

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

L'anhydride acétique

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique

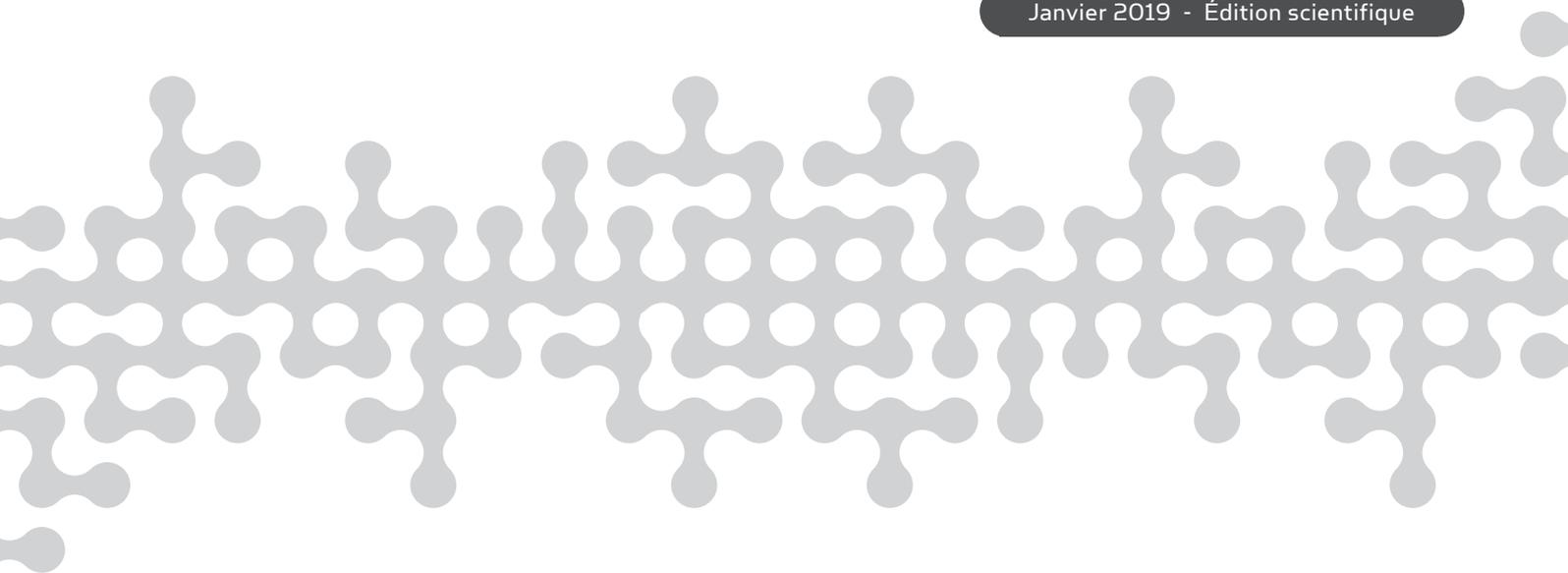


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

L'anhydride acétique

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 7 janvier 2019

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

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

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

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

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

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

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

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

- La n-butylamine

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

- La méthylamine

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

- La triméthylamine

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

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

- L'acide acétique

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

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

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

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

- L'anhydride acétique

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

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

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

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

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

- L'hydroxyde de potassium

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

- Le peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)

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

- Le chlorure de cyanogène

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

- Le trifluorure de bore

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

- Le trifluorure de chlore

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

- Le chlore

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

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

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

- **Éléments de proposition pour fixer des VLEP**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁷ adaptée par ten Berge (1986)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

- **la n-butylamine**

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

- **la méthylamine**

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

- **la triméthylamine**

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

- **l'acide acétique**

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

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

- **l'anhydride acétique**

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

- **l'hydroxyde de potassium**

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

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

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

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

- **le chlorure de cyanogène**

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

- **le trifluorure de bore**

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

- **le trifluorure de chlore**

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

- **le chlore**

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

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

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

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

ANNEXE

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

- **la n-butylamine**

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

- **la méthylamine**

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

- **la triméthylamine**

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

- **l'acide acétique**

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

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

- **l'anhydride acétique**

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

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

- **l'hydroxyde de potassium**

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

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

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

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

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

- **le chlorure de cyanogène**

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

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

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

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

- **le trifluorure de bore**

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

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

- **le trifluorure de chlore**

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

- **le chlore**

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

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

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

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

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

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail
Pour l'anhydride acétique (CAS n° 108-24-7)**

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

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé

« Valeurs sanitaires de référence »

Octobre 2017

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, anhydride acétique

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplace, reference value, acetic anhydride

Présentation des intervenants

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

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

Président

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

Membres

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

Mme Irina CANU – Epidémiologiste à l'INVS - Compétences : Epidémiologie

Mme Carole DUPLAINE – habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (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 référence ; a démissionné le 12/02/2013.

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

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue CNRS – Compétences : toxicologie

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

GROUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE » (2010-2013)

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis pour la partie « évaluation des méthodes de mesures dans l'air des lieux de travail » par le GT métrologie dont la composition est la suivante :

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel « VLEP » - (2010-2013)

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) Institut universitaire romand de santé au travail (IST). Compétences : Hygiène industrielle

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

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

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés pour la phase de consultation publique par le CES suivant :

- CES « VLEP » - (2014-2017)

Président

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

Membres

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

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

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne (Institut universitaire romand de santé au travail). Compétences : épidémiologie, toxicologie

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

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie a démissionné le 13/09/2016

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

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Santé publique France, anciennement InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine

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

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) – Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP »

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

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

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

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST) et Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle

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

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



COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés après la phase de consultation publique par le CES suivant :

- CES « Valeurs sanitaires de référence » - (2017 – 2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail en Corrèze

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire -Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires - (anciennement Institut de Veille sanitaire) Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université

Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

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

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Mounia EI YAMANI²

Mme Fatoumata SISSOKO

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME³

Mme Mounia EL YAMANI²

Mme Amandine PAILLAT

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

¹ Départ de l'Anses en janvier 2015

² Départ de l'Anses en février 2013

³ Départ de l'Anses en septembre 2014

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse et conclusions	13
Rapport d'expertise collective	24
Sigles et abréviations	25
Préambule	26
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	28
1 Informations générales.....	29
1.1 Identification	29
1.2 Propriétés physico-chimiques	29
1.3 Utilisations professionnelles	29
2 Résumé de la synthèse du SCOEL	30
3 Cinétique et métabolisme	31
4 Toxicité générale.....	32
4.1 Toxicité chez l'Homme	32
4.1.1 Toxicité aiguë.....	32
4.1.2 Toxicité chronique.....	32
4.2 Toxicité chez l'animal	32
5 Construction des VLEP et recommandations.....	36
5.1 Construction de la VLCT	36
5.2 Construction de la VLEP	37
5.3 Mention « peau »	37
5.4 Mention « bruit »	37
6 Conclusions.....	38
7 Bibliographie	39
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	40
1 Présentation et discussion des méthodes de mesure de l'anhydride acétique dans l'air des lieux de travail	41

1.1	Recensement et classement des méthodes de mesure	41
1.2	Discussion des méthodes de mesure	42
1.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A et 1B.....	42
1.2.2	Évaluation détaillée de la méthode classée en catégorie 2.....	45
1.2.3	Explicitation de la classification des méthodes en catégorie 3.....	45
2	Conclusions et recommandations.....	46
3	Bibliographie.....	47
	ANNEXES.....	48
	Annexe 1 : partie A – seuil de valeurs pour un effet très court terme ou un danger immédiat	49
	Annexe 2 : partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail	50
	Annexe 3 – Consultation publique	56
	Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport	57

Expertise collective : synthèse 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 l'anhydride acétique (CAS n° 108-24-7)

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

Présentation de la question posée

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

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

Actuellement, la France dispose pour l'anhydride acétique d'une valeur limite d'exposition indicative sur 15 minutes de 20 mg.m⁻³ (soit 5 ppm). Elle a été fixée par la circulaire du 5 mars 1985⁴.

Contexte scientifique

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

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

⁴ circulaire du 5 mars 1985 complétant et modifiant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

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

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

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

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

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

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

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

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

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

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

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxique »⁵ signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2014a).

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

Organisation de l'expertise

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

- le groupe de travail « effets sanitaires » pour la réalisation des travaux d'expertise relatifs aux effets sanitaires ;
- le groupe de travail « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans l'air des lieux du travail.

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

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

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

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

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

⁵ Depuis la publication du rapport Anses 2014, la mention « ototoxique » a été remplacée par la mention « bruit » dans la mesure où c'est la dénomination mention « bruit » qui a été retenue au niveau du comité scientifique européen et qui a été reprise dans la réglementation française pour le styrène

Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse a été élaboré par le GT « effets sanitaires » et soumis au CES VLEP (mandat 2010-2013) qui l'a commenté.

Les informations du rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires de l'anhydride acétique proviennent de bases de données Medline et Toxline interrogées jusqu'à la date de janvier 2012, ainsi que des documents de synthèse rédigés par l'ACGIH (dernière révision en 2001).

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

Un rapport de synthèse a été élaboré par le GT « métrologie » et soumis au CES VLEP (mandat 2010-2013) qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse présente les différents protocoles de mesure de l'anhydride acétique dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie. La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie.

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

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

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

Le Comité d'Experts Spécialisé « VLEP » (mandat 2014-2017) a adopté :

- l'évaluation des effets sur la santé lors de la séance du 12 octobre 2015
- l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 12 octobre 2015

Le CES « VLEP » (mandat 2014-2017) a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets du présent rapport lors de sa séance du 12/10/2015.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/06/2017 au 30/08/2017. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation.

Le CES VSR (mandat 2017-2020) a adopté cette version finalisée le 17 octobre 2017.

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

Utilisations professionnelles

L'anhydride acétique est principalement utilisé comme :

- agent d'acétylation pour la fabrication d'esters acétiques (en particulier les acétates de cellulose), de produits pharmaceutiques (aspirine, etc....) et de produits agrochimiques ;
- agent de déshydratation

(Source : fiche toxicologique n°219, INRS-2004)

Toxicocinétique

L'anhydride acétique inhalé est absorbé par les voies respiratoires supérieures et inférieures. Il s'hydrolyse en ion acétate. En solution aqueuse, l'anhydride acétique s'hydrolyse rapidement, sa demi-vie à 25°C est de 4,40 min (ECHA 2011).

Toxicité générale

Toxicité chez l'Homme

L'exposition à l'anhydride acétique sous sa forme liquide ou vapeur provoque des irritations sévères de la peau, des yeux et des muqueuses (ACGIH 2001).

L'étude de Sinclair *et al.* (1994), décrit les conséquences d'un contact accidentel avec l'anhydride acétique suite à une explosion d'un container. Le travailleur développa un œdème pulmonaire dans les 24h suivant l'accident et mourut au 69^e jour. Les auteurs suggèrent une dégradation et une nécrose des tissus pulmonaires suite à une réaction exothermique entre l'anhydride acétique et l'eau des tissus.

Aucune étude des effets de l'exposition chronique aux vapeurs d'anhydride acétique chez l'Homme n'est disponible.

Toxicité chez l'animal

Les études sur la toxicité de l'anhydride acétique par inhalation chez l'animal sont peu nombreuses.

Les deux études décrites ci-dessous et rapportées plus loin dans le rapport n'ont pas été décrites dans la littérature scientifique soumise à comité de relecture mais ont été décrites dans le dossier d'enregistrement REACH de l'anhydride acétique, disponible sur le site de l'ECHA et font l'objet d'un rapport (screening information dataset - SIDS) de l'OCDE dans le cadre du programme UNEP (United Nations Environment Program)⁶ (OECD 1997, ECHA 2011).

Une étude de toxicité aiguë chez le rat par inhalation préliminaire à une étude de toxicité sur la reproduction a été effectuée par un groupement d'industriels producteurs d'anhydride acétique en 1994. Des rats Charles River mâles et des femelles accouplées ont été exposés, 6 heures par jour, 5 jours par semaine durant 2 semaines pour les rats mâles et du 6^{ème} au 15^{ème} jour après accouplement pour les rats femelles. Dans chaque groupe, 5 animaux ont été exposés à des concentrations élevées d'anhydride acétique de 0 – 104 – 418 – 1670 mg.m⁻³ soit respectivement 0 – 24 – 104 – 407 ppm. L'exposition à 407 ppm n'a été réalisée qu'une seule fois car elle a

⁶ Pour les substances dont le volume de production ou d'importation est supérieur à 1 000 tonnes dans un des pays membres (high production volume - HPV).

entraîné la mort de 2 animaux et un mauvais état général chez les animaux survivants. L'autopsie a révélé une sévère dégénérescence de l'ensemble des tissus des voies respiratoires. Les animaux traités à 104 ppm ont montré des irritations moins sévères des voies respiratoires ainsi qu'une perte de poids significative. Enfin, les animaux exposés à 24 ppm ont aussi présenté des signes d'irritation des voies respiratoires, un niveau plus faible d'irritation et des signes d'inconfort (yeux à demi-fermés) ont aussi été observés chez ces animaux durant les expositions (OECD 1997, ECHA 2011).

Une étude de toxicité sub-chronique par inhalation sur 90 jours chez le rat, a été réalisée par le même groupement d'industriels (OECD 1997, ECHA 2011). Un groupe contrôle a été intégré dans l'étude (15 rats mâles et 15 femelles) et 3 doses d'exposition ont été testées, 1, 5 et 20 ppm ou 4,2 ; 21 et 83,5 mg.m⁻³ (concentrations cibles) (15 rats par doses et par sexe). Les animaux exposés aux plus hautes concentrations d'anhydride acétique (20 ppm) ont tous présenté des signes cliniques et histopathologiques d'irritation sévères des voies respiratoires (lésions inflammatoires locales avec hyperplasie et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire sous-jacent) au niveau du nez, du larynx, de la trachée et des poumons ainsi qu'au niveau des yeux. À 5 ppm, quelques signes mineurs d'irritation du nez, du larynx et des yeux sont observés chez quelques animaux exposés. De faibles modifications hématologiques sont observées à 5 ppm mais sont décrites comme sans signification toxicologique. Aucun signe clinique, biochimique ou hématologique n'est observé chez les animaux exposés à 1 ppm. L'étude montre aussi une réversibilité des signes d'irritation chez les animaux exposés 13 semaines après exposition. L'étude aboutit à la proposition d'un NOAEL de 1 ppm.

Génotoxicité

Les tests de génotoxicité sur bactéries se sont révélés négatifs pour l'anhydride acétique.

Cancérogénicité

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

Toxicité pour la reproduction

Une étude de toxicité sur la reproduction par inhalation d'anhydride acétique chez le rat fait suite à l'étude de toxicité maternelle décrite dans la partie toxicité aiguë (OECD 1997, ECHA 2011). Des rats femelles Charles River ont été exposés à des vapeurs d'anhydride acétique, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, du 6^e au 15^e jour après accouplement. Dans cette étude les rats femelles n'ont été exposées qu'à des concentrations de 0 – 104 – 418 mg.m⁻³ soit respectivement 0 – 24 – 104 ppm. L'exposition des rats femelles à 104 ppm d'anhydride acétique a été interrompue après 7 expositions du fait d'une toxicité générale avérée (perte de poids, faible alimentation, respiration haletante et bruyante) et entraînant une résorption des portées chez 2 animaux. Chez le groupe exposé à 24 ppm, les animaux montrent aussi des signes de toxicité maternelle mais d'ordre plus faible et aucune toxicité fœtale n'a été observée.

Construction des VLEP

Valeur limite court terme sur 15 minutes

L'effet critique retenu est l'irritation sévère des yeux et des voies respiratoires suite à l'exposition aux vapeurs d'anhydride acétique.

Les données disponibles ne permettent pas de construire une valeur limite court terme pour l'anhydride acétique.

En cas de données manquantes ou inadéquates, le profil de substances de structure similaire peut être considéré pour la construction des valeurs limites, comme il est indiqué dans le document méthodologique sur *l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes ou corrosives* (Anses 2014b).

Une analogie est réalisée avec l'acide acétique produit lors de l'hydrolyse de l'anhydride acétique. L'humidification et le réchauffement de l'air inspiré assuré par les muqueuses des voies aériennes supérieures abondamment vascularisées fournissent un milieu approprié pour l'hydrolyse rapide de l'anhydride acétique. Il en est de même pour les muqueuses oculaires. Ainsi, l'exposition des tissus cutanés en présence d'humidité, et des tissus oculaires et des voies respiratoires à l'anhydride acétique dans une atmosphère humide peut être rapprochée d'une exposition de ces tissus à des vapeurs d'acide acétique.

L'expertise collective de l'ANSES sur l'acide acétique réalisée en 2014 a abouti à la proposition d'une valeur limite court terme pour cette substance de 22,5 mg.m⁻³ arrondi à 20 mg.m⁻³. Le calcul de la valeur limite pour l'anhydride acétique est basé sur le bilan molaire de sa réaction d'hydrolyse en présence d'eau donnant naissance à deux molécules d'acide acétique :

$$VLCT-15min_{\text{anhydride acétique}} = \frac{VLCT_{\text{acide acétique}} \times M_{\text{anhydride acétique}}}{2 \times M_{\text{acide acétique}}}$$

Avec les masses molaires de l'anhydride acétique et de l'acide acétique égales à 102,09 g.mol⁻¹ et 60,05 g.mol⁻¹ respectivement.

On obtient alors : (22,5 x 102,09) / (2 x 60,05) = 19,1 mg.m⁻³ arrondi à 20 mg.m⁻³

Ainsi, une VLCT-15min de 20 mg.m⁻³ est recommandée pour l'anhydride acétique soit 4 ppm (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa).

Valeur limite d'exposition professionnelle sur 8h

Aucun effet long terme de l'anhydride acétique n'a été identifié dans la revue de littérature effectuée.

Aucune VLEP-8h n'est donc proposée pour l'anhydride acétique.

Mention « peau »

La substance n'induisant pas d'effet systémique et ne disposant pas de donnée quantitative permettant de calculer une absorption cutanée, la mention « peau » n'est pas attribuée pour l'anhydride acétique.

Mention « bruit »

En l'absence de données scientifiques sur l'effet ototoxique de l'anhydride acétique, la mention « bruit » n'a pas été attribuée pour cette substance.

Conclusion

VLEP-8h : non recommandée

VLCT-15min : 20 mg.m⁻³

Mention « peau » : non attribuée

Mention « bruit » : non attribuée

Résultat de l'expertise collective concernant les méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail

Trois méthodes de mesure de l'anhydride acétique dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées (cf. tableau1).

Tableau 1 : Evaluation des méthodes de mesurage de l'anhydride acétique dans l'air des lieux de travail

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie	
			pour le suivi des expositions court terme	pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min ⁷
1	Prélèvement par barbotage au travers d'une solution alcaline d'hydroxylamine – ajout d'une solution de chlorure ferrique – analyse par spectrophotométrie visible du complexe anhydride acétique / hydroxylamine chlorure ferrique	NIOSH 3506 : 1994		3
2	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 82 : 1990		1B
3	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 102 : 1993		1B

⁷ 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.

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

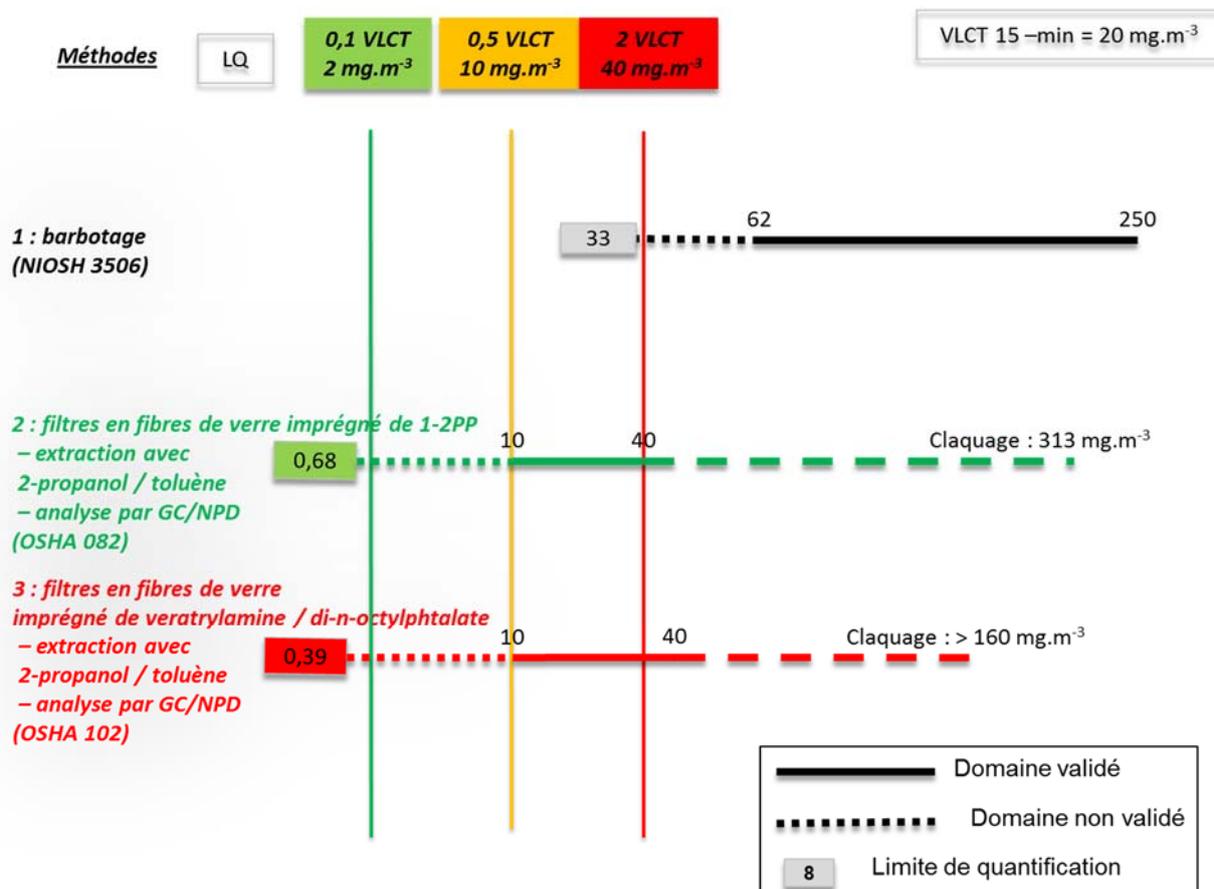


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes sur le domaine 0,1 à 2 VLCT-15min recommandé pour l'anhydride acétique

La méthode n°1, décrite par le protocole NIOSH 3506, a été classée en catégorie 3 car elle n'est pas adaptée pour l'évaluation de la concentration atmosphérique de l'anhydride acétique aux fins de comparaison avec la VLCT-15min de 20 mg.m⁻³ recommandée par le CES VLEP, compte tenu de sa limite de quantification trop élevée et du manque de données de validation, notamment sur le claquage.

La méthode n°2, décrite par le protocole OSHA 082, est validée entre 1 et 2 VLCT-15min avec une limite de quantification inférieure à 0,1 VLCT-15 min. Le protocole OSHA 082 mentionne les interférences possibles mais n'étudie pas leur influence sur la capacité de piégeage. La méthode est classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme. Pour le contrôle technique de la VLCT-15min dans un cadre réglementaire, cette méthode permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min, elle est classée en catégorie 1B.

La méthode n°3, décrite par le protocole OSHA 102, est validée entre 1 et 2 VLCT-15min avec une limite de quantification inférieure à 0,1 VLCT-15 min. L'efficacité d'extraction a été également étudiée sur l'intervalle 0,1 – 2 VLCT-15min. Le protocole OSHA 102 mentionne les interférences

possibles mais n'étudie pas leur influence sur la capacité de piégeage. La méthode est classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme. Pour le contrôle technique de la VLCT-15min dans un cadre réglementaire, cette méthode permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min, elle est classée en catégorie 1B.

Il est à noter que le taux de récupération dans la méthode décrite par le protocole OSHA 102 est supérieur à celui de la méthode décrite par le protocole OSHA 082.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES :

- recommande une VLCT-15 min de 20 mg.m⁻³ pour l'anhydride acétique
- ne recommande pas de fixer une VLEP-8h pour l'anhydride acétique
- ne recommande pas de mention « peau »
- ne recommande pas de mention « bruit »

En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure de l'anhydride acétique sur les lieux de travail, le CES recommande pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme les méthodes n°2 et 3. Ces deux méthodes, classées en catégorie 1B, consistent à effectuer un prélèvement actif sur filtres en fibres de verre imprégnés de 1-(2-pyridyl) pipérazine (OSHA 082) ou veratrylamine (OSHA 102) puis à extraire avec un mélange 2-propanol/toluène et réaliser un dosage par chromatographie gazeuse avec un détecteur thermoïonique azote-phosphore GC/NPD.

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

CES : Comité d'Experts Spécialisés

LC₅₀ : Lethal Concentration 50 (concentration létale 50 en français)

LD₅₀ : Lethal Dose 50 (dose létale 50 en français)

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

ECB : European Chemicals Bureau

FA : facteur d'ajustement⁸

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

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

LOD : limite de détection (limit of detection en anglais)

LOQ : limite de quantification (limit of quantification en anglais)

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

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

OECD : Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE en français)

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

Pa : pascal (unité)

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

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

UE : Union Européenne

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

⁸ Le terme « facteurs d'ajustement » peut également être retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

Préambule

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

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

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

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

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

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

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

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

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

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

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

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

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

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482⁹ 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.

⁹ NF EN 482 : 2012 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

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



1 Informations générales

L'anhydride acétique est un liquide transparent, incolore et inflammable. Il libère facilement des vapeurs à l'odeur âcre caractéristique d'anhydride acétique. L'anhydride acétique est particulièrement utilisé comme agent d'acétylation pour la synthèse de composés organiques tels que l'acétate de cellulose et dans d'autres procédés industriels : plasturgique, pharmaceutique, cosmétique, fabrication d'explosifs, phytosanitaire, textile, alimentaire (fiche toxicologique n°219, INRS 2004).

1.1 Identification

Nom	Anhydride acétique
Numéro CAS	108-24-7
Numéro EINECS	203-564-8
Synonymes	Anhydride éthanóïque
Formule	(CH ₃ CO) ₂ O

1.2 Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire :	102,09
Point d'ébullition :	139,5°C à pression atmosphérique
Point de fusion :	-73°C
Pression de vapeur :	1,73 kPa à 40°C 5,2 kPa à 60°C
Densité de vapeur (air =1)	3,52
Densité à 20°C :	1,08112
Solubilité :	Soluble dans l'eau froide (120 g.L ⁻¹ à 5°C), miscible à l'éthanol, à l'acide acétique, à l'acétate d'éthyle, au trichlorométhane, à l'acétone.

Source : INRS 2004

A 20°C et sous 101 kPa, 1 ppm = 4,24 mg.m⁻³

1.3 Utilisations professionnelles

L'anhydride acétique est principalement utilisé comme :

- agent d'acétylation pour la fabrication d'esters acétiques (en particulier les acétates de cellulose), de produits pharmaceutiques (aspirine, etc....) et de produits agrochimiques ;
- agent de déshydratation.

(Source : fiche toxicologique n°219, INRS-2004)

2 Résumé de la synthèse du SCOEL

Aucun document SCOEL n'est disponible lors de la rédaction de ce rapport.

3 Cinétique et métabolisme

L'anhydride acétique inhalé est absorbé par les voies respiratoires supérieures et inférieures. Il s'hydrolyse dans le temps en ion acétate. En solution aqueuse, l'anhydride acétique s'hydrolyse rapidement, sa demi-vie à 25°C est de 4,40 min (ECB 2000).

4 Toxicité générale

4.1 Toxicité chez l'Homme

4.1.1 Toxicité aiguë

L'exposition à l'anhydride acétique sous sa forme liquide ou vapeur provoque des irritations sévères de la peau, des yeux et des muqueuses.

En contact prolongé avec la peau, l'anhydride acétique provoque des rougeurs puis un blanchiment de la peau. Les douleurs pouvant être retardées et les blessures longues à soigner. Des brûlures sévères avec formation de cloques ont été rapportées suite à des éclaboussures (ACGIH 2001).

Les éclaboussures dans les yeux provoquent des larmoiements et une photophobie pouvant s'aggraver par des œdèmes de la cornée et des conjonctives. L'infiltration peut entraîner une opacité cornéenne.

L'inhalation à de fortes concentrations, non renseignées, provoque une irritation des voies respiratoires supérieures. Une exposition prolongée peut entraîner une ulcération de la muqueuse nasale et dans certains cas des bronchospasmes (Hathaway *et al.* 1996).

L'étude de Sinclair *et al.* (1994), décrit les conséquences d'un contact accidentel d'un jeune homme de 22 ans avec une quantité importante d'anhydride acétique suite à l'explosion d'un container. Brûlé à 35% de sa surface corporelle, le jeune travailleur développa un œdème pulmonaire dans les 24h suivant l'accident qui s'aggrava en pneumothorax bilatéral avec des fistules broncho-pulmonaires. Le patient mourut au 69^{ème} jour après l'accident. D'après les résultats de l'autopsie, les auteurs suggèrent une dégradation et une nécrose des tissus pulmonaires suite à une réaction exothermique entre l'anhydride acétique et l'eau des tissus.

L'exposition aux vapeurs d'anhydride acétique à des concentrations supérieures à 5 ppm provoque une irritation instantanée des yeux et des voies respiratoires supérieures (ACGIH 2001, Fasset 1963).

4.1.2 Toxicité chronique

Aucune étude des effets de l'exposition chronique aux vapeurs d'anhydride acétique chez l'Homme n'est disponible. Selon l'ACGIH (2001), les effets des expositions cumulées ou répétées n'ont pas été identifiés.

4.2 Toxicité chez l'animal

4.2.1 Toxicité aiguë

Les études sur la toxicité de l'anhydride acétique par inhalation chez l'animal sont peu nombreuses.

Les valeurs de toxicité aiguë sont les suivantes :

- Voie orale chez le rat : $LD_{50} = 1780 \text{ mg.kg}^{-1}$
- Inhalation chez le rat : $LC_{50} = 1000 \text{ ppm (4175 mg.m}^{-3}\text{)}$
- $LC_0 = 1000 \text{ ppm}$ et $LC_{100} = 2000 \text{ ppm (8350 mg.m}^{-3}\text{)}$ (ECB 2000)
- Voie cutanée chez le lapin : $LD_{50} = 4000 \text{ mg.kg}^{-1}$ (Lewis 1996)

Les tests de corrosion/irritation montrent que l'application occlusive de 540 mg sur des lapins provoque des brûlures et des cloques après 24h. En application oculaire, des irritations modérées sont observées [dossier IUCLID (ECB 2000)]. De même, l'application cutanée occlusive de 0,1 ml produit un score d'irritation de 2 sur une échelle de 10, après 24h sur lapins albinos. L'application oculaire produit un score d'irritation de 9 sur une échelle de 10 après 24h sur lapins albinos [dossier IUCLID (ECB 2000)].

Une étude de toxicité aiguë chez le rat par inhalation préliminaire à une étude de toxicité sur la reproduction a été effectuée par un groupement d'industriels producteurs d'anhydride acétique en 1994 (dossier IUCLID (ECB 2000) ; rapport SIDS (OECD 1997). Des rats Charles River mâles et des femelles accouplées ont été exposés, 6 heures par jour, 5 jours par semaine durant 2 semaines pour les rats mâles et du 6^{ème} au 15^{ème} jour après accouplement pour les rats femelles. Dans chaque groupe, 5 animaux ont été exposés à des concentrations élevées d'anhydride acétique de 0 – 104 – 418 – 1670 mg.m⁻³ soit respectivement 0 – 24 – 104 – 407 ppm. L'exposition à 407 ppm n'a été réalisée qu'une seule fois car elle a entraîné la mort de 2 animaux et un mauvais état général chez les animaux survivants. L'autopsie a révélé une sévère dégénérescence de l'ensemble des tissus des voies respiratoires. Les animaux traités à 104 ppm ont montré des irritations moins sévères des voies respiratoires ainsi qu'une perte de poids significative. Enfin, les animaux exposés à 24 ppm ont aussi présenté des signes d'irritation des voies respiratoires, un niveau plus faible et des signes d'inconfort (yeux à demi-fermés) ont aussi été observés chez ces animaux durant les expositions. Cette étude ne pourra être retenue du fait de l'absence d'une concentration d'exposition n'ayant pas provoqué d'effets et de l'absence de données détaillées.

A noter que les études référencées dans le rapport ECB 2000 et OECD 1997 n'ont pas été décrites dans la littérature scientifique soumise à comité de relecture mais ont été décrites dans le dossier d'enregistrement IUCLID de l'anhydride acétique, disponible désormais sur le site de l'ECHA (ECHA 2011) et font l'objet d'un rapport (screening information dataset - SIDS) de l'OCDE dans le cadre du programme UNEP (United Nations Environment Program)¹⁰.

4.2.2 Toxicité subchronique et chronique

Une étude de toxicité sub-chronique par inhalation sur 90 jours chez le rat a été réalisée en 1996 par le même groupement d'industriels cité précédemment (dossier IUCLID (ECB 2000) ; rapport SIDS (OECD 1997), dossier d'enregistrement de l'ECHA 2011). Le dossier d'enregistrement de l'ECHA fournit les détails de l'étude, les résultats histopathologiques, un résumé des résultats et les conclusions du demandeur. Cette étude, conforme aux lignes directrices 413 de l'OCDE, a été réalisée sur 3 groupes de rats Charles River mâles et femelles (15 rats par sexe et par dose) exposés corps entier, 6 heures par jour, 5 jours par semaine durant 13 semaines à des concentrations d'anhydride acétique de 0 – 0,98 – 4,96 – 20 ppm (concentrations mesurées) ou 0 – 4,09 – 20,7 – 83,5 mg.m⁻³ (concentrations cibles¹¹). Les animaux exposés aux plus hautes concentrations d'anhydride acétique (20 ppm) ont tous présentés des signes cliniques et histopathologiques d'irritation sévères des voies respiratoires (lésions inflammatoires locales avec hyperplasie et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire sous-jacent) au niveau du nez, du larynx, de la trachée et des poumons ainsi qu'au niveau des yeux. Une diminution de la prise de poids et de la consommation est aussi observée chez les animaux exposés. Les signes hématologiques observés, tels que l'augmentation de l'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre total des érythrocytes, sont, selon l'analyse de l'étude, considérés

¹⁰ Pour les substances dont le volume de production ou d'importation est supérieur à 1 000 tonnes dans un des pays membres (high production volume - HPV).

¹¹ Les concentrations mesurées ne sont pas rapportées en mg.m⁻³, uniquement en ppm.

comme une réponse adaptative à la diminution des échanges gazeux due aux lésions pulmonaires. À 5 ppm, quelques signes mineurs d'irritation du nez, du larynx et des yeux sont observés chez quelques animaux exposés. De faibles modifications hématologiques sont observées à 5 ppm mais sont décrites comme étant sans signification toxicologique. Aucun signe clinique, biochimique ou hématologique n'est observé chez les animaux exposés à 1 ppm. L'étude montre aussi une réversibilité des signes d'irritation chez les animaux exposés 13 semaines après exposition. L'étude aboutit à la proposition d'un NOAEL de 1 ppm.

Une étude par inhalation en continu d'anhydride acétique pendant 95 jours a été effectuée sur des rats. Dans cette étude, faiblement détaillée, des concentrations d'anhydride acétique de 0 – 0,03 – 0,1 – 2,5 mg.m⁻³ soit respectivement 0 – 0,007 – 0,024 – 0,60 ppm ont été utilisées. Sans aucune justification sur l'objectif des effets recherchés, les auteurs décrivent une augmentation de l'activité de la cholinestérase (enzyme assurant l'hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acétate) avec une modification de la fraction protéique sérique des animaux exposés à 0,1 mg.m⁻³. Les animaux exposés à partir de 2,5 mg.m⁻³ montrent une diminution du taux d'hémoglobine ainsi que du nombre d'érythrocytes et de leucocytes avec une diminution du contenu en vitamine C du foie, des reins et des glandes surrénales (Takhirov *et al.* 1969). Un NOAEL de 0,03 mg.m⁻³ (0,007 ppm) est retenue dans cette étude, mais en l'absence de données et d'un effet critique sur la santé plus détaillé, cette étude ne peut être retenue pour le calcul d'une valeur limite d'exposition.

Sensibilisation :

Dans une étude, réalisée par Jacobs, 1940, des cobayes ont été utilisés pour réaliser des tests de sensibilisation à l'anhydride acétique et à d'autres anhydrides. L'auteur décrit un effet sensibilisant de l'anhydride acétique suite à l'exposition répétée par contact cutané, révélé par la production d'érythèmes diffus. Cependant, cette publication ne donnant pas d'information quant au protocole mis en place, ou à la taille de l'échantillon et aux résultats, elle ne peut être retenue pour caractériser un effet sensibilisant.

4.2.3 Génotoxicité

Les tests de génotoxicité sur bactéries se sont révélés négatifs pour l'anhydride acétique. Dans l'étude de McMahan 1979, portant sur 855 substances testées et utilisant un test d'Ames modifié, aucune des souches de *S. typhimurium* G46, TA-100, C3076, TA-1537, D3052, TA-1538, TA-98 ni de *E. coli* WP2 et WP2 uvrA n'ont donné de résultats positifs pour des concentrations comprises entre 1 et 10.000 µg/boîte (soit 0,1 à 1000 µg/mL) avec ou sans activation métabolique.

De même, l'étude de Mortelmans *et al.* 1986, portant sur 300 substances testées ne montre aucun résultat positif pour aucune des souches testées de *S. typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100 pour des concentrations d'anhydride acétique comprises entre 3,3 et 1000 µg/boîte avec ou sans activation métabolique.

4.2.4 Cancérogénicité

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

4.2.5 Toxicité sur la reproduction et le développement

Une étude de toxicité sur la reproduction par inhalation d'anhydride acétique chez le rat fait suite à l'étude de toxicité maternelle décrite dans la partie toxicité aiguë (dossier IUCLID (ECB, 2000) ; rapport SIDS (OECD 1997), ECHA 2011). Des rats femelles Charles River accouplées ont été exposées à des vapeurs d'anhydride acétique, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, du 6^{ème} au

15^{ème} jour après accouplement. Dans cette étude les rats femelles n'ont été exposées qu'à des concentrations de 0 – 104 – 418 mg.m⁻³ soit respectivement 0 – 24 – 104 ppm. L'exposition des rats femelles à 104 ppm d'anhydride acétique a été interrompue après 7 expositions du fait d'une toxicité générale avérée (perte de poids, faible alimentation, respiration haletante et bruyante) et entraînant une résorption des portées chez 2 animaux. Chez le groupe exposé à 24 ppm, les animaux montrent aussi des signes de toxicité maternelle mais d'ordre plus faible et aucun effet de toxicité foetale n'a été observé.

5 Construction des VLEP et recommandations

5.1 Construction de la VLCT

L'effet critique retenu est l'irritation instantanée des yeux et des voies respiratoires supérieures à la suite de l'exposition aux vapeurs d'anhydride acétique.

L'ensemble des données disponibles sur la toxicité aiguë n'est pas suffisant pour construire une valeur limite court terme. En cas de données manquantes ou inadéquates, le profil de substances de structure similaire peut être considéré pour la construction des valeurs limites, comme il est indiqué dans le document méthodologique sur *l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes ou corrosives* (Anses 2014b).

L'anhydride acétique est une substance organique de la famille des anhydrides d'acides issue de la réaction de déshydratation entre deux acides organiques. L'anhydride acétique est issu de la déshydratation de deux d'acides carboxyliques identiques à savoir l'acide acétique. Les anhydrides d'acides présentent généralement une structure moléculaire de type R-CO-O-CO-R dont la réactivité, aboutissant à une hydrolyse, est en relation avec l'effet critique retenu sur les structures biologiques, à savoir l'irritation des tissus cibles. En effet, les anhydrides d'acides s'hydrolysent rapidement en présence d'eau pour former la paire d'acides carboxyliques originelle. En solution aqueuse, la demi-vie de l'anhydride acétique à 25°C est de 4,40 min (ECB 2000). Ainsi, les produits issus de l'hydrolyse de l'anhydride acétique possèdent un caractère acide propre à provoquer des lésions locales. L'hydrolyse de l'anhydride d'acide en acide acétique est aussi exothermique.

Un rapprochement avec des substances présentant une structure moléculaire proche, tel que l'anhydride propionique ou l'anhydride butyrique, et dont l'exposition aiguë provoque aussi une irritation des muqueuses, ne peut être effectué. En effet, les données disponibles sur ces substances ne permettent pas de déterminer une relation dose réponse sur cet effet retenu. Le rapprochement de l'anhydride acétique avec l'acide acétique issu de son hydrolyse a donc été sélectionné comme étant la meilleure approche possible pour construire une valeur limite court terme. L'humidification et le réchauffement de l'air inspiré assuré par les muqueuses des voies aériennes supérieures abondamment vascularisées fournissent un milieu approprié pour l'hydrolyse rapide de l'anhydride acétique. Il en est de même pour les muqueuses oculaires. Ainsi, l'exposition des tissus cutanés en présence d'humidité, et des tissus oculaires et des voies respiratoires à l'anhydride acétique dans une atmosphère humide peut être rapprochée à une exposition de ces tissus à des vapeurs d'acide acétique.

L'expertise collective de l'Anses sur l'acide acétique réalisée en 2014 a abouti à la proposition d'une valeur limite court terme pour cette substance de 22,5 mg.m⁻³ arrondi à 20 mg.m⁻³.

En se basant sur la réaction de déshydratation de l'anhydride acétique suivante :



On obtient le bilan molaire suivant :

$$n_{\text{anhydride acétique}} = \frac{n_{\text{acide acétique}}}{2}$$

$$\frac{m_{\text{anhydride acétique}}}{M_{\text{anhydride acétique}}} = \frac{m_{\text{acide acétique}}}{2 \times M_{\text{acide acétique}}}$$

Soit :

$$VLCT-15min_{\text{anhydride acétique}} = \frac{VLCT_{\text{acide acétique}} \times M_{\text{anhydride acétique}}}{2 \times M_{\text{acide acétique}}}$$

Avec les masses molaires de l'anhydride acétique et de l'acide acétique égales à 102,09 g.mol⁻¹ et 60,05 g.mol⁻¹ respectivement.

On obtient alors : (22,5 x 102,09) / (2 x 60,05) = 19,1 arrondi à 20 mg.m⁻³

Une VLCT-15min de 20 mg.m⁻³ est recommandée pour l'anhydride acétique soit 4 ppm (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa).

5.2 Construction de la VLEP

Aucun effet long terme de l'anhydride acétique n'a été identifié dans la revue de littérature effectuée pour l'anhydride acétique. Il en est de même pour l'acide acétique.

Le CES n'estime pas nécessaire de fixer une VLEP-8h.

Aucune VLEP-8h n'est donc proposée pour l'anhydride acétique.

5.3 Mention « peau »

La substance n'induisant pas d'effet systémique et ne disposant pas de donnée quantitative permettant de calculer une absorption cutanée, la mention peau ne peut pas être attribuée pour l'anhydride acétique.

5.4 Mention « bruit »

En l'absence de données scientifiques sur l'effet ototoxique de l'anhydride acétique, la mention « bruit » n'a pas été attribuée pour cette substance.

6 Conclusions

VLCT-15min : 20 mg.m⁻³

VLEP-8h : non recommandée

Mention « peau » : non attribuée

Mention « bruit » : non attribuée

7 Bibliographie

- Anses. (2010). Recommandation en vue de limiter l'importance et du nombre de pics d'exposition dans une journée (partie 2). (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France), Fr. 36 p.
- Anses. (2014a). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 122 p.
- Anses. (2014b). Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant et corrosif. (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 50 p.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2011) Acetic Anhydride: TLV Chemical Substances 7th Edition Documentation; 4 pages.
- European Chemical Agency. ECHA Chem Database, registered substances. Acetic anhydride. Disponible sur le site internet <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>. Consulté le 23/06/2011
- European Chemicals Bureau (ECB) (2000). International Uniform Chemical Information Database – Acetic anhydride, Février 2000.
- Fassett DW: Organic Acids and related compounds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed, Vol 2, Toxicology, pp 1817–1818, New York, Interscience, 1963.
- Jacobs JL (1940). Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine. 43: 641,
- Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP (1996). Chemical Hazards of the Workplace, 4th ed., p. 16. Van Nostrand Reinhold, New York.
- INRS. (2004). Anhydride acétique – FT 2019. Fiches Toxicologiques. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). Disponible sur le site internet <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20219>. Consulté le 27/05/2013.
- Lewis RJ. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 15
- McMahon RE, Cline JC, Thompson CZ (1979). Assay of 855 Test Chemicals in Ten Tester strains Using a Modification of the Ames Test for Bacterial Mutagens, Cancer Research 39:682.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger B (1986). Salmonella Mutagenicity Tests: II. Results From the Testing of 270 Chemicals, Environmental Mutagenesis. 8(sup 7) 1-119.
- OECD : Screening Information Data Sheets on acetic anhydride (Juin 1997). Disponible sur le site internet <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/108247.pdf>. Consulté le 23/06/2011.
- Sinclair JS, McManus DT, O'Hara MD, Millar R (1994). Fatal inhalation injury following an industrial accident involving acetic anhydride. Burns 20(5):469–470.
- Takhirov MT (1969). Experimental data on the hygienic standardization of the level of acetic acid and acetic anhydride in the air. Gig Sanit.;34(4):103-6. Article en russe.

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

1 Présentation et discussion des méthodes de mesure de l'anhydride acétique dans l'air des lieux de travail

1.1 Recensement et classement des méthodes de mesure

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

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

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

Trois méthodes de mesure ont été recensées.

Deux d'entre elles diffèrent par le support de prélèvement mais mettent en œuvre la même technique analytique (GC/NPD).

Le tableau suivant présente les méthodes recensées ainsi que les protocoles les décrivant.

Tableau 2 : Evaluation des méthodes de mesurage de l'anhydride acétique dans l'air des lieux de travail

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique de la VLCT
1	Prélèvement par barbotage au travers d'une solution alcaline d'hydroxylamine – ajout d'une solution de chlorure ferrique – analyse par spectrophotométrie visible du complexe anhydride acétique / hydroxylamine chlorure ferrique	NIOSH 3506 : 1994	3
2	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 82 : 1990	1B

3	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 102 : 1993	1B
---	--	-----------------	----

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

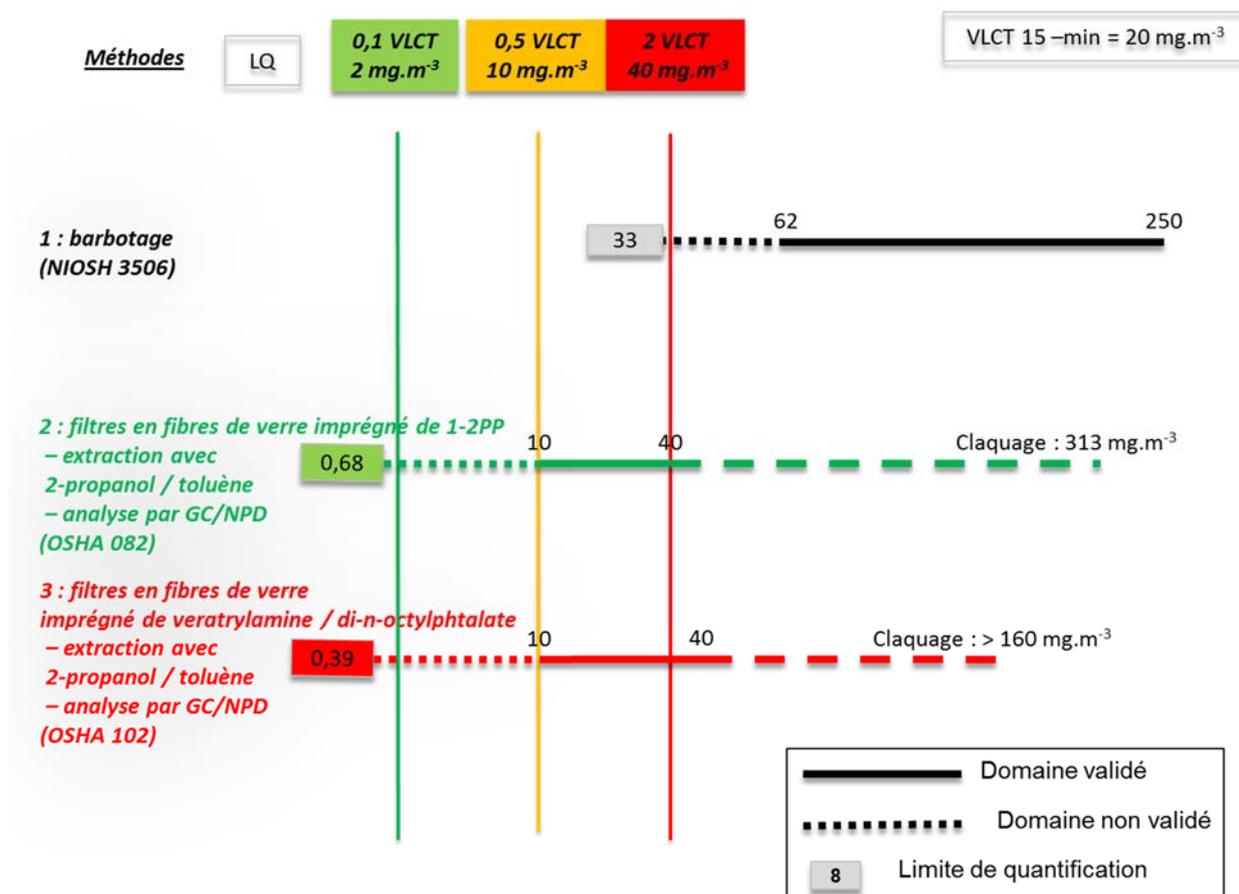


Figure 2 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min de l’anhydride acétique recommandée par le CES VLEP

1.2 Discussion des méthodes de mesure

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

Méthode 2 : Prélèvement par pompage au travers de filtres en fibres de verre imprégnés de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD.

La méthode 2 consiste à effectuer un prélèvement de l'air à analyser au travers de deux filtres en fibres de verre imprégnés de 1-(2-pyridyl)pipérazine, puis à effectuer une extraction avec un mélange de 2-propanol/toluène et effectuer un dosage par GC/NPD. Elle est décrite au travers du protocole OSHA 082 : 1990.

L'ensemble des critères d'évaluation sont renseignés et les principales exigences de l'EN 482 sont satisfaites.

Domaine de validation : 10 à 40 mg.m⁻³ pour 0,75 L d'air prélevé

Incertitudes :

- Fidélité = ± 14,7 % (déterminée lors de l'étude sur les conditions de conservation, intervalle de confiance à 95%, inclut une erreur sur la pompe de 5%).

Limite de détection : LD suffisante pour la quantification

Limite de quantification : 0,51 µg par échantillon, soit 0,68 mg.m⁻³ pour 0,75L d'air prélevé

Efficacité de la désorption : 97,7 % à 20 mg.m⁻³ (déterminé par dopage)

Taux de récupération : > 83% après stockage 15 jours à température ambiante

Capacité de piégeage et/ou volume de claquage : volume de claquage = 9L (déterminé en atmosphère contrôlée : Concentration = 34 mg.m⁻³, HR = 80%, débit = 0,05 L.min⁻¹).

Soit une capacité du support de 0,31 mg. D'où : pour 0,75L, une concentration max de 413 mg.m⁻³. L'influence des conditions environnementales n'est pas précisée.

Linéarité de réponse du détecteur : Réponse linéaire sur l'intervalle 10 à 40 mg.m⁻³

Sélectivité de la méthode : La méthode est spécifique de l'anhydride acétique au travers de la séparation chromatographique mais les chlorures d'acides peuvent interférer. Les composés susceptibles de réagir avec la 1-2PP peuvent interférer en consommant une partie de l'agent de dérivation (isocyanates, chlorure d'acides, anhydrides...). Le chlorure d'acétyle et le cétène peuvent causer des interférences positives.

Étude de la conservation : Échantillons stables 15 jours à température ambiante (taux de récupération >83%). A noter que le taux de récupération diminue après 10 jours de stockage (entre 1 et 11 jours de stockage à température ambiante le taux de récupération moyen est de 98%)

Capacité de la méthode pour le suivi de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP :

La méthode est validée entre 1 et 2 VLCT-15min avec une limite de quantification inférieure à 0,1 VLCT-15 min. Le protocole OSHA 082 mentionne les interférences possibles mais n'étudie pas leur influence sur la capacité de piégeage. La méthode est classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme.

Pour le contrôle technique de la VLCT dans un cadre réglementaire, cette méthode permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min, elle est classée en catégorie 1B.

Méthode 3 : Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD

La méthode 3 consiste à effectuer un prélèvement de l'air à analyser au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de vératrylamine et di-n-octyle phtalate, puis à effectuer une extraction avec un mélange de 2-propanol/toluène et effectuer un dosage par GC/NPD. Elle est décrite au travers du protocole OSHA 102 : 1993.

Cette méthode diffère de la méthode décrite par l'OSHA 082 par la nature du solvant d'imprégnation des filtres de prélèvement. Elle permet ainsi de prélever et analyser également les anhydrides maléique, phtalique et trimellitique, ce que ne permet pas la méthode décrite par le protocole OSHA 082 (les dérivés de ces anhydrides avec la 1-2PP ne sont pas stables).

L'ensemble des critères d'évaluation sont renseignés et les principales exigences de l'EN 482 sont satisfaites.

Domaine de validation : 10 à 40 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé

Incertitudes : Fidélité = ± 12,5 % (déterminée lors de l'étude sur les conditions de conservation, intervalle de confiance à 95%, inclut une erreur sur la pompe de 5%).

Limite de détection : 0,88 µg par échantillon, soit 0,12 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé

Limite de quantification : 2,94 µg par échantillon, soit 0,39 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé

Efficacité de l'extraction :

- 99,7% (écart-type = 2,6 %) sur 10 – 40 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé
- 101,6% (écart-type = 6,4 %) sur 2 – 40 mg.m⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé (déterminées par dopage)

Taux de récupération : >96,1% après 15 jours de stockage à température ambiante (prélèvements effectués en atmosphère contrôlée).

Capacité de piégeage et/ou volume de claquage : Volume de claquage > 30 L (prélèvement à 0,05 L.min⁻¹ dans une atmosphère à 40 mg.m⁻³), soit une capacité supérieure à 1,2 mg.

D'où : pour 7,5 L une concentration max de 160 mg.m⁻³. L'influence des conditions environnementales n'est pas précisée.

Linéarité de réponse du détecteur : Réponse linéaire sur l'intervalle 10 à 40 mg.m⁻³

Sélectivité de la méthode : Le chlorure d'acétyle et le cétène réagissent avec la vératrylamine pour former le dérivé anhydride acétique-veratrylamine causant une interférence positive. D'autres composés réagissant avec la veratrylamine (isocyanates, halogénures d'acyle, autres anhydrides) consomment une part de l'agent de dérivation.

Étude de la conservation : Echantillons stables 15 jours à température ambiante (taux de récupération > 96,1%, étude menée par dopage des échantillons).

Capacité de la méthode pour le suivi de la VLCT-15 min :

La méthode est validée entre 1 et 2 VLCT-15min avec une limite de quantification inférieure à 0,1 VLCT-15 min. L'efficacité d'extraction a été également étudiée sur l'intervalle 0,1 – 2VLCT-15min. Le protocole OSHA 102 mentionne les interférences possibles mais n'étudie pas leur influence sur la capacité de piégeage. La méthode est classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme.

Pour le contrôle technique de la VLCT dans un cadre réglementaire, cette méthode permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min, elle est classée en catégorie 1B.

1.2.2 Évaluation détaillée de la méthode classée en catégorie 2

Aucune méthode n'est classée en catégorie 2

1.2.3 Explication de la classification des méthodes en catégorie 3

La méthode 1, décrite par le protocole NIOSH 3506, consiste à effectuer un barbotage de l'air à analyser dans une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine et hydroxyde de sodium (50/50 v/v), puis à effectuer un dosage photométrique dans le visible du complexe formé.

La limite quantification trop élevée (0,5 mg par échantillon, soit $33 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour 15 L d'air prélevé) et le manque de données de validation (notamment sur le claquage) rendent cette méthode inapplicable pour le suivi de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP.

Par ailleurs, les conditions de prélèvement (barbotage, utilisation de la solution d'hydroxylamine dans les deux heures) constituent des freins à une mise en œuvre pratique de la méthode sur le terrain.

2 Conclusions et recommandations

Les méthodes décrites dans les protocoles OSHA 082 et OSHA 102, consistant à effectuer un prélèvement actif sur filtres en fibres de verre imprégnés puis à extraire avec un mélange 2-propanol/toluène et réaliser un dosage par GC/NPD répondent aux préconisations et exigences de la norme NF-EN 482.

Elles permettent d'évaluer la concentration atmosphérique de l'anhydride acétique aux fins de comparaison avec la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP. Ces méthodes sont classées en catégorie 1B.

Il est à noter que le taux de récupération dans la méthode décrite par le protocole OSHA 102 est supérieur à celui de la méthode décrite par le protocole OSHA 082.

Une troisième méthode a été recensée. Décrite par le protocole NIOSH 3506, elle n'est pas adaptée pour l'évaluation de la concentration de l'anhydride acétique dans une atmosphère aux fins de comparaison avec la VLCT-15min recommandée par la CES VLEP, compte tenu de sa limite de quantification trop élevée et du manque de données de validation.

Le groupe recommande donc les méthodes suivantes :

Tableau 3 : Méthodes recommandées par le groupe

Méthode	Protocole	Catégorie	
		pour le suivi des expositions court terme	pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min
Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 82 : 1990	1B	
Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD	OSHA 102 : 1993		

3 Bibliographie

Date du recensement des méthodes de mesure : janvier 2012

AFNOR NF EN 482 : 2012 - Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques

NIOSH – Manual of Analytical Methods, 4 ed., Cincinnati, Ohio, NIOSH, 1994, method 3506 Acetic Anhydride. (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/3506.pdf>, accédé le 08/10/2012)

OSHA - Sampling and analytical methods. Salt Lake City, method 082 (Acetic anhydride), avril 1990. (<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org082/org082.html>, accédé le 08/10/2012)

OSHA - Sampling and analytical methods. Salt Lake City, method 102 (Acetic anhydride), octobre 1993. (<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org102/org102.html>, accédé le 08/10/2012)

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 17/10/2017.

Signature :

Maisons-Alfort, le / /2017,

Au nom des experts du CES « Valeurs sanitaires de référence »,

Dr Fabrice MICHIELS

Président du CES

ANNEXES

Annexe 1 : partie A – seuil de valeurs pour un effet très court terme ou un danger immédiat

Les valeurs de l'AIHA

L'AIHA (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs ERPG (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'AIHA définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux :

- ERPG-1 : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ERPG-2 : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ERPG-3 : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour l'anhydride acétique, les valeurs des ERPG (2010) pour une exposition de plus d'une heure sont :

- ERPG-1 : 0,5 ppm
- ERPG-2 : 15 ppm
- ERPG-3 : 100 ppm

Les Valeurs IDLH du NIOSH

IDLH signifie "Immediately Dangerous to Life or Health". Il s'agit de valeurs protégeant d'un danger immédiat pour la vie ou la santé pour une exposition de 30 minutes. En matière de choix d'un appareil respiratoire, le NIOSH définit la IDLH comme étant la concentration d'une substance dans l'air à laquelle l'exposition risque d'entraîner la mort, de produire immédiatement ou à longue échéance des effets nocifs permanents sur la santé, ou d'empêcher la personne exposée de se soustraire à l'exposition. Cette norme vise à permettre à une personne exposée de quitter les lieux contaminés si son appareil respiratoire fait défaut. Il faut en pareil cas s'efforcer par tous les moyens d'évacuer les lieux.

Pour l'anhydride acétique, cette valeur est de 200 ppm (125 mg.m⁻³) (mai 1994).

Bibliographie

- AIHA. American Industrial Hygienist Association. ERPG value for Anhydride Acetic. 2010. Disponible sur : <http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/ERPG/Pages/default.aspx>
- NIOSH National Institute for Occupational Safety and Health Documentation for Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH). Disponible sur : <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>. Consulté en juin 2010.

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

Annexe B.1 : Méthode 1 : Prélèvement par barbotage au travers d'une solution alcaline d'hydroxylamine – ajout d'une solution de chlorure ferrique – analyse par spectrophotométrie visible du complexe anhydride acétique / hydroxylamine chlorure ferrique

METHODE n°1		Prélèvement par barbotage au travers d'une solution alcaline d'hydroxylamine – ajout d'une solution de chlorure ferrique – analyse par spectrophotométrie visible du complexe anhydride acétique / hydroxylamine chlorure ferrique
DESCRIPTION		
Paramètres		NIOSH 3506 : 1994
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Mixte
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Barbotage dans 10 mL de solution de chlorhydrate d'hydroxylamine et hydroxyde de sodium (50/50 v/v). La solution est à utiliser dans les 2h.
	Débit	0,2 à 1 L.min ⁻¹
	Volume	15L pour VLCT-15min (Recommandé : 25 à 100 L) La méthode est assez sensible pour des mesure court-terme (prélèvement >5min) si le trajet optique de la cuve du spectrophotomètre est de 5cm ou plus
	Durée	15min à 2h
Analyse	Préparation échantillon	Transférer la solution de barbotage dans un erlenmeyer de 50mL, rincer le barboteur avec 1mL d'eau. Ajouter 5mL de chlorure ferrique. Dans un bain glacé, ajouter une solution de NaOH/chlorhydrate d'hydroxylamine/chlorure ferrique (33,3/33,3/33,3 v/v) jusqu'à compléter à 50mL.
	Technique d'analyse	Spectrophotométrie visible (540nm)
	Paramètres analytiques	-

METHODE n°1	Prélèvement par barbotage au travers d'une solution alcaline d'hydroxylamine – ajout d'une solution de chlorure ferrique – analyse par spectrophotométrie visible du complexe anhydride acétique / hydroxylamine chlorure ferrique	
DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	NIOSH 3506 : 1994	
Domaine de validation / étendue de mesure	Plage de travail : 1,2 à 10 ppm (pour 100L), soit à 34 à 280 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé Domaine validé : 9,35 à 37,4 mg.m ⁻³ pour 100L d'air prélevé, soit 62,3 à 250 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé. La limite supérieure peut être étendue plus élevée avec une dilution de l'échantillon	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NC	
Taux de récupération	102,5% à 25 mg.m ⁻³	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	≥ 4 jours à 25°C. Attention, la solution de barbotage est stable 2 heures.	
Conditions environnementales	Toute substance contenant un groupe carbonyle hydrolysable (esters, chlorures acides, aldéhydes) est un interférent. L'interférence pouvant le plus probablement coexister avec l'anhydride acétique est le cétène	
Sélectivité	-	
Spéciation	-	
CARACTERISTIQUES		
Paramètres	NIOSH 3506 : 1994	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Biais : 4,9% Fidélité : 6% exactitude : ± 15%
	Limite de détection	10 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé (estimé à partir de LD = LQ / 3,3)
	Limite de quantification	0,5 mg par échantillon, soit 33 mg.m ⁻³ pour 15L d'air prélevé
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires	-	

Annexe B.2 : Méthode 2 : Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD

METHODE n°2		Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD
DESCRIPTION		
Paramètres		OSHA 82 : 1990
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Mixte
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Cassette en polystyrène 4 pièces contenant 2 filtres en fibres de verre imprégnés chacun avec 2,5 mg de 1-2PP
	Débit	0,05 L.min ⁻¹ (la capacité de l'échantillonneur diminue lorsque de débit est plus élevé)
	Volume	0,75 L
	Durée	15min
Analyse	Préparation échantillon	Placer chaque filtre dans un vial de 20 mL, ajouter 5 mL de solvant d'extraction (mélange de toluène/2-propanol 50/50 contenant de la benzalanine à 10mg.L ⁻¹ (étalon interne))
	Technique d'analyse	GC/NPD
	Paramètres analytiques	Colonne SPB-5 Volume d'injection : 1µL

METHODE n°2		Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de 1-(2-pyridyl)pipérazine – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD
DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	OSHA 82 : 1990	
Domaine de validation / étendue de mesure	10 à 40 mg.m ⁻³ pour 0,75 L d'air prélevé	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	97,7 % à 20 mg.m ⁻³ (déterminé par dopage)	
Taux de récupération	> 83% après stockage 15 jours à température ambiante	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	
Capacité / Volume de claquage	volume de claquage = 9L (déterminé en atmosphère contrôlée : Concentration = 34 mg.m ⁻³ , HR = 80%, débit = 0,05 L.min ⁻¹). Soit une capacité du support de 0,31 mg. L'influence des conditions environnementales n'est pas précisée.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Réponse linéaire sur l'intervalle 10 à 40 mg.m ⁻³	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Echantillons stables 15 jours à température ambiante (taux de récupération >83%). A noter que le taux de récupération diminue après 10 jours de stockage (entre 1 et 11 jours de stockage à température ambiante le taux de récupération moyen est de 98%)	
Conditions environnementales	Les composés susceptibles de réagir avec la 1-2PP peuvent interférer en consommant une partie de l'agent de dérivatisation (isocyanates, chlorure d'acides, anhydrides...). Le chlorure d'acétyle et le cétène peuvent causer des interférences positives.	
Sélectivité	Oui	
Spéciation	Oui	
CARACTERISTIQUES		
Paramètres	OSHA 82 : 1990	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Fidélité = ± 14,7 % (déterminée lors de l'étude sur les conditions de conservation, intervalle de confiance à 95%, inclut une erreur sur la pompe de 5%)
	Limite de détection	LD suffisante pour la quantification.
	Limite de quantification	0,51µg par échantillon, soit 0,68 mg.m ⁻³ pour 0,75L d'air prélevé
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		

Annexe B.3 : Méthode 3 : Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD

METHODE n°3		Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD
DESCRIPTION		
Paramètres		OSHA 102 : 1993
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Mixte
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Cassette ouverte 4 pièces en polypropylène contenant 2 filtres en fibres de verre imprégnés avec 10mg veratrylamine et 10 mg de di-n-octyle phtalate
	Débit	0,5 L.min ⁻¹
	Volume	7,5L
	Durée	15min
Analyse	Préparation échantillon	Placer chaque filtre dans un vial. Ajouter 5 mL de solvant d'extraction (mélange de toluène/2-propanol 50/50 contenant de la benzalanine à 10mg.L ⁻¹ (étalon interne))
	Technique d'analyse	GC/NPD
	Paramètres analytiques	Colonne HP-1

METHODE n°3		Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC/NPD
DONNEES DE VALIDATION		
Paramètres	OSHA 102 : 1993	
Domaine de validation / étendue de mesure	10 – 40 mg.m ⁻³ pour 7,5L d'air prélevé	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	99,7% (écart-type = 2,6 %) sur 10 – 40 mg.m ⁻³ pour 7,5L d'air prélevé 101,6% (écart-type = 6,4 %) sur 2 – 40 mg.m ⁻³ pour 7,5L d'air prélevé (déterminé par dopage)	
Taux de récupération	Taux de récupération >96,1% après 15 jours de stockage à température ambiante (prélèvements effectués en atmosphère contrôlée).	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	
Capacité / Volume de claquage	Volume de claquage > 30L (prélèvement à 0,05 L.min ⁻¹ dans une atmosphère à 40 mg.m ⁻³), soit une capacité supérieure à 1,2 mg.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Réponse linéaire sur la gamme 10 à 40 mg.m ⁻³	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Echantillons stables 15 jours à température ambiante (taux de récupération > 96,1%, étude menée par dopage des échantillons).	
Conditions environnementales	Le chlorure d'acétyle et le cétène réagissent avec la veratrylamine pour former le dérivé anhydride acétique-veratrylamine causant une interférence positive. D'autres composés réagissant avec la veratrylamine (isocyanates, halogénures d'acyle, autres anhydrides) consomment un part de l'agent de dérivation.	
Sélectivité	Oui	
Spéciation	Oui	
CARACTERISTIQUES		
Paramètres	OSHA 102 : 1993	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Fidélité = ± 12,5 % (déterminée lors de l'étude sur les conditions de conservation, intervalle de confiance à 95%, inclut une erreur sur la pompe de 5%)
	Limite de détection	0,88 µg par échantillon soit 0,12 mg.m ⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé
	Limite de quantification	2,94 µg par échantillon soit 0,39 mg.m ⁻³ pour 7,5 L d'air prélevé
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires	Cette méthode permet de prélever et analyser également les anhydrides maléique, phtalique et trimellitique, ce que ne permet pas la méthode OSHA 82 (les dérivés de ces anhydrides avec la 1-2PP ne sont pas stables).	

Annexe 3 – Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/06/2017 au 30/08/2017.

Aucun commentaire n'a été reçu.

Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
12/10/2015	01	Adoption par le CES pour consultation publique
17/10/2017	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
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)