum d'éléments de validation, même si les différents protocoles ne sont pas tous complètement documentés sur les différentes caractéristiques de la méthode.

Cette méthode se décline au travers des protocoles américains (OSHA 53, OSHA 79 et NIOSH 1450), français (INRS-métropol 22), allemand (BGIA 7569), espagnol (INSHT MTA/MA-024/A92) lesquels, en les combinant, contiennent tous les éléments de validation nécessaires permettant de répondre aux exigences de la norme NF EN 482 : 2006.

De plus, cette méthode nécessite, tant pour le prélèvement que pour l'analyse, un équipement aisément accessible, d'un coût abordable et facile d'utilisation.

Méthode	Protocoles similaires
Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	OSHA 79 : 1990 OSHA 53 : 1985 NIOSH 1450, issue 3 : 2003 INRS Metropol 022/V01 : 2009 BGIA 7569 : 2008 INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 MDHS 96 : 2000 ⁽¹⁾ Afnor NF X 43-267 : 2004 ⁽¹⁾ Afnor NF ISO 16200-1 : 2001 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils.. Le protocole MDHS 96 renvoie au protocole NIOSH 1403 et la norme NF ISO 16200-1 renvoie au protocole NIOSH 1450 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

ANNEXES

ANNEXE 1 : partie B - Support technique : Présentation détaillée des méthodes de mesure du 2-éthoxyéthanol dans l'air des lieux de travail

Annexe 1B.1 : Méthode 1 : Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID

METHODE 1		Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	
<p><i>OSHA 79 : 1990; OSHA 53 : 1985; NIOSH 1403, issue 3 : 2003; INRS Metropol 022/V01 : 2009; INSHT MTA/MA-017/A89 : 1989; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i></p>			
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube de charbon actif 100/50 mg (TCAN)	INRS metropol 022 : utilisation tube charbon actif 900/300 mg possible (TCA)
	Débit	TCAN : 0,01 à 0,2 L.min ⁻¹ TCA : 0,2 à 1 L.min ⁻¹	OSHA 53 : 0,1 L.min ⁻¹ OSHA 79 : 0.1 L.min ⁻¹ ou 1 L.min ⁻¹ pour VLCT INRS Metropol 022 : 0,05 à 0,1 L.min ⁻¹ (TCAN) NIOSH 1403 : 0,01 à 0,05 L.min ⁻¹ INSHT MTA/MA-017/A89 : 0,2 L.min ⁻¹ max
	Volume	TCAN : 1 à 48 L	OSHA 53 : 10L OSHA 79 : 48L pour VLEP-8h ou 15L pour VLCT NIOSH 1403 : 1 à 6L INRS metropol 022 : 15L (TCAN) ou 60L (TCA) INSHT MTA/MA-017/A89 : 10 L
	Durée	15 min à 480 min	OSHA 53 : 100 min NIOSH 1403 : 20-480 min INRS metropol 022 : 150-300 min (TCAN) ou 60-300 min (TCA) INSHT MTA/MA-017/A89 : 50min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (95/5)	OSHA 79 : ajout de 125 mg de sulfate de magnésium avant ajout 1mL solvant de désorption (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (95/5)) INRS Metropol 022 : désorption CH ₂ Cl ₂ / CS ₂ (50/50) ou CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (95/5) INSHT MTA/MA-017/A89 : désorption avec 1mL de CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (95/5). La solution de désorption contient un étalon interne (hexan-1-ol) à la concentration de 1µL.mL ⁻¹
	Technique d'analyse	GC / FID	-
	Paramètres analytiques	colonne capillaire silice fondue (30m*0,32mm), crossbonded carbowax®-DA	OSHA 53 : en verre remplie avec 0,2% carbowax 1500 sur GP 80/100 carbowax C OSHA 79 : colonne capillaire silice fondue phase stationnaire de

			diphényle/diméthyle polysiloxane (60m*0,32m) Restek RTx-Volatiles INRS Metropol 022 : colonne non polaire (phase type diméthylpolysiloxane) INSHT MTA/MA-017/A89 :
--	--	--	--

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>OSHA 79 : 1990; OSHA 53 : 1985; NIOSH 1403, issue 3 : 2003; INRS Metropol 022/V01 : 2009; INSHT MTA/MA-017/A89 : 1989; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	0,9 – 40 mg.m ⁻³	OSHA 79 : 0,9 à 3,6 mg.m ⁻³ OSHA 53 : 9 à 38 mg.m ⁻³ NIOSH 1403 : applicable entre 2 et 373 mg.m ⁻³ mais validée sur la plage 340 à 1460 mg.m ⁻³ INRS Metropol 022 : 1,9 à 28,5 mg.m ⁻³ (non précisé pour les tubes TCA) INSHT MTA/MA-017/A89 : 1,5 à 40 mg.m ⁻³
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	> 95%	OSHA 79 : 96,5% (sur la plage 0,9-3,6 mg.m ⁻³ , dopage de tubes) OSHA 53 : 99 % (sur la plage 9,5-38 mg.m ⁻³ , dopage de tubes) NIOSH 1403 : 100,2 % (sur la plage 2-373 mg.m ⁻³ , dopage de tubes) INRS Metropol 022 : 97,7% à la concentration de 28,5 mg.m ⁻³ et 92,9% à la concentration de 1,9 mg.m ⁻³ INSHT MTA/MA-017/A89 : > 97% sur la plage 2,17 – 36,8 mg.m ⁻³
Taux de récupération	> 84%	OSHA 79 : > 84 % (étude stockage 15j à température ambiante) OSHA 53 : > 97% (étude stockage 15j à température ambiante) NIOSH 1403 : 105 % (étude de stockage 30 jours à 5°C) INSHT MTA/MA-017/A89 : >92% (étude stockage 15 jours à température réfrigérée)
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	-
Capacité / Volume de claquage	OSHA 53 et 79 : absence de claquage de tube pendant au moins 6h: prélèvement à 0,2 L.min ⁻¹ dans une atmosphère à 38 mg.m ⁻³ de 2-éthoxyéthanol (température 20-25°C, HR = 80%). Test similaire réalisé en présence de 2-méthoxyéthyle, de 2-méthoxyéthanol, d'acétate de 2-éthoxyéthyle et de 2-éthoxyéthanol à 48, 32, 54 et 38 mg.m ⁻³ : absence de claquage pendant au moins 5h.	NIOSH 1403 : >10L pour des concentrations de 340 à 1460 mg.m ⁻³ ce qui correspond à une quantité de 2-éthoxyéthanol sur le tube de 3,4 à 14,6 mg (prélèvement en atmosphère contrôlée, pas d'information sur le débit de prélèvement. L'étude n'est pas détaillée).
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	OSHA 53 : réponse linéaire sur la plage de 9 à 38 mg.m ⁻³ OSHA 79 : réponse linéaire sur la plage de 0,9 - 3,6 mg.m ⁻³	-

DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
METHODE 1	<p style="text-align: center;">Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID</p> <p style="text-align: center;"><i>OSHA 79 : 1990; OSHA 53 : 1985; NIOSH 1403, issue 3 : 2003; INRS Metropol 022/V01 : 2009; INSHT MTA/MA-017/A89 : 1989; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i></p>	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	<p>NIOSH 1403 : Stable 30 jours à 5°C (taux de récupération 105%, concentration correspondante : environ 0,94 mg.m⁻³. Il n'est pas précisé s'il s'agit de tests réalisés sous atmosphère contrôlée ou de dopage de tubes).</p>	<p>OSHA 53 : stable 15 jours à température ambiante (tests réalisés sous atmosphère contrôlée : 19 mg.m⁻³, température et pression ambiante, HR = 80%, débit 0,2L.min⁻¹ pendant 50min)</p> <p>OSHA 79 : stable 15 jours si conservation à température ambiante (taux de récupération = 84%, test sous atmosphère contrôlée : 1,2 mg.m⁻³ 2-méthoxyéthanol + 7,2 mg.m⁻³ de 2-éthoxyéthanol, HR = 80%, température et pression ambiante, prélèvement 12L à 0,2L.min⁻¹ (l'équivalence de prélever 12L à 4* valeur cible au lieu de 48L à la valeur cible a été validée)</p> <p>INSHT MTA/MA-017/A89 : stable 15 jours à température réfrigérée (tests réalisés sous atmosphère contrôlée : 36,73 mg.m⁻³, HR = 72%, débit 0,2L.min⁻¹ pendant 50min)</p>
Conditions environnementales	Une humidité relative élevée peut réduire l'efficacité d'adsorption	-
Sélectivité	aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 1		Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	
<p>OSHA 79 : 1990; OSHA 53 : 1985; NIOSH 1403, issue 3 : 2003; INRS Metropol 022/V01 : 2009; INSHT MTA/MA-017/A89 : 1989; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</p>			
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	<p>OSHA 79 : fidélité $\pm 12,3\%$</p> <p>(correspond à la fidélité avec un intervalle de confiance de 95% pour les tubes stockés 15 jours à température ambiante en incluant une erreur de 5% liée au prélèvement)</p>	<p>OSHA 53 : fidélité $\pm 10,5\%$</p> <p>NIOSH 1403 : justesse $\pm 11\%$, précision : 0.056 (entre 340 et 1460 mg.m^{-3}), biais non significatif</p> <p>INSHT MTA/MA-017/A89 : précision de la méthode : 0,5 à 4,4%, biais de la méthode : -5,2 à -8,5% (essais interlaboratoires, prélèvement en atmosphère contrôlée : HR variant de 30 à 73%, température non mentionnée, concentration en 2-éthoxyéthanol variant de 1,69 à 39,48 mg.m^{-3})</p>
	Limite de détection	<p>OSHA 79 : 0,37 μg soit 7,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 48L d'air prélevé (dopage de tube)</p>	<p>OSHA 53 : 0,56 μg soit 0,06 mg.m^{-3} pour 10L d'air prélevé (dopage de tube)</p> <p>NIOSH 1403 : 0,7 μg soit 0,7 mg.m^{-3} pour 1L d'air prélevé (dopage de tube)</p> <p>INSHT MTA/MA-017/A89 : 5 ng injecté dans le chromatographe (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée produisant un pic avec un rapport signal/bruit de 5/1). Cette quantité correspond à une quantité de 1 à 5 μg sur le tube en fonction de la quantité de solution de désorption injectée (1 à 5μL). Ceci correspond alors à une concentration comprise entre 0,1 et 0,5 mg.m^{-3} pour 10L d'air prélevé (correspond à la quantité minimale d'analyte injectée dans le tube de prélèvement qui produit un pic d'une hauteur égale au bruit de fond augmenté de 3 écarts type).</p>
	Limite de quantification	<p>OSHA 79 : 0,37 μg soit 7,8 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 48L d'air prélevé (dopage de tube)</p>	<p>OSHA 53 : 0,56 μg soit 0,06 mg.m^{-3} pour 10L d'air prélevé (dopage de tube)</p> <p>NIOSH 1403 : 2 μg soit 0,2 mg.m^{-3} pour 1L d'air prélevé (dopage de tube)</p> <p>INSHT MTA/MA-017/A89 : entre 3 et 15 μg sur le tube soit entre 0,3 et 1,5 mg.m^{-3} pour 10L d'air prélevé (estimée comme étant égale à 3 fois la limite de quantification).</p>
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-

	Limite de détection	OSHA 79 : 0,37 µg soit 0,025 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé (dopage de tube)	-
	Limite de quantification	OSHA 79 : 0,37 µg soit 0,025 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé (dopage de tube)	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires	MDHS 96, NF X 43-267, NF ISO 16200-1 : Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Ils définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Le protocole MDHS 96 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.		

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

Annexe 1B.2 : Méthode 2 : Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID

METHODE 2		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>MDHS 88 : 1997</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	passif	-
	Système de prélèvement	badge 3M 3500/20, tube Dräger ORSA-5, tube SKC575-002 : anasorb® 747, tube radiello	-
	Débit	<ul style="list-style-type: none"> • Dräger ORSA-5 : 5,91 mL.min⁻¹ (Calculé, niveau d'évaluation C) • 3M 3500/20 : 32,4 mL.min⁻¹ (Expérimental, niveau d'évaluation B) • tube SKC575-002 : 16,1 mL.min⁻¹ (Calculé, niveau d'évaluation C) • tube radiello : 55 mL.min⁻¹ (expérimental, niveau d'évaluation A) Les données sur les débits d'échantillonnage sont les données fournies par les fabricants.	-
	Volume	NA	-
	Durée	30min à 8h	-
Analyse	Préparation échantillon	désorption solvant (généralement CS ₂ , mais non précisé pour le 2-éthoxyéthanol) : <ul style="list-style-type: none"> • 3M 3500/20 : 1,5 mL directement dans le badge, agitation pendant 30min • tube Dräger ORSA-5 : 2 à 10mL dans un vial après avoir versé l'adsorbant, pendant 30 min avec agitation occasionnelle • tube SKC575-002 : 2mL dans le badge • tube radiello : 2 mL dans le tube, pendant 30 min à 2h avec agitation occasionnelle 	-
	Technique d'analyse	GC/FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 (diméthylsiloxane) ou BP-10 (cyanopropyl 7%, méthylsiloxane 83%)	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 2	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>MDHS 88 : 1997</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	1 – 1000 mg.m ⁻³ (domaine de validation pour le 2-éthoxyéthanol non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer pour chaque type d'adsorbant et pour chaque analyte selon procédure décrite Si DE < 75%, échantillonneur non utilisé (sauf en cas de mélanges d'analytes pour lesquels aucun solvant idéal ne pourrait être trouvé)	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Le protocole MDHS 88 reste général et renvoie aux données des fabricants des supports cités. <ul style="list-style-type: none"> Badge 3M 3500/20 : le débit d'échantillonnage a été déterminé selon la norme NF EN 838 (validation partielle niveau 1B) ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838 tube Däger ORSA-5 et tube SKC575-002 : le débit d'échantillonnage est théorique ou calculé d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes du support de prélèvement. Tube radiello : le débit d'échantillonnage a été déterminé selon la norme NF EN 838 (validation complète niveau 1A) ou d'après d'autres tests (protocole NIOSH ou équivalent) 	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR	-
Conditions environnementales	faible influence de la température (+0,2% par degré d'élévation de température), vitesse d'adsorption non significativement affectée par les mouvements d'air si la vitesse d'air est supérieure à une valeur minimale (en général 0,1m.s ⁻¹). Une humidité relative élevée peut réduire l'efficacité d'adsorption.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 2		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>MDHS 88 : 1997</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Le Badge 3M 3500/20 et le tube radiello sont conformes à la norme EN 838 (respectivement niveau 1B et niveau 1A), ce qui induit une incertitude globale ≤ 30% pour les prélèvements entre 0,5 et 2 VLEP.	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		Le protocole MDHS 88 est très général et ne détaille pas les données de validation. Il indique les grandes lignes de la méthode et présente 3 niveaux d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • A: Evaluation entière (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent); • B: Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838). • C: Débit d'échantillonnage théorique ou calculé d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes du support de prélèvement. 	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

Annexe 1B.3 : Méthode 3 : Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID

METHODE 3		Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 72 : 1993</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube adsorbant (200 mg tenax ou 300mg chromosorb 106)	-
	Débit	5 à 200 mL.min ⁻¹ (ne pas excéder 500 mL.min ⁻¹ sous peine de diminuer le volume de claquage)	-
	Volume	2,5L	-
	Durée	10 à 480 min	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	GC / FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 (diméthylsiloxane) ou BP-10 (cyanopropyl 7%, méthylsiloxane 83%)	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 3		
Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID		
<i>MDHS 72 : 1993</i>		
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	0,2 à 100 mg.m ⁻³ (domaine de validation pour le 2-éthoxyéthanol non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer selon les procédures décrites. L'efficacité de désorption doit être supérieure à 95% sinon modifier les paramètres de la désorption.	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	-
Capacité / Volume de claquage	le protocole recommande un volume de prélèvement inférieur à 70% du volume de claquage ou inférieur à 5% du volume de rétention. Pour le 2-éthoxyéthanol : <ul style="list-style-type: none"> • Volume de rétention sur tenax : 10 L • Volume de sécurité sur tenax : 5 L • Volume de rétention sur chromosorb 106 : 150 L • Volume de sécurité sur chromosorb 106: 75L 	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Conservation des tubes sur tenax sur 5 et 11 mois à température ambiante : 87,3% et 93,1 ramenés à ceux du toluène (résultats d'essais d'intercomparaison BCR, non détaillés)	-
Conditions environnementales	Une humidité élevée diminue le volume de claquage (pour HR>95% réduction d'un facteur 2 pour le polymère poreux, et d'un facteur 10 pour les supports carbonés). Au-delà de 20°C, le volume de claquage diminue d'un facteur 2 pour 10°C d'élévation de température.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 3		Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 72 : 1993</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Le protocole présente des résultats d'essais de laboratoire sur tubes dopés avec des quantités d'hydrocarbures de 0,5 à 500 µg (mais pas de 2-éthoxyéthanol) : répétabilité et reproductibilité (incluant une erreur sur le pompage de 5%) : 12% et 26% respectivement	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		-	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

Annexe 1B.4 : Méthode 4 : Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

METHODE 4		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	passif	-
	Système de prélèvement	Tube adsorbant (200 mg de Tenax)	-
	Débit	0,44 mL.min ⁻¹ (Données expérimentales, niveau d'évaluation A)	-
	Volume	NA	-
	Durée	30min à 8h	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	GC/FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 ou BP-10	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 4	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	1 – 1000 mg.m ⁻³ (domaine de validation pour le 2-éthoxyéthanol non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer (2 procédures sont décrites). L'efficacité de désorption doit être supérieure à 95% sinon modifier les paramètres de la désorption.	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Génération d'atmosphères tests	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Conservation des tubes sur tenax sur 5 et 11 mois à température ambiante : 97,6% et 97,2 ramenés à ceux du toluène (résultats d'essais d'intercomparaison BCR, non détaillés)	-
Conditions environnementales	Le débit d'échantillonnage est susceptible d'être légèrement diminué par une augmentation de température à l'image de ce qui a été montré pour le benzène : 0,2 % (°C) ⁻¹ . Il n'est pas affecté par la présence d'humidité dans l'air (jusqu'à une hygrométrie de 95% à 20°C). Par contre, les paramètres techniques de la désorption (facteur de split pour les colonnes capillaires) devront être modifiés en cas de forte humidité lors des prélèvements avec les adsorbants carbonés.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 4		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Le tenax est conforme aux exigences du protocole du HSE (MDHS 27) pour l'évaluation des tubes à diffusion (précision sur la détermination expérimentale du débit d'échantillonnage de l'ordre de 12%, exprimée sous la forme d'un coefficient de variation- données obtenues avec benzène, toluène, heptane, xylène et décane).	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		<p>Le protocole MDHS 80 présente 5 niveaux d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Evaluation complète (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent); • B: Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838). • C: Débit d'échantillonnage calculé, valeur idéale • D : débit d'échantillonnage calculé d'après un volume de claquage • E : débit d'échantillonnage calculé d'après une isotherme d'adsorption 	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

ANNEXE 2 : partie B - Présentation détaillée des méthodes de mesure de l'acétate de 2-éthoxyéthyle dans l'air des lieux de travail

Annexe 2B.1 : Méthode 1 : Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID

METHODE 1		Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	
<i>OSHA 79 : 1990 ; OSHA 53 : 1985 ; NIOSH 1450, issue 3 : 2003 ; INRS Metropol 022/V01 : 2009 ; BGIA 7569 : 2008 ; INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 ; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i>			
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube de charbon actif type TCAN : 100/50 mg	INRS metropol 022 : utilisation TCA : 900/300 mg possible BGIA 7569 : tube charbon actif Dräger type B (300/700 mg)
	Débit	TCAN : 0,01 à 0,1 L.min ⁻¹ TCA : 0,2 à 1 L.min ⁻¹	OSHA 53 : 0,1 L.min ⁻¹ OSHA 79 : 0.1 L.min ⁻¹ ou 1 L.min ⁻¹ pour VLCT INRS Metropol 022 : 0,05 à 0,1 L.min ⁻¹ (TCAN) NIOSH 1450 : 0,01 à 0,2 L.min ⁻¹ BGIA 7569 : 0,083L/min pour prélèvement de 8h ou 0,333 pour prélèvement de 2h. INSHT MTA/MA-024/A92 : < 0,2 L.min ⁻¹
	Volume	TCAN : 1 à 48 L	OSHA 53 : 10L OSHA 79 : 48L pour VLEP-8h ou 15L pour VLCT NIOSH 1450 : 1 à 10L INRS metropol 022 : 15L (TCAN) ou 60L (TCA) BGIA 7569 : 40L INSHT MTA/MA-024/A92 : 10 L
	Durée	15 min à 480 min	OSHA 53 : 100 min INRS metropol 022 : 150-300 min (TCAN) ou 60-300 min (TCA) BGIA 7569 : 120 à 480 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (95/5)	INRS Metropol 022 : désorption CH ₂ Cl ₂ / CS ₂ (50/50) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH (95/5). BGIA 7569 : désorption CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH/H ₂ O (60/35/5) : 10mL, 2h, puis ajout de 5µL d'étalon interne (2-methylmercaptan/undécane 1/1) NIOSH 1450 : désorption 1mL CS ₂ INSHT MTA/MA-024/A92 : 1 mL de CS ₂ contenant 5% (v/v) de 2-butanol et un étalon interne (n-propylbenzène) en concentration de 1µL.mL ⁻¹
	Technique d'analyse	GC / FID	-

METHODE 1		Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID	
		<i>OSHA 79 : 1990 ; OSHA 53 : 1985 ; NIOSH 1450, issue 3 : 2003 ; INRS Metropol 022/V01 : 2009 ; BGIA 7569 : 2008 ; INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 ; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
	Paramètres analytiques	colonne non polaire phase type diméthylpolysiloxane	<p>OSHA 53 : en verre remplie avec 0,2% carbowax 1500 sur GP 80/100 carbopack C.</p> <p>OSHA 79 : colonne capillaire silice fondue phase stationnaire de diphényle/diméthyle polysiloxane (60m*0,32m) Restek RTx-Volatiles.</p> <p>BGIA 7569 : 2 colonnes de séparation de polarité différente.</p> <p>L'évaluation est réalisée à partir de la moyenne des résultats donnés par les 2 colonnes. Si les résultats ne concordent pas, la valeur à retenir est déterminée en fonction de différents critères (présence d'interférents, etc...).</p> <p>INSHT MTA/MA-024/A92 : colonne inox 6,1m * 3,17 mm remplie de 10% de FFAP sur Cromosorb W AW DMCS 80/100 mailles.</p>

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
METHODE 1	Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>OSHA 79 : 1990 ; OSHA 53 : 1985 ; NIOSH 1450, issue 3 : 2003 ; INRS Metropol 022/V01 : 2009 ; BGIA 7569 : 2008 ; INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 ; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i>	
Domaine de validation	1,35 – 1100 mg.m ⁻³	OSHA 79 : 1,35 à 5,4 mg.m ⁻³ OSHA 53 : 13,5 à 54 mg.m ⁻³ NIOSH 1450 : applicable entre 1,6 et 1100 mg.m ⁻³ (incertitudes étudiées sur l'intervalle 262 – 1100 mg.m ⁻³) et méthode analytique validée par dopage avec 16 à 340 µg d'acétate de 2-éthoxyéthyle, soit 1,6 à 340 mg.m ⁻³ pour un volume d'air prélevé de 1 à 10L). INRS Metropol 022 : 13,5 à 202,5 mg.m ⁻³ BGIA 7569 : 2 à 55 mg.m ⁻³ INSHT MTA/MA-024/A92 : 2 à 50 mg.m ⁻³
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	> 95%	OSHA 79 : 98,3% (dopage de tubes) OSHA 53 : 101,6 % (dopage de tubes) INRS Metropol 022 : NR NIOSH 1450 : 82% (dopage de tubes) BGIA 7569 : 100% (dopage de tubes) INSHT MTA/MA-024/A92 : > 98% sur la plage 2.2 à 48,6 mg.m ⁻³ (dopage de tubes)
Taux de récupération	> 95%	OSHA 79 : en moyenne 94 % (étude stockage 15 jours à T réfrigérée) OSHA 53 : en moyenne 98 % (étude stockage 15 jours à 0°C) NIOSH 1450 : en moyenne 96% (étude stockage 30 jours à 4°C) INSHT MTA/MA-024/A92 : varie selon l'humidité ambiante (voir étude de stockage)
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	-

METHODE 1		
Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID		
<i>OSHA 79 : 1990 ; OSHA 53 : 1985 ; NIOSH 1450, issue 3 : 2003 ; INRS Metropol 022/V01 : 2009 ; BGIA 7569 : 2008 ; INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 ; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i>		
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Capacité / Volume de claquage	<p>OSHA 53 et 79 : absence de claquage de tube pendant au moins 6h: prélèvement à 0,2 L.min⁻¹ dans une atmosphère à 54 mg.m⁻³ (température 20-25°C, HR = 80%). Test similaire réalisé en présence de 2MEA, 2ME, 2EEA et 2EE à 48, 32, 54 et 38 mg.m⁻³ : absence de claquage pendant au moins 5h.</p>	<p>NIOSH 1450 : 34,6L pour des prélèvements réalisés en atmosphère contrôlée à 1100 mg.m⁻³, ce qui correspond à une capacité d'environ 38 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle.</p> <p>INSHT MTA/MA-024/A92 : 56,8L pour un prélèvement à 0,375 L.min⁻¹ en atmosphère contrôlée (concentration = 101,97 mg.m⁻³ d'acétate de 2-éthoxyéthyle, HR = 82%, température ambiante), ce qui correspond à une capacité de 5,8 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle.</p> <p>> 54,4L pour un prélèvement à 0,2 L.min⁻¹ en atmosphère contrôlée composée d'un mélange d'acétate de 2-éthoxyéthyle et d'acétate de 1-méthoxy-2-propyle, respectivement à la concentration de 55,76 mg.m⁻³ et 55,36 mg.m⁻³. Ce volume correspond à une quantité d'acétate de 2-éthoxyéthyle piégée sur le tube supérieure à 3,03 mg et d'acétate de 1-méthoxy-2-propyle supérieure à 3,01 mg.</p>
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	<p>OSHA 53 : réponse linéaire sur la plage de 13,5 à 54 mg.m⁻³</p> <p>OSHA 79 : réponse linéaire sur la plage de 1,35 – 5,4 mg.m⁻³</p>	-

Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID		
METHODE 1	<p>OSHA 79 : 1990 ; OSHA 53 : 1985 ; NIOSH 1450, issue 3 : 2003 ; INRS Metropol 022/V01 : 2009 ; BGIA 7569 : 2008 ; INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 ; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</p>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Stable 15 jours à 0°C	<p>OSHA 53 : stable 15 jours à 0°C (taux de récupération 98%, tests réalisés sous atmosphère contrôlée : 27 mg.m⁻³, température et pression ambiante, HR = 80%, débit 0,2 L.min⁻¹ pendant 50min)</p> <p>OSHA 79 : stable 15 jours si conservation à 0°C (taux de récupération = 94%, test sous atmosphère contrôlée : 10,8 mg.m⁻³ de acétate de 2-éthoxyéthyle + 2 mg.m⁻³ d'acétate de 2-méthoxyéthyle, HR = 80%, température et pression ambiante, prélèvement 12L à 0,2 L.min⁻¹ (la validité de prélever 12L à 4* valeur cible au lieu de 48L à la valeur cible a été vérifiée))</p> <p>NIOSH 1450 : stable 30 jours si conservation à 4°C (taux de récupération = 96%, dopage de tube avec 160µg d'acétate de 2-éthoxyéthyle, ce qui correspond à une concentration de 1,6 à 16 mg.m⁻³ pour un volume d'air prélevé de 1 à 10L).</p> <p>INSHT MTA/MA-024/A92 : ce protocole présente les résultats de plusieurs études de stabilité réalisées à partir d'échantillons prélevés en atmosphère contrôlée, à une concentration d'environ 40 mg.m⁻³ avec une humidité ambiante de 10% ou 80%.</p> <p>Les échantillons prélevés en atmosphère sèche sont stables 15j à température réfrigérée (Taux de récupération = 96,6%), ceux prélevés en atmosphère humide sont moins stables : taux de récupération après stockage 15j à température réfrigérée = 76,5% (concentration initiale 39,41 mg.m⁻³) ou 65,4% (concentration initiale = 47.19 mg.m⁻³).</p> <p>Le taux de récupération d'échantillons dopés avec 0,582 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle et 0,582 mg d'acétate de 1-méthoxy-2-propyle (ce qui correspond à une concentration pour chaque polluant de 0,582 mg.m⁻³ pour 10 L d'air prélevé) et stockés 15 jours à température réfrigérée est de 91,9%.</p>
Conditions environnementales	Une humidité relative élevée peut réduire l'efficacité d'adsorption	-
Sélectivité	aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 1		Prélèvement par pompage sur tube de charbon actif – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>OSHA 79 : 1990 ; OSHA 53 : 1985 ; NIOSH 1450, issue 3 : 2003 ; INRS Metropol 022/V01 : 2009 ; BGIA 7569 : 2008 ; INSHT MTA/MA-024/A92 : 1992 ; MDHS 96 : 2000 ; Afnor NF X 43-267 : 2004 ; Afnor NF ISO 16200-1 : 2001</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	OSHA 79 : précision $\pm 11,2\%$ (correspond à la précision avec un intervalle de confiance de 95% pour les tubes stockés 15 jours au réfrigérateur en incluant une erreur de 5% liée au prélèvement)	OSHA 53 : précision $\pm 10,0\%$ NIOSH 1450: justesse $\pm 20,3\%$, précision : $\pm 6,5\%$, biais : $-9,6\%$ INSHT MTA/MA-024/A92 : précision de la méthode : 1,9 à 4,1%, biais de la méthode : $-5,2$ à $-8,5\%$ (essais interlaboratoires, prélèvement en atmosphère contrôlée : HR variant de 30 à 73%, température non mentionnée, concentration en 2-éthoxyéthanol variant de 1,69 à 39,48 mg.m^{-3}) BGIA 7569 : incertitude de mesure élargie = 10,5 à 11,5% sur la gamme 2 à 56 mg.m^{-3}
	Limite de détection	OSHA 79 : 0,31 μg soit 6,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 48L d'air prélevé	OSHA 53 : 0,55 μg soit 55 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 10L d'air NIOSH 1450 : 1 μg soit 0,1 mg.m^{-3} pour 10L d'air INSHT MTA/MA-024/A92 : 1 à 5 μg soit 0,1 à 0,5 mg.m^{-3} pour 10L d'air BGIA 7569 (estimée comme = LQ/3) : 26,7 μg soit 0,67 mg.m^{-3} pour 40L d'air
	Limite de quantification	OSHA 79 : 0,31 μg soit 6,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 48L d'air prélevé	OSHA 53 : 0,55 μg soit 55 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour 10L d'air NIOSH 1450 (estimée comme = 3*LD) : 3 μg soit 0,3 mg.m^{-3} pour 10L d'air INSHT MTA/MA-024/A92 (estimée comme = 3*LD) : 3 à 15 μg soit 0,3 à 1,5 mg.m^{-3} pour 10L d'air BGIA 7569 : 80 μg soit 2 mg.m^{-3} pour 40L d'air
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	OSHA 79 : 0,40 μg soit 0,027 mg.m^{-3} pour 15L d'air prélevé	-
	Limite de quantification	OSHA 79 : 0,40 μg soit 0,027 mg.m^{-3} pour 15L d'air prélevé	-

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	
Informations complémentaires	MDHS 96, NF X 43-267, NF ISO 16200-1 : Ces protocoles sont destinés au prélèvement et dosage de la plupart des composés organiques volatils. Ils définissent des exigences générales à satisfaire pour valider la méthode de prélèvement et d'analyse. Le protocole MDHS 96 et la norme NF ISO 16200-1 renvoient au protocole NIOSH 1451 pour la mise en œuvre de la méthode et les données de validation.

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

Annexe 2B.2 : Méthode 2 : Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID

METHODE 2		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>MDHS 88 : 1997</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	passif	-
	Système de prélèvement	badge 3M 3500/20 tube Däger ORSA-5 tube SKC575-002 : anasorb® 747 Tube radiello	-
	Débit	<ul style="list-style-type: none"> Badge 3M 3500/20 : 26,6 mL.min⁻¹ (données expérimentales, niveau d'évaluation B) tube Däger ORSA-5 : 4,57 mL.min⁻¹ (calculé, niveau d'évaluation C) tube SKC575-001 : 12,0 mL.min⁻¹ (calculé, niveau d'évaluation C) Tube radiello : 54 mL.min⁻¹ (données expérimentales, niveau d'évaluation A) Les données sur les débits d'échantillonnage sont les données fournies par les fabricants.	-
	Volume	NA	-
	Durée	30min à 8h	-
Analyse	Préparation échantillon	désorption solvant (généralement CS ₂ , mais non précisé pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle) : <ul style="list-style-type: none"> 3M 3500/20 : 1,5 mL directement dans le badge, agitation pendant 30min tube Dräger ORSA-5 : 2 à 10mL dans flacon septum, agitation pendant 30min tube SKC575-001 : 2mL dans le badge tube radiello : 2mL directement dans la cartouche de stockage, minimum 30min. 	-
	Technique d'analyse	GC/FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 (diméthylsiloxane) ou BP-10 (cyanopropyl 7%, méthylsiloxane 83%)	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 2	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>MDHS 88 : 1997</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	1 – 1000 mg.m ⁻³ (domaine de validation pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer pour chaque type d'adsorbant et pour chaque analyte selon procédure décrite Si DE < 75%, échantillonneur non utilisé (sauf en cas de mélanges d'analytes pour lesquels aucun solvant idéal ne pourrait être trouvé)	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Le protocole MDHS 88 reste général et renvoie aux données des fabricants des supports cités. <ul style="list-style-type: none"> • Badge 3M 3500/20 : le débit d'échantillonnage a été déterminé selon la norme NF EN 838 (validation partielle niveau 1B) ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838 • tube Däger ORSA-5 et tube SKC575-001 : le débit d'échantillonnage est théorique ou calculé d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes du support de prélèvement. • Tube radiello : le débit d'échantillonnage a été déterminé selon la norme NF EN 838 (validation complète niveau 1A) ou protocole NIOSH ou équivalent 	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR	-
Conditions environnementales	Faible influence de la température (+0,2% par degré d'élévation de température), vitesse d'adsorption non significativement affectée par les mouvements d'air si la vitesse d'air est supérieure à une valeur minimale (en général 0,1m.s ⁻¹). Une humidité relative élevée peut réduire l'efficacité d'adsorption.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 2		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption solvant – analyse par GC/FID <i>MDHS 88 : 1997</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Le Badge 3M 3500/20 et le tube radiello sont conformes à la norme EN 838 (niveau 1B et 1A respectivement), ce qui induit une incertitude globale ≤ 30% pour les prélèvements entre 0,5 et 2 VLEP.	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		Le protocole MDHS 88 est très général et ne détaille pas les données de validation. Il indique les grandes lignes de la méthode et présente 3 niveaux d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • A: Evaluation entière (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent); • B: Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838). • C: Débit d'échantillonnage théorique ou calculé d'après des coefficients de diffusion connus ou estimé et des caractéristiques géométriques constantes du support de prélèvement. 	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

Annexe 2B.3 : Méthode 3 : Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID

METHODE 3		Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 72 : 1993</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube adsorbant (200 mg tenax ou 300mg chromosorb 106)	-
	Débit	5 à 200 mL.min ⁻¹ (ne pas excéder 500 mL.min ⁻¹ sous peine de diminuer le volume de claquage)	-
	Volume	2,5L	-
	Durée	10 à 480 min	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	GC / FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne capillaire silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 (diméthylsiloxane) ou BP-10 (cyanopropyl 7%, méthylsiloxane 83%)	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 3	Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 72 : 1993</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	0,2 à 100 mg.m ⁻³ (domaine de validation pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer selon les procédures décrites. L'efficacité de désorption doit être supérieure à 95% sinon modifier les paramètres de la désorption.	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	-
Capacité / Volume de claquage	le protocole recommande un volume de prélèvement inférieur à 70% du volume de claquage ou inférieur à 5% du volume de rétention. Pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle : Volume de rétention sur tenax : 30 L Volume de sécurité sur tenax : 15 L Volume de rétention sur chromosorb 106 : 8100 L Volume de sécurité sur chromosorb 106: 4000 L	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Conservation des tubes sur tenax sur 5 et 11 mois à température ambiante : 99,8% et 98,7% ramenés à ceux du toluène (résultats d'essais d'intercomparaison BCR, non détaillés)	-
Conditions environnementales	Une humidité élevée diminue le volume de claquage (pour HR>95% réduction d'un facteur 2 pour le polymère poreux, et d'un facteur 10 pour les supports carbonés). Au-delà de 20°C, le volume de claquage diminue d'un facteur 2 pour 10°C d'élévation de température.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 3		Prélèvement par pompage sur tube adsorbant – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 72 : 1993</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Le protocole présente des résultats d'essais de laboratoire sur tubes dopés avec des quantités d'hydrocarbures de 0,5 à 500 µg (mais pas d'acétate de 2-éthoxyéthyle) : répétabilité et reproductibilité (incluant une erreur sur le pompage de 5%) : 12% et 26% respectivement	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		-	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

Annexe 2B.4 : Méthode 4 : Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID

METHODE 4		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Passif	-
	Système de prélèvement	Tube adsorbant : 200 mg de tenax TA ou de Chromosorb 106	-
	Débit	Tenax TA : :0,36 mL.min ⁻¹ (données expérimentales, niveau d'évaluation B) Chromosorb 106 : 0,39 mL.min ⁻¹ (données expérimentales, niveau d'évaluation B)	-
	Volume	NA	-
	Durée	30min à 8h	-
Analyse	Préparation échantillon	Désorption thermique	-
	Technique d'analyse	GC/FID	-
	Paramètres analytiques	Colonne silice fondue (50m * 0,22mm) avec phase stationnaire film BP-1 ou BP-10	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 4	Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	1 – 1000 mg.m ⁻³ (domaine de validation pour l'acétate de 2-éthoxyéthyle non précisé)	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	A déterminer (2 procédures sont décrites). L'efficacité de désorption doit être supérieure à 95% sinon modifier les paramètres de la désorption.	-
Taux de récupération	NR	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Génération d'atmosphères tests	-
Capacité / Volume de claquage	NR	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Pas de renseignement sur le chromosorb 106. Le protocole précise que la stabilité pour cet adsorbant n'est pas connue mais supposée correcte sur la base de résultats obtenus sur le tenax (Conservation des tubes sur tenax sur 5 et 11mois à température ambiante : 99,8 % et 98,7% ramenés à ceux du toluène (résultats d'essais d'intercomparaison BCR, non détaillés))	-
Conditions environnementales	Le débit d'échantillonnage est susceptible d'être légèrement diminué par une augmentation de température à l'image de ce qui a été montré pour le benzène : 0,2 % (°C) ⁻¹ . Il n'est pas affecté par la présence d'humidité dans l'air (jusqu'à une hygrométrie de 95% à 20°C). Par contre, les paramètres techniques de la désorption (facteur de split pour les colonnes capillaires) devront être modifiés en cas de forte humidité lors des prélèvements avec les adsorbants carbonés.	-
Sélectivité	Aucun interférent identifié. La sélectivité est assurée par les conditions de séparation chromatographiques	-
Spéciation	Oui	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

METHODE 4		Prélèvement par diffusion passive sur badge ou tube – désorption thermique – analyse par GC/FID <i>MDHS 80 : 1995</i>	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Les adsorbants cités dans cette méthode (Tenax TA et Chromosorb 106) sont conformes aux exigences du protocole du HSE (MDHS 27) pour l'évaluation des tubes à diffusion (précision sur la détermination expérimentale du débit d'échantillonnage de l'ordre de 12%, exprimée sous la forme d'un coefficient de variation-données obtenues avec benzène, toluène, heptane, xylène et décane).	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		Le protocole MDHS 80 présente 5 niveaux d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • A: Evaluation complète (niveau 1A de l'EN 838 ou protocole NIOSH ou équivalent); • B: Evaluation partielle (niveau 1B de l'EN 838, ou d'après d'autres tests dans lesquels les débits d'échantillonnage ont été mesurés sur une gamme plus limitée que celle spécifiée par le niveau 1A ou 1B décrits dans la norme EN 838). • C: Débit d'échantillonnage calculé, valeur idéale • D : débit d'échantillonnage calculé d'après un volume de claquage • E : débit d'échantillonnage calculé d'après une isotherme d'adsorption 	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

ANNEXE 3 : partie B - Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.

- European Union Risk Assessment Reports. Consultables sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>).
- IUCLID Dataset - European Commission - European Chemicals Bureau, consultable sur le site Internet <http://ecb.jrc.it>.
- KIRK-OTMHER – Encyclopedia of Chemical Technology, New York, John Wiley and sons
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 5^e éd., 2005, New-York, John Wiley and sons
- Environmental Health Criteria. World Health Organization, Genève, disponible sur le site: <http://www.inchem.org/>
- International Chemical Safety Cards. IPCS. Disponibles sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. Disponibles sur le site : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php>
- Index Merck (Index MERCK : The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Thirteenth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2001),
- Toxnet, Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases. Disponibles sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site : <http://www.hbcnetbase.com/welcome.asp> (accès payant)
- Fiches toxicologiques INRS. Disponibles sur le site : <http://www.inrs.fr>
- J.L. Vignes, G André, F. Kapala. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7^{ème} édition 1997 –2006. Voir mise à jour sur <http://www.sfc.fr/Donnees/acc.htm>

Annexe 4 - Partie B - Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle : Principales sources à consulter

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbq.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm
- UK: HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

Annexe 5 – Partie B - Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales <p><u>Exigences supplémentaires :</u></p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL ≤ 50 % (VL court 0.1 à 0.5 VL ≤ 50 % (VL 8h)

Critères	Exigences	
	terme)	0.5 à 2 VL ≤ 30 % (VL 8h)
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	

Annexe 6 - Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 18/10/2012 au 20/12/2012.

Aucun commentaire n'a été reçu.

Annexe 7 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
Oct 2011	01		Version en consultation publique
Avril 2013	02		Version finale (pas de commentaires ; 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)