

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

La méthylamine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique

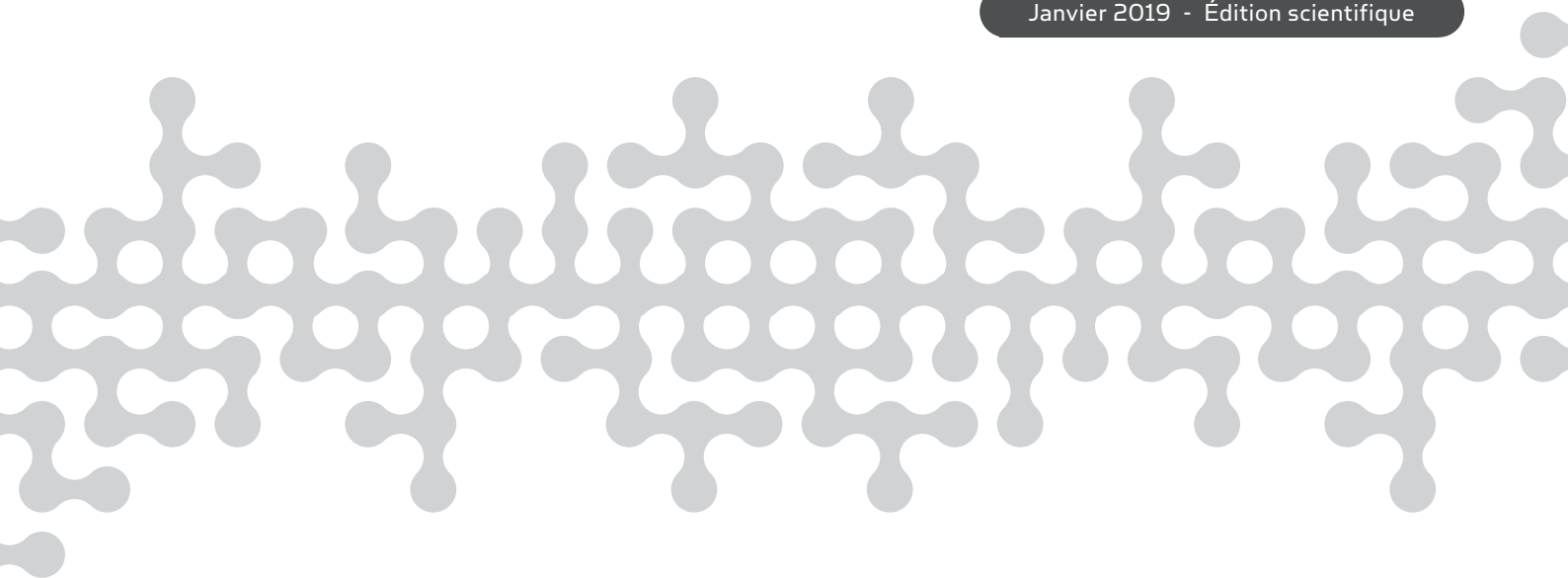


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

La méthylamine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 7 janvier 2019

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

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

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

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

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

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

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

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

- La n-butylamine

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

- La méthylamine

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

- La triméthylamine

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

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

- L'acide acétique

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

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

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

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

- L'anhydride acétique

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

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

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

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

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

- L'hydroxyde de potassium

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

- Le peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)

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

- Le chlorure de cyanogène

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

- Le trifluorure de bore

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

- Le trifluorure de chlore

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

- Le chlore

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

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

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁷ adaptée par ten Berge (1986)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

- **la n-butylamine**

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

- **la méthylamine**

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

- **la triméthylamine**

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

- **l'acide acétique**

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

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

- **l'anhydride acétique**

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

- **l'hydroxyde de potassium**

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

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

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

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

- **le chlorure de cyanogène**

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

- **le trifluorure de bore**

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

- **le trifluorure de chlore**

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

- **le chlore**

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

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

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

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

ANNEXE

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

- **la n-butylamine**

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

- **la méthylamine**

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

- **la triméthylamine**

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

- **l'acide acétique**

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

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

- **l'anhydride acétique**

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

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

- **l'hydroxyde de potassium**

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

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

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

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

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

- **le chlorure de cyanogène**

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

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

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

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

- **le trifluorure de bore**

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

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

- **le trifluorure de chlore**

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

- **le chlore**

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

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

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

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

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

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour
La méthylamine (CAS n°74-89-5)**

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

RAPPORT d'expertise collective

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

Mars 2016

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, aminométhane¹, mono-méthylamine.

Key words

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurements methods, workplace, reference value, aminomethane, mono-methylamine

¹ Nom IUPAC

Présentation des intervenants

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

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

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GROUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE » (2010 – 2013)

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

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

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

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT²

Mme Mounia EI YAMANI³

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME⁴

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Amandine PAILLAT

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

² Départ de l'Anses en janvier 2015

³ Départ de l'Anses en février 2013

⁴ Départ de l'Anses en septembre 2014

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	10
Rapport d'expertise collective	23
Sigles et abréviations	24
Préambule	25
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	27
1 Informations générales.....	28
1.1 Identification de la substance	28
1.2 Propriétés physico-chimiques	28
1.3 Utilisations professionnelles	28
2 Résumé de la synthèse du SCOEL	29
3 Cinétique et métabolisme	30
3.1 Absorption	30
3.2 Distribution	30
3.3 Métabolisation	30
3.4 Excrétion	31
4 Toxicité générale.....	33
4.1 Toxicité chez l'Homme	33
4.1.1 Toxicité aiguë et subaiguë	33
4.1.2 Toxicité chronique.....	33
4.2 Toxicité chez l'animal	34
4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë	34
4.2.2 Toxicité à dose répétées.....	38
4.2.3 Cancérogénicité	39
4.2.4 Reprotoxicité	39
5 Construction des VLEP et recommandations	40
5.1 Construction d'une VLCT-15min	40
5.2 Mention « peau »	41
5.3 Mention « ototoxique »	41
6 Conclusions.....	42

7	Bibliographie	43	
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail			45
1	Présentation et discussion des méthodes de mesure de la méthylamine dans l'air des lieux de travail	46	
1.1	Recensement et classement des méthodes de mesure	46	
1.2	Discussion des méthodes de mesure	47	
1.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B et 2	47	
1.2.2	Explication de la classification des méthodes en catégorie 3	51	
2	Conclusions et recommandations	52	
3	Bibliographie	53	
ANNEXES			54
Annexe 1 : consultation publique			55
Annexe 2 : partie A – les seuils de toxicité aiguë			56
Annexe 3 : partie B - Présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail			57
Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport			64

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

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

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

La méthylamine (CAS n°74-89-5)

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

Présentation de la question posée

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

Un premier rapport⁵ publié en juin 2009 a permis d'émettre des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'existence de VLEP-8h sans valeur limite court terme (VLCT).

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

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'évaluation relative à la méthylamine, dont une valeur limite court terme a été fixée, en France, à 12 mg.m⁻³ dans une circulaire⁶ de 1982 mais qui ne dispose pas de VME.

Contexte scientifique

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

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase

⁵ http://www.anses.fr/ET/DocumentsET/VLEP_Picsdexpo_Avis_0906.pdf

⁶ Circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

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

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

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

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

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

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

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

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

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

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

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

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

Organisation de l'expertise

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

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

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

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

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

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

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

Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse sur les effets sanitaires de la méthylamine a été élaboré par le groupe de travail (GT) « effets sanitaires » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2013. La recherche bibliographique a été effectuée à partir du rapport de synthèse élaboré dans le cadre du National Toxicology Program (NTP, 1996) et du document provisoire concernant les AEGL⁷ de l'US-EPA⁸ (2008) et des articles recensés dans les bases de données Medline, Toxline et HSDB (ToxNet).

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

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

Le rapport de synthèse présente les différents protocoles de mesure de la méthylamine dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses, 2010b).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie (Anses, 2010b).

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

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

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

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

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/06/2015 au 12/08/2015. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (2014-2017) qui a adopté cette version finalisée le 7 mars 2016.

⁷ Acute Exposure Guideline Levels

⁸ United-States Environmental Protection Agency

Résultat de l'expertise collective

Evaluation effets sanitaires

Toxicocinétique

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

Les études expérimentales (rats) rapportent une élimination bi-phasique, d'ordre 1, de la méthylamine dans le sang après l'administration d'une dose unique, en bolus, par voie intraveineuse (Streeter et al., 1990). Certains paramètres de distribution ont également été calculés dans cette étude.

Par ailleurs, toujours selon Streeter et al. (1990), la méthylamine serait vraisemblablement ionisée à pH physiologique et ne s'accumulerait donc pas dans les tissus adipeux.

Chez le mammifère l'amine-oxydase semicarbazide sensible (SSAO), enzyme identifiée dans la métabolisation de la méthylamine, est capable d'oxyder celle-ci, conduisant à la formation notamment de peroxyde d'hydrogène, de formiate, de formaldéhyde et d'ammoniac. D'autres produits de la métabolisation de la méthylamine ont été identifiés comme la mono-méthylurée (NTP, 1996 ; US-EPA, 2008 ; Yu et al., 1990). Il a été rapporté que l'activité de la SSAO, était, dans la plupart des tissus plus importante chez l'Homme que chez le rat ou le cochon (parfois 10 fois plus importante) (Boosma et al., 2000).

Il est à noter que la méthylamine a été identifiée comme produit du métabolisme de xénobiotiques (nicotine, N-méthylformamide, méthamphétamine) et de substances endogènes (épinéphrine, sarcosine, glycine et créatine) (Davis et deRopp, 1961 ; McKennis et al., 1962 ; NTP, 1996 ; Schayer et al., 1952 ; Tulip et Timbrell, 1988).

Les données rapportées chez l'Homme sont très lacunaires. Il est rapporté que par ingestion, la méthylamine est retrouvée dans les urines, à environ 2% de la dose ingérée, 24 heures après ingestion (Rechenberger, 1940 cité dans US-EPA, 2008). Il est également rapporté que chez des travailleurs, les concentrations urinaires de méthylamine (sans indication du moment de prélèvement) sont relativement peu sensibles aux augmentations des concentrations d'exposition (Bittersohl et Heberer, 1980 cité dans US-EPA, 2008).

Les études expérimentales rapportent essentiellement des données d'excrétion de méthylamine sous forme inchangée en 24 heures (dans l'urine, 10 % de la dose administrée par voie iv ou ip ; dans l'air expiré, moins de 0,1 % de la dose administrée par voie intrapéritonéale) (NTP, 1996 ; Schwartz et al., 1966 ; Streeter et al., 1990).

Toxicité chez l'Homme

Toxicité aiguë et subaiguë

Il est rapporté, chez l'Homme, dans des situations accidentelles (sans connaissance des niveaux d'exposition), des atteintes respiratoires (à divers degrés) pouvant conduire à des œdèmes, des brûlures et des nécroses du tissu pulmonaire pouvant conduire au décès (plusieurs jours après l'accident), des lésions tissulaires au niveau du nez, de la bouche ainsi que des lésions oculaires et cutanées (US-EPA, 2008).

Au-delà de 100 ppm, une odeur ammoniacale intolérable est décrite ainsi qu'une irritation du nez et de la gorge, des éternuements violents, une toux, une sensation de brûlure au niveau de la gorge, une constriction du larynx, des difficultés à respirer (US-EPA, 2008).

Des irritations des yeux, des voies aériennes supérieures ont été rapportées pour des expositions comprises entre 20 et 100 ppm. Des sources secondaires rapportent que le seuil d'irritation de la méthylamine est de 8 ppm ou de 18 ppm selon différents auteurs sans fournir plus de détails (Izmerov et al., 1982 et Ruth, 1986 cités dans US-EPA, 2008).

Le seuil de détection olfactif rapporté est très différent selon les sources allant de 0,008 à 9 ppm (Leonardos et al., 1969 et Dabaev 1981 cités dans US-EPA, 2008).

Toxicité chronique

Comme pour la description des effets aigus, les données de toxicité chronique chez l'Homme ne proviennent que de sources secondaires, ne donnant pas une idée précise des niveaux d'exposition associés aux effets décrits : bronchite allergique (entre 2 et 60 ppm), absence d'effets (entre 0,5 et 29 ppm) (ACGIH, 2001 ; US-EPA, 2008).

Toxicité chez l'animal

Comme pour les études chez l'Homme, les données de toxicité proviennent essentiellement de sources secondaires (les publications n'ayant pas été retrouvées dans la littérature scientifique), ne donnant pas une idée précise des niveaux d'exposition associés aux effets décrits. Souvent seul le LOAEL⁹ a été rapporté dans les rapports de synthèse consultés.

Toxicité aiguë et subaiguë

Une exposition à des concentrations très fortes de méthylamine induit une détresse respiratoire, des lésions oculaires et pulmonaires, ces dernières pouvant conduire à la mort.

Chez le rat, il a été rapporté les concentrations létales pour 50% des animaux (CL₅₀) suivantes (US-EPA, 2008) :

- 9 600 ppm pour 20 minutes d'exposition ;
- entre 4 800 et 7 100 ppm pour 60 minutes d'exposition ;
- entre 1 700 et 4 800 ppm pour 4 heures d'exposition

Il est à noter que certains auteurs ont déterminé une CL₅₀ chez le rat d'environ 500 ppm pour 150 minutes d'exposition avec une mort différée par rapport à l'exposition, jusqu'à 24 heures (US-EPA, 2008).

Chez l'animal, à forte concentration (exposition par inhalation), la méthylamine induit des effets systémiques, tels que des effets neurologiques, des lésions pathologiques au niveau du foie, du thymus, du pancréas, des poumons et du cerveau (US-EPA, 2008). Des études rapportent, chez le rat (exposés 30 minutes à 465 ppm) l'apparition d'œdèmes au niveau des poumons avec infiltration lymphocytaire (1 semaine après l'arrêt de l'exposition), puis d'une pneumopathie interstitielle (4 semaines après l'exposition) évoluant en fibrose (10 semaines après l'exposition) (Jeevaratnam et Sriramachari, 1994 ; Sriramachari et Jeevaratnam 1994).

Kinney et al. (1990) (étude conduite par des industriels) ont exposé par inhalation (nez seul) des groupes de 10 rats mâles CD âgés de huit semaines, à 75, 250 ou 750 ppm de méthylamine, 6

⁹ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

heures par jour, 5 jours par semaine pendant 14 jours et ont comparé les résultats avec les résultats obtenus pour un groupe de 10 rats exposés à l'air. Après sacrifice (5 animaux au terme des 14 jours et 5 animaux 14 jours après la fin de l'exposition), différents examens cliniques, biologiques et anatomopathologiques ont été réalisés.

A 750 ppm, l'examen clinique a montré une hyperactivité et une agressivité des animaux ; ils présentaient un poil non-lustré et une perte de poils au niveau de la face (plusieurs symptômes ont persisté pendant la période de récupération) et 4 animaux sont décédés au cours de l'expérimentation. L'examen anatomopathologique a montré une dilatation du tractus gastro-intestinal, une atrophie de la rate et du thymus liée à une déplétion lymphocytaire (reflétant l'état de stress des animaux, selon les auteurs), une hypocellularité de la moelle osseuse et une nécrose hépatique.

L'examen des animaux exposés à 750 ppm a également mis en évidence de nombreuses modifications des valeurs des paramètres biologiques (cholestérol sérique, activité de l'alanine et de l'aspartate aminotransférase, protéines sériques et paramètres hématologiques) qui revenaient à la normale après une période de récupération de 14 jours. A 250 ppm, à l'exception de valeurs d'azotes uréiques élevées dans le sang, l'examen biologique n'a pas mis en évidence d'autres modifications.

Dans tous les groupes exposés des écoulements rougeâtres au niveau du nez (plus sévères à 250 et 750 ppm) ont été observés. Des effets liés à l'évolution d'une irritation du tractus respiratoire¹⁰ ont été mis en évidence (les prévalences des lésions observées au niveau du tractus respiratoire ont été recensées dans le Tableau 6) :

- à 750 ppm : difficultés respiratoires, râles pulmonaires, nécrose de la muqueuse des fosses nasales conduisant à une atrophie et une perforation du septum ; congestion pulmonaire) ;
- à 250 ppm : érosions, ulcérations et nécroses de la muqueuse des fosses nasales accompagnées de caillots sanguins.

Tableau 1 : prévalence des lésions du tractus respiratoire chez les rats exposés à la méthylamine (d'après Kinney et al., 1990)

Concentration (ppm)	0	75	250	750	0	75	250	750
Effets	Prévalence à J10* (%)				Prévalence à R14* (%)			
Pneumopathie interstitielle focale	20	60	20	14	60	80	80	60
Congestion des poumons	0	20	0	43	0	0	0	30
Bronchiolite mucineuse	20	20	0	14	0	0	0	0
Trachéite	0	40	0	29	20	20	0	0
Nécrose ou ulcération de la muqueuse respiratoire	0	0	100	71	0	0	20	30

* J10 : observations au terme de 10 jours d'exposition ; R14 : observations au terme de 14 jours de récupération.

Les autres effets tels la rhinite, la présence de caillots de sang dans les cavités nasales, la métaplasie des muqueuses des fosses nasales n'ont pas été rapportés ici dans la mesure où les prévalences étaient très élevées chez les contrôles.

Chez la souris, le lapin et le chat, le seuil d'irritation (déterminé selon différentes modalités comme la baisse de la fréquence respiratoire ou l'augmentation de la salivation) a été identifié respectivement à 141, 102 et 157 ppm (Gagnaire, 1989 et Izmerov et al., 1982 et Gorbachev, 1957 cités dans US-EPA, 2008).

¹⁰ Une irritation transitoire a également été observée à 75 ppm ; elle s'estompait après deux semaines sans exposition.

Toxicité chronique

La neurotoxicité induite par la méthylamine, tout comme celle de l'ammoniac, est probablement due à leur capacité à induire la formation d'influx nerveux (Pirisino et al., 2005). La méthylamine et l'ammoniac agissent sur les canaux potassiques voltage-dépendants présents sur le neurone induisant une libération de neurotransmetteur. Comme l'ammoniac, la méthylamine peut provoquer une hypophagie (diminution de la prise de nourriture) chez des souris sans induire la libération de dopamine ou de sérotonine. Chez le rat, la méthylamine stimule la libération d'oxyde nitrique par l'hypothalamus qui est associé à l'apparition de certaines maladies neurodégénératives.

Dabaev et al. (1981) ont rapporté des effets neurologiques à 0,008 et 0,042 ppm (pas à 0,003 ppm). Il est à noter que cette étude présente des limites méthodologiques qui peuvent remettre en cause les résultats rapportés (pas de précisions suffisantes sur l'exposition, notamment sur la manière de contrôler les concentrations testées, les effets investigués sont trop nombreux comme la génotoxicité chez les mâles et femelles, la mutagénèse, les marqueurs sanguins non-spécifiques...).

Selon le document de l'ACGIH¹¹ (2001), il n'existe aucune donnée sur la cancérogénicité de la méthylamine chez l'homme.

D'après le rapport de l'US-EPA, les études chez les rates ou les souris femelles exposées lors de la gestation, ne rapportent pas d'effet sur le cycle œstral, les indices de fertilité, la gestation, la survie à la naissance, le développement, la lactation, le poids moyen des petits à la naissance puis lors du sevrage mais rapportent une diminution significative de la taille moyenne des rats à la naissance lorsque les mères ont été exposées¹² (Sarkar et Sastry, 1990 cité dans US-EPA, 2008).

Une culture de 48 heures de cellules embryonnaires de souris (à 8 jours) en présence de méthylamine (0,75 ; 1,0 ; 2,0 mM) a provoqué une diminution de l'ADN, de l'ARN et de la teneur en protéines significativement corrélée à la dose d'exposition. Les auteurs ont supposé que la méthylamine pouvait agir comme un tératogène endogène, sous certaines conditions (Guest et Varma, 1991).

Construction des VLEP

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

Les propriétés irritantes et corrosives de la méthylamine sont reliées à son alcalinité (pKa de 10,65 à 25 °C). Chez l'Homme et l'animal, des études ont montré des effets irritants de la méthylamine pour les voies respiratoires et les yeux. Il a également été rapporté chez l'animal, à des concentrations très élevées de courtes durées, des effets de type détresse respiratoire, lésions oculaires et lésions pulmonaires ; ces dernières pouvant conduire à la mort. Ces effets étaient accompagnés de lésions au niveau du foie, du thymus, du pancréas et du cerveau.

Ainsi, conformément au document méthodologique sur l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes et corrosives, une VLCT-15min peut être recommandée pour protéger les travailleurs des effets irritants de la méthylamine. En revanche, il ne semble pas pertinent de recommander de VLEP-8h pour cette substance (Anses, 2014b).

¹¹ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

¹² Exposition quotidienne par voie orale de rates Wistar à 5 mg.kg⁻¹ de méthylamine avant l'accouplement.

Valeur limite court terme sur 15 minutes

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

La nécrose de la muqueuse respiratoire a été retenue comme effet critique. Il a été mis en évidence une relation dose-réponse pour cet effet et un couple NOAEL¹³/LOAEL a pu être déterminé. Les experts ont considéré que le LOAEL pour cet effet était de 250 ppm (effet réversible après un temps de récupération) et que le NOAEL était de 75 ppm, exposition pour laquelle les auteurs rapportent un léger effet d'irritation nasale « only mild nasal irritation » qui était réversible après arrêt de l'exposition. Ainsi, partant du NOAEL de 75 ppm, il est proposé d'appliquer les facteurs d'ajustements suivants :

- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la faiblesse de la base de données ;
- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle.

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

Soit : $75 \text{ ppm} / 9 = 8,3 \text{ ppm}$ ou $10,75 \text{ mg.m}^{-3}$ (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa¹⁴).

Cette valeur de $10,75 \text{ mg.m}^{-3}$ est arrondie pour recommander une VLCT-15 min de 11 mg.m^{-3} .

Mention « peau »

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

Mention « ototoxique »

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

¹³ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais).

¹⁴ Facteur de conversion : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,772 \text{ ppm}$

Évaluation des méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail

Quatre méthodes de mesure de la concentration en méthylamine dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées au regard de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP (Cf. Tableau 2).

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

N°	Méthodes	Protocoles ¹⁵	Catégorie ¹⁶	
			Pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min	Pour le suivi des expositions court terme
1	Prélèvement sur filtre en fibres de verre imprégné - chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (CLHP-SM).-	IRSST Analyse des amines par LC-MS Méthode 363	3	
2	Prélèvement sur tube de gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH – analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur ultra-violet/visible (HPLC/UV-VIS)	INRS MétroPol 026 : 2004	3	
3	Prélèvement sur tube de charbon actif traité d'acide sulfurique (précédé par un filtre en téflon) – désorption eau - analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité.	Méthylamine méthode BGIA 7853 : 2005	2	1B
4	Prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné de chlorure de NBD - désorption dans du tétrahydrofurane - Analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible.	Méthylamine OSHA Method No 40 : 1982	1B	

¹⁵ INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité ; IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail ; BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

¹⁶ Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT, La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009). De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

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

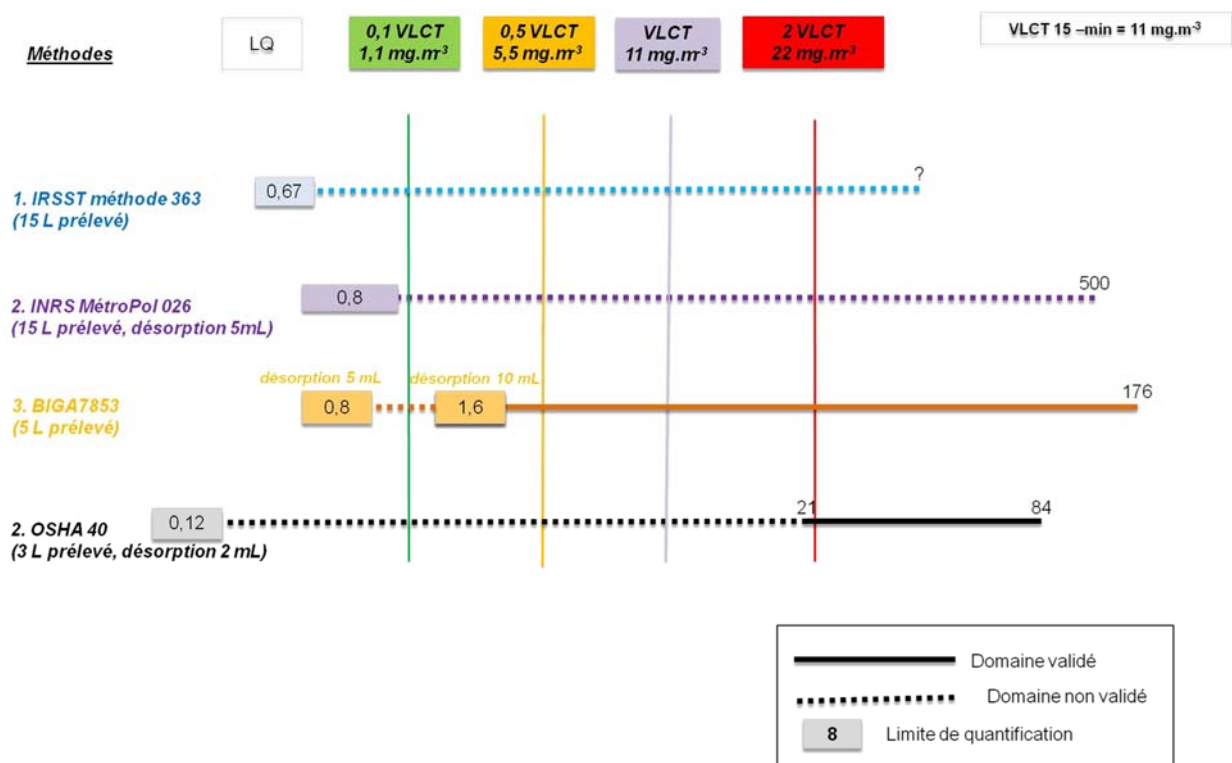


Figure 1 : domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min recommandée par le CES VLEP pour la méthylamine

Parmi les quatre méthodes recensées, au regard des données de validation présentées et du domaine de mesure accessible, seule la méthode n°4 décrite par le protocole OSHA 40 : 1982 répond aux principales exigences de la norme NF EN 482 et permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT-15min et des expositions court terme.

La méthode n°3 décrite par le protocole BGIA 7853 : 2005 est validée sur l'intervalle 0,15 – 15 VLCT-15min et répond aux principales exigences de la norme NF EN 482. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme. Elle ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP, néanmoins avec un volume de désorption de 5 mL au lieu de 10 mL, la limite de quantification peut être adaptée. Elle est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle technique de cette VLCT-15min.

Les méthodes n°1 et n°2, décrites respectivement par le protocole IRSST 363 et INRS MétroPol 026, sont classées en catégorie 3 du fait de l'absence de donnée de validation publiée.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles pour la méthylamine, le CES recommande de fixer une VLCT-15min de 11 mg.m⁻³ et ne recommande pas de VLEP-8h au regard des données disponibles.

Le CES ne recommande pas de mention « peau ».

Le CES ne recommande pas de mention « ototoxique ».

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesure de la concentration en méthylamine dans l'air des lieux de travail, le CES recommande pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme la méthode décrite par le protocole OSHA 40. Cette méthode, classée en catégorie 1B, consiste à effectuer un prélèvement actif tube de XAD-7 imprégné, puis une désorption dans du tétrahydrofurane suivie d'une analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible.

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

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

Nom	Méthylamine
No CAS	74-89-5
No UE	200-820-0
Poids moléculaire	31,1
Formule brute	CH ₅ N

2) Propriétés physico-chimiques :

Forme physique, aspect:	Gaz à forte odeur d'ammoniacale (seuil olfactif 0,02 ppm v/v)
Point d'éclair :	- 30 ° C (gaz combustible) - 18 ° C (solution aqueuse à 40%)
Point de fusion:	- 93,5 °C
Point d'ébullition:	- 6,3 ° C
Solubilité dans l'eau (hydrolyse?)	108 g.100 mL ⁻¹ à 25 °C
Densité relative (air = 1)	1,07
Densité relative (eau= 1)	0,7
Limites d'explosion (en % vol air)	4,9 - 20,7
Facteur de conversion	1 mg.m ⁻³ = 0,772 ppm

3) Utilisations professionnelles :

La méthylamine est une substance très réactive. 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 méthylamine est commercialisée sous forme de gaz comprimé, solution aqueuse ou sous forme de sels.

(source : toxnet.nlm.nih.gov, accédé le 5/11/2013)

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADN : acide désoxyribonucléique
AEGL : Acute Exposure Guideline Levels
AIHA : American Industrial Hygiene Association
ARN : acide ribonucléique
BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz
BMD : benchmark-dose
CES : Comité d'Experts Spécialisés
CL₅₀ : concentration létale pour 50% de l'effectif
COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail
CLHP-SM : chromatographie liquide haute performance avec détection par spectrométrie de masse
FA : facteur d'ajustement¹⁷
HPLC : chromatographie liquide haute performance (high liquid chromatography en anglais)
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
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)
MAO : monoamine oxydase
NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)
NBD : 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole
NTP : National Toxicology Program
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
Pa : pascal (unité)
PM : poids moléculaire
ppm : parties par millions
PST : Plan Santé au Travail
RD₅₀ : concentration qui induit une diminution de 50% de la fréquence respiratoire
SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques en français)
SSAO : amine-oxydase semicarbazide sensible
UE : Union Européenne
US-EPA : United-States Environmental Protection Agency
UV-VIS : détection ultra-violet/visible
VLCT : valeur limite court terme
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle
VME : valeur moyenne d'exposition

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

Préambule

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

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

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

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

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

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

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

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

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

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

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

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

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

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482¹⁸ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

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

¹⁸ NF EN 482 : 2012 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

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



1 Informations générales

1.1 Identification de la substance

Nom	Méthylamine
No CAS	74-89-5
No UE	200-820-0
Poids moléculaire	31,1
Formule brute	CH ₅ N

1.2 Propriétés physico-chimiques

Forme physique, aspect:	Gaz à forte odeur d'ammoniacale (seuil olfactif 0,02 ppm v/v)
Point d'éclair :	- 30 ° C (gaz combustible) - 18 ° C (solution aqueuse à 40%)
Point de fusion:	- 93,5 ° C
Point d'ébullition:	- 6,3 ° C
Solubilité dans l'eau (hydrolyse?)	108 g.100 mL ⁻¹ à 25 ° C
Densité relative (air = 1)	1,07
Densité relative (eau= 1)	0,7
Limites d'explosion (en % vol air)	4,9 - 20,7
Facteur de conversion	1 mg.m ³ = 0,772 ppm

1.3 Utilisations professionnelles

La méthylamine est une substance très réactive. 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 méthylamine est commercialisée sous forme de gaz comprimé, solution aqueuse ou sous forme de sels.

(source : toxnet.nlm.nih.gov, accédé le 5/11/2013)

2 Résumé de la synthèse du SCOEL

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

3 Cinétique et métabolisme

3.1 Absorption

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature scientifique, de données concernant l'absorption de la méthylamine chez l'Homme.

Suite à l'administration de $81,9 \text{ mmol.kg}^{-1}$ de méthylamine radiomarquée en intragastrique à des rats mâles, Streeter et al. (1990) ont constaté que 69% de la dose atteignaient la circulation systémique sous forme inchangée sur un total de 93% absorbés par l'intestin.

3.2 Distribution

La toxicocinétique de la méthylamine a été étudiée chez le rat, mais il n'a pas été retrouvé, dans la littérature scientifique, de données de distribution chez l'Homme.

Streeter et al. (1990) ont observé une cinétique d'élimination biphasique, d'ordre 1, chez le rat, après administration d'une dose unique de $18,9 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ de méthylamine radiomarquée par bolus intraveineux. La demi-vie finale était de 19,1 minutes.

Le volume de distribution (à l'état stationnaire), la clairance sanguine systémique et la clairance rénale du sang étaient respectivement de $1,21 \text{ L.kg}^{-1}$, $53,4 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ et $5,72 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$.

Krishna et Casida (1966) n'ont pas observé d'accumulation de la radioactivité dans la graisse de rat dans les 48 heures suivant l'administration de méthylamine radiomarquée. Steeter et al. (1990) indiquent qu'une lipophilie élevée de la méthylamine entraînant son accumulation dans la graisse est peu probable du fait que la méthylamine est vraisemblablement ionisée à pH physiologique.

3.3 Métabolisation

Il n'a pas été retrouvé, dans la littérature scientifique, de données concernant la métabolisation de la méthylamine chez l'Homme.

La métabolisation de la méthylamine conduit à la formation de mono-méthylurée, de formaldéhyde, de formiate (l'ion CHOO^-), de peroxyde d'hydrogène et de dioxyde de carbone, chez l'animal (Dar et Bowman, 1985 ; NTP, 1996, Yu et al., 1990). Le dioxyde de carbone représente environ 50% de l'élimination de la méthylamine administrée chez le rat en intrapéritonéal (Krishna et Casida, 1966 ; Dar et al., 1985).

La méthylamine peut être métabolisée chez le rat, dans une faible mesure, en diméthylamine (NTP, 1996).

La méthylamine est métabolisée chez le mammifère par une amine-oxydase semicarbazide sensible (SSAO). L'amine oxydase sensible semicarbazide, prélevée dans des homogénats de l'aorte de rat ou de porc, de l'artère ombilicale humaine et de tissu adipeux chez le rat blanc et brun, a montré qu'elle possédait une activité désaminante envers la méthylamine (Precious et al., 1988 ; Boor et al., 1992 ; Conforti et al., 1993). Le formaldéhyde a été obtenu après désamination de la méthylamine par la SSAO de l'aorte de rat et de porc (Boor et al., 1992).

D'après Boosma et al. (2000), l'activité de la SSAO au niveau de différents tissus ou organes est souvent plus importante chez l'Homme que chez le rat ou le cochon (Tableau 3).

La mesure des niveaux urinaires chez des rats exposés à la méthylamine, avant et après leur traitement avec des médicaments capables d'inhiber les activités soit de la SSAO ou de la monoamine oxydase mitochondriale (MAO) montre que la MAO n'est pas impliquée dans la dégradation de la méthylamine (Dar et al., 1985). Ces résultats sont compatibles avec la possibilité d'une implication de la SSAO ou des enzymes analogues dans le turn-over endogène de la méthylamine (Lyles et McDougall, 1989).

La méthylamine est également un produit de la métabolisation, identifiée chez le rat, de composés endogènes tels que l'épinéphrine, la sarcosine, la glycine et la créatine (Davis et deRopp, 1961 ; Schayer et al., 1952).

Elle est également un métabolite d'un grand nombre de xénobiotiques tels que la nicotine, la N-méthylformamide chez les rats et les souris ou la méthamphétamine chez les souris (Lam et al., 1993 ; McKennis et al., 1962 ; NTP, 1996 ; Tulip et Timbrell, 1988).

Tableau 3 : activité de la SSAO (en nmol de benzaldéhyde formé par minute par mg de protéine) (d'après Boosma et al., 2000). Le tableau n'est pas rapporté dans son intégralité, seules les mesures déterminées pour les 3 espèces ont été rapportées pour comparaison.

	Surrénales	Artères	Tissus adipeux	Cœur	Iléon	Rein	Foie	Poumon	Pancréas	Rate
Homme	1,22	2,56	0,71	0,39	2,21	0,78	0,41	3,61	0,58	0,36
Rat	0,03	2,84	0,59	0,03	0,15	0,04	0,02	0,26	0,06	0,03
Cochon	0,05	0,36	2,30	0,06	0,25	0,36	0,02	0,07	0,02	0,12

3.4 Excrétion

Une étude citée dans le document provisoire concernant les AEGL¹⁹ de l'US-EPA²⁰ rapportait les concentrations urinaires en méthylamine, diméthylamine et ammoniac sur une période de 24 heures chez des travailleurs, exposés par inhalation dans une usine allemande utilisant de la diméthylamine (Bittersohl et Heberer, 1980 cité dans US-EPA, 2008). Les concentrations atmosphériques mesurées au niveau de 14 sites de l'usine étaient comprises entre 0,55 et 29 ppm pour la méthylamine (13 mesures sur 14 étaient inférieures à 3 ppm), entre 0,65 et 18 ppm pour la diméthylamine (10 mesures sur 14 étaient inférieures à 7 ppm) et entre 1,4 et 50 ppm pour l'ammoniac (9 mesures sur 14 étaient inférieures à 12 ppm). Les concentrations urinaires en méthylamine étaient relativement constantes (et 10 à 30 fois plus faibles que celles en diméthylamine) alors que l'excrétion urinaire de la diméthylamine augmentait parallèlement avec les niveaux d'exposition au cours de la journée de travail.

Le rapport de l'US-EPA cite des données d'excrétion chez l'Homme suite à l'ingestion de 2, 4 ou 10 g de chlorhydrate de méthylamine (Rechenberger, 1940 cité dans US-EPA, 2008). Vingt quatre heures après l'exposition, 1,74 à 1,93% de la dose ingérée de la méthylamine était retrouvée sous forme inchangée dans ses urines.

Streeter et al. (1990) ont montré que 10% de la dose de méthylamine radiomarquée, administrée (bolus intraveineux ou intrapéritonéal) étaient excrétés dans les urines de façon inchangée dans les 24 heures suivant l'administration.

¹⁹ Acute Exposure Guideline Levels

²⁰ United-States Environmental Protection Agency

Dans une autre étude chez le rat, Schwartz et al., (1966) ont trouvé 24% du composé inchangé dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose intrapéritonéale de 400 mmoles.kg^{-1} et 28% dans les 4 jours suivant cette exposition. Streeter et al., (1990) ont noté que cette observation était probablement le résultat de la saturation de la capacité métabolique de l'animal conduisant à une augmentation de méthylamine sous forme inchangée éliminée dans les urines.

Schwartz et al. (1966) ont, par ailleurs retrouvé, dans la même étude que citée précédemment, 0,7% du composé inchangé dans les fèces dans les 4 jours suivant l'administration (voie i.p).

Les études menées par Krishna et Casida (1966) et Schwartz et al. (1966)²¹ chez le rat ont montré que des quantités négligeables (moins de 0,1 % de la dose administrée selon Schwartz et al.) de méthylamine étaient excrétées sous forme inchangée dans l'air expiré.

²¹ Administration en intrapéritonéal de 7,5 ou 400 mmol.kg^{-1}

4 Toxicité générale

4.1 Toxicité chez l'Homme

4.1.1 Toxicité aiguë et subaiguë

Une étude citée dans le rapport provisoire de l'US-EPA, décrit la prise en charge et le traitement de 35 personnes exposées accidentellement à des vapeurs de méthylamine suite au renversement d'un camion dans une zone résidentielle en Chine (Yang et al., 1995 cité dans US-EPA, 2008). Aucune donnée quantitative sur l'exposition n'est mentionnée dans cette étude ; la durée et les niveaux d'exposition sont inconnus. Tous les sujets ont présenté divers degrés d'atteintes respiratoires pouvant conduire à des œdèmes et des lésions tissulaires au niveau du nez, de la bouche et des poumons. La plupart des sujets souffraient également de lésions oculaires et cutanées. Après traitement à l'oxygène et à plusieurs antibiotiques, aucune personne n'a perdu la vue. Toutefois six personnes exposées ont succombé dans les 10 jours suivant l'exposition. Les principales causes de décès (survenu entre 1 et 4 jours après l'exposition) étaient des brûlures et des nécroses du tissu pulmonaire.

Selon plusieurs rapports de sources secondaires, la méthylamine est un irritant pour les yeux, le nez et le pharynx à des concentrations comprises entre 20 et 100 ppm pendant de courtes durées d'exposition. Une odeur ammoniacale intolérable est décrite à des concentrations supérieures à 100 ppm ainsi que les symptômes suivants : irritation du nez et de la gorge, éternuements violents, toux, sensation de brûlure au niveau de la gorge, constriction du larynx, difficultés à respirer, congestion et œdèmes pulmonaires (US-EPA, 2008).

Des sources secondaires rapportent que le seuil d'irritation de la méthylamine est de 7,9 ppm ou de 18 ppm (24 mg.m⁻³) selon différents auteurs sans fournir plus de détails (Izmerov et al., 1982 et Ruth, 1986 cités dans US-EPA, 2008).

Tel que rapporté dans le rapport provisoire de l'US-EPA, le seuil de détection olfactif de la méthylamine chez l'homme varie selon les auteurs de 0,021 ppm à 9,4 ppm (Leonardos et al., 1969 et Dabaev 1981 cités dans US-EPA, 2008). Sur la base des résultats d'une étude sur volontaires un seuil d'alerte olfactif « odor awareness threshold » de 0,008 ppm a également été décrit.

4.1.2 Toxicité chronique

Un cas de bronchite allergique ou chimique chez un travailleur exposé à la méthylamine à des niveaux de concentrations comprises entre 2 et 60 ppm a été rapporté par l'ACGIH (2001). Cette observation est issue d'un rapport non publié datant de 1970, qui ne mentionne pas de manière explicite l'exposition réelle du travailleur.

Chez l'homme, il n'a pas été identifié d'étude dans la littérature scientifique sur les effets à long terme de la méthylamine. Cependant, une étude, réalisée en 1980 dans une usine en Allemagne, est citée dans le document provisoire AEGL de l'US-EPA sur les effets à long terme de la méthylamine mais n'a pas pu être retrouvée (Bittersohl et Heberer cité dans US-EPA, 2008). Dans cette étude les concentrations en méthylamine (0,55 à 29 ppm), diméthylamine (0,65 à 18 ppm) et ammoniac (1,4 à 50 ppm) avaient été mesurées dans des prélèvements d'ambiance sur 24 heures. Aucun effet adverse n'a été mis en évidence chez les travailleurs de cette étude.

4.2 Toxicité chez l'animal

4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë

4.2.1.1 Etudes de mortalité

Toutes les données sur la toxicité létale aiguë extraites du document provisoire concernant les AEGL de l'US-EPA (2008) sont présentées dans le tableau ci-dessous. Toutes les études rapportées dans le tableau sont décrites dans le rapport US-EPA (2008).

Tableau 4 : données expérimentales sur la mortalité après une exposition à la méthylamine chez l'animal (d'après US-EPA, 2008)

Espèce	Durée d'exposition	Concentration (ppm)	Mortalité	Effets
Rats	6 min 20 min 60 min	17 600 à 35 300 10 600 à 17 400 4 100 à 8 670	CL ₅₀ =24 400 ppm CL ₅₀ =9 600 ppm CL ₅₀ =7 110 ppm	Difficultés respiratoires, râles, halètement, opacité cornéenne, lésions pulmonaires
	60 min	1 500 3 000 6 000 12 000 24 000	Mortalité dans chaque groupe de dose 0/10 2/10 6/10 10/10 10/10 CL ₅₀ = 4 830 ppm	La nécropsie a révélé des congestions de la muqueuse des voies aériennes supérieures, des poumons et du foie
	4 h	1865 - 10469	CL ₅₀ = 4 800 ppm	Dyspnée, apathie, convulsions, rougeurs et/ou hémorragies au niveau de la bouche, du nez et des yeux, salivation importante, fermeture spasmodique des yeux, bronchopneumonie ; signes persistants de 8 à 14 jours après l'exposition.
	4 h	517 1 465 2 063 3 213	Mortalité dans chaque groupe de dose 2/20 5/20 17/20 20/20 CL ₅₀ = 1 740 ppm	Aux concentrations non précisées : irritation pulmonaire, difficultés respiratoires, lésions de la muqueuse nasale, opacité cornéenne, congestion pulmonaire, emphysème, hémorragies digestives, cyanose au niveau de la langue et des gencives, nécroses du cortex rénale (femelles).
	150 min	100, 200, 300, 400, 500	CL ₅₀ = 448 ppm (24h)	Observation de 24h de rates albinos (nombre non spécifié) ; exposition statique. Gêne respiratoire, dyspnée, production excessive de larmes, excitation, nécrose des tissus de la figure, hémorragie pulmonaire, augmentation de la peroxydation des lipides pulmonaires à 400 et 500 ppm
Souris	2 heures	inconnue	CL ₅₀ = 1890 ppm	Agitation, sécrétion sanguine au niveau du nez, gêne respiratoire, cyanose, tremblement de la tête, spasmes,

				hémorragie pulmonaire, pathologie des vaisseaux des organes internes et du cerveau, foie, reins.
--	--	--	--	--

Dans une étude de mortalité (concentration létale pour 50% de l'effectif CL₅₀) par inhalation rapportée par l'US-EPA (2008), des rats CD Sprague-Dawley (âgés de 49 à 65 jours) ont été exposés, corps entier à de la méthylamine anhydre à différentes concentrations et pour 3 durées différentes (6, 20 et 60 minutes). Les animaux ont été observés pendant 14 jours avant d'être sacrifiés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : tableau récapitulatif des données de mortalité chez le rat suite à une exposition à la méthylamine (d'après US-EPA, 2008)

Exposition Durée	concentration (ppm)	Mortalité	Observations CL ₅₀ calculée	Nécropsie	
				Anomalies oculaires	Poumons (congestion ou rouge)
6 minutes	17600	0/10	Difficulté à respirer, râles, opacité de la cornée CL ₅₀ =24 400 ppm	10/10	0/10
	22500	3/10		10/10	3/10
	26200	9/10		7/10	9/10
	26500	6/10		10/10	4/10
	35300	9/10		9/10	8/10
20 minutes	10600	3/10	Difficulté à respirer, râles, opacité de la cornée A 10 800 ppm une femelle avait une démarche anormale immédiatement après l'exposition CL ₅₀ =9 600 ppm	7/10	2/10
	10800	7/10		10/10	6/10
	11000	6/10		10/10	7/10
	11600	10/10		10/10	8/10
	13900	8/10		10/10	8/10
	17400	9/10		10/10	9/10
60 minutes	4100	0/10	Difficulté à respirer, râles, opacité de la cornée CL ₅₀ =7 110 ppm	4/10	0/10
	6370	2/10		8/10	2/10
	7000	4/10		5/10	4/10
	7100	6/10		7/10	6/10
	8670	9/10		10/10	8/10

Kinney et al. (1990) (étude conduite par des industriels) ont exposé par inhalation (nez seul) des groupes de 10 rats mâles CD âgés de huit semaines, à 75, 250 ou 750 ppm de méthylamine, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 14 jours et ont comparé les résultats avec les résultats obtenus pour un groupe de 10 rats exposés à l'air. Les concentrations ont été obtenues en diluant la méthylamine sous forme gazeuse dans de l'air (15 L.min⁻¹) et contrôlées par spectroscopie infrarouge toutes les 30 minutes.

La moitié des animaux ont été sacrifiés dès la fin de la période d'exposition. L'autre moitié a été sacrifiée deux semaines plus tard, à l'exception des animaux du groupe exposé à 750 ppm. Dans ce groupe, 4 animaux sont décédés ou ont été sacrifiés *in extremis* pendant la 8^{ème} ou la 10^{ème} exposition. Un autre animal est décédé le 12^{ème} jour après la fin de l'exposition. Les organes de tous les animaux ont fait l'objet d'une analyse microscopique et certains organes spécifiques ont été pesés (cœur, poumons, foie, pancréas, reins, testicules et thymus).

Dans tous les groupes exposés, l'examen clinique des animaux a montré des écoulements nasaux rougeâtres, plus sévères à 250 et 750 ppm. Les animaux de ce dernier groupe étaient hyperactifs, agressifs et éprouvaient des difficultés à respirer. Ils présentaient également des râles au niveau pulmonaire, des suintements oculaires et nasaux, des diarrhées, un poil non lustré et des pertes de poils au niveau facial. Plusieurs symptômes ont persisté pendant la période de récupération (bruits au niveau pulmonaire, écoulements nasaux rougeâtres, diarrhées, opacité oculaire).

A 750 ppm, une diminution significative du poids corporel a été observée dès le 3^{ème} jour d'exposition.

A 750 ppm, l'examen biologique a montré une augmentation du cholestérol sérique, de l'activité de l'alanine et de l'aspartate aminotransférase, une diminution des protéines sériques et des variations de certains paramètres hématologiques (augmentation du nombre d'érythrocytes, de neutrophiles et des monocytes ainsi qu'une augmentation des concentrations en hémoglobine et de l'hématocrite). Suite à une période de récupération de 14 jours, un retour à la normale des paramètres hématologiques et biochimiques a été noté.

A 750 ppm, l'examen anatomopathologique a montré des altérations macroscopiques et microscopiques similaires chez les animaux morts au cours de l'exposition ainsi que ceux qui ont été sacrifiés *in extremis* ou à la fin de l'exposition. Ces altérations consistaient en une dilatation du tractus gastro-intestinal, une atrophie de la rate et du thymus liée à une déplétion lymphocytaire, une hypocellularité de la moelle osseuse, une nécrose hépatique et une congestion pulmonaire. Les auteurs interprètent cette déplétion lymphocytaire plus comme un effet secondaire reflétant l'état de stress des animaux (diminution du poids corporel) qu'une réponse spécifique à l'exposition à la méthylamine. Au niveau de la muqueuse respiratoire des fosses nasales, une dégénérescence, une nécrose conduisant à une atrophie et une perforation du septum ont également été observées (Tableau 6).

À 250 ppm, le principal organe affecté était la muqueuse des fosses nasales qui présentait suite à l'exposition les lésions suivantes : érosions, ulcérations, nécroses et présence de caillots sanguins. Ces lésions n'étaient pas réversibles après une période de récupérations de 14 jours. À l'exception de valeurs d'azotes uréiques élevés, la biochimie clinique et l'hématologie n'ont pas montré d'effets en lien avec l'exposition à la méthylamine dans ce groupe.

Le groupe exposé à 75 ppm n'a montré qu'une faible irritation transitoire de la muqueuse nasale à la fin de l'exposition; l'irritation disparaissant après deux semaines d'arrêt de l'exposition.

Selon les résultats de cette étude, l'exposition répétée des rats à 250 ppm de méthylamine peut induire des effets sur les voies aériennes supérieures. Une exposition répétée à des concentrations plus importantes (750 ppm) n'est pas tolérée induisant la mort, une atteinte hépatique et des modifications du système hématopoïétique.

Tableau 6 : prévalence des lésions du tractus respiratoire chez les rats exposés à la méthylamine (d'après Kinney et al., 1990)

Observations	0 ppm		75 ppm		250 ppm		750 ppm	
	14 J* (n = 5)*	R14* (n = 5)	14 J (n = 5)	R14 (n = 5)	14 J (n = 5)	R14 (n = 5)	14 J (n = 7)	R14 (n = 3)
Pneumopathie interstitielle focale	1	3	3	4	1	4	1	2
Congestion des poumons	0	0	1	0	0	0	3	1
Bronchiolite mucineuse	1	0	1	0	0	0	1	0
Trachéite	0	1	2	1	0	0	2	0
Nécrose/ulcération de la muqueuse respiratoire	0	0	0	0	5	1	5	1
Régénération/métaplasie de la muqueuse des fosses nasales	4	2	3	2	5	5	5	3
Rhinite	4	2	1	2	0	3	1	3

Caillots sanguins dans la cavité nasale	3	2	0	3	3	4	2	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

* J14 : observations au terme de 10 jours d'exposition (+ 2 fois 2 jours de repos) ; R14 : observations au terme de 14 jours de récupération ; n : nombre d'animaux examinés.

4.2.1.2 Toxicité non-létale

Les études de toxicité par inhalation chez l'animal recensées dans la littérature sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : données expérimentales sur les effets non-létaux après une exposition à la méthylamine chez l'animal (d'après US-EPA, 2008)

Espèce	Durée d'exposition	Concentration (ppm)	Effets
Rat	30 min	465	Sacrifice après 24h Pas de signes visibles de détresse, mais la cage thoracique était remplie de caillots sanguins et de sérum, une pneumonie interstitielle marquée et une séparation des parois des vaisseaux sanguins ont été observées
			Sacrifice après 1, 4 ou 10 semaines. Après une semaine, les poumons étaient pâles avec des œdèmes importants et des infiltrations de monocytes et d'histiocytes Après 4 semaines, un léger œdème interstitiel et une sévère pneumonie interstitielle progressant vers une fibrose à la 10 ^{ème} semaine ont été notés
Souris	15 min	RD ₅₀ = 141 ppm (calculé)	La RD ₅₀ correspond à la concentration d'exposition qui entraîne 50% de diminution de la fréquence respiratoire chez les animaux exposés (irritation des voies respiratoires).
Lapin	40 min	102	Seuil d'irritation se manifestant par une baisse de la fréquence respiratoire.
		39	Modification des réflexes conditionnés.
Chat	30 min	157	Seuil d'irritation se manifestant par une augmentation de la salivation.

Jeevaratnam et Sriramachari (1994) ont exposé quatre rats mâles Wistar durant 30 minutes à 1,08 mg.m⁻³ de méthylamine (465 ppm). L'atmosphère a été générée en chauffant une solution aqueuse de 40% dans la chambre d'exposition. La concentration a été calculée sans mesure analytique. Vingt-quatre heures plus tard, les animaux ont été sacrifiés. Un examen histologique a été réalisé. Seuls les résultats concernant les poumons ont été rapportés.

Les animaux n'ont montré aucun signe de détresse respiratoire et aucun n'est décédé. L'analyse histologique a montré que la cavité thoracique de presque tous les animaux était remplie de caillots sanguins et de sérum. Aucun signe d'hémorragie pulmonaire n'a été noté. Les poumons montraient des signes de pneumonie interstitielle et d'œdèmes périvasculaires sans dommages interstitiels ou d'œdèmes intra-alvéolaires.

La même équipe a conduit une étude similaire selon le même protocole, à l'exception du sacrifice des animaux, réalisée non pas 24 heures après l'exposition mais à une, quatre et dix semaines

suite à cette dernière (Sriramachari et Jeevaratnam 1994). Une semaine après l'exposition, les poumons étaient pâles et translucides avec des œdèmes importants. Le parenchyme pulmonaire et la zone périvasculaire étaient remplis d'un liquide clair avec une séparation des tissus s'étendant jusqu'aux vaisseaux sanguins. Quatre semaines après l'exposition, les poumons présentaient des pneumonies interstitielles sévères mais seulement des œdèmes interstitiels légers. Une coloration a révélé un début de fibrose. Même si les œdèmes pulmonaires étaient principalement observés une semaine après l'exposition, la pneumonie interstitielle progressait vers une fibrose.

Etudes chez la souris

Chez la souris mâle OF1 Swiss, selon Gagnaire et al. (1989), la RD₅₀ de la méthylamine est de 141 ppm suite à une exposition oro-nasale. Les animaux ont été exposés pendant 15 minutes au total à des concentrations de 85 à 192 ppm (sans précision des concentrations réellement testées) dans une chambre en acier inoxydable de 200 litres. L'effet sur la respiration a été noté entre 30 et 60 secondes et un retour à la normale après 15 minutes d'exposition était observé en deçà d'une minute.

Etudes chez le lapin

Chez le lapin, selon deux études citées dans le rapport provisoire AEGL de l'US-EPA (Izmerov et al., 1982 et Gorbachev, 1957 cités dans US-EPA, 2008), le seuil d'irritation suite à une exposition de 40 minutes évalué par une baisse du taux de respiration est de 102 ppm. Par ailleurs, une exposition à 39 ppm pendant 40 minutes perturbe l'activité réflexe de l'animal.

Etudes chez le chat

Chez le chat, le seuil d'irritation représenté par un excès de salivation a été déterminé à 157 ppm suite à une exposition unique de 30 minutes (Izmerov et al., 1982 et Gorbachev, 1957 cités dans US-EPA, 2008).

4.2.2 Toxicité à dose répétées

La neurotoxicité induite par la méthylamine tout comme celle de l'ammoniac est probablement due à leur capacité à induire la formation d'influx nerveux (Pirisino et al., 2005). La méthylamine et l'ammoniac agissent sur les canaux potassiques voltage-dépendants présents sur le neurone induisant une libération de neurotransmetteur. Comme l'ammoniac, la méthylamine peut provoquer une hypophagie (diminution de la prise de nourriture) chez des souris sans induire la libération de dopamine ou de sérotonine. Chez le rat, la méthylamine stimule la libération d'oxyde nitrique par l'hypothalamus qui est associée à l'apparition de certaines maladies neurodégénératives.

Dans le cadre d'une étude de toxicité chronique, Dabaev (1981) a exposé 800 rats blancs mâles et femelles de façon continue pendant six mois à des concentrations de 0,003 ; 0,008 ; 0,042 ; 0,213 ppm de méthylamine. L'auteur a évalué l'état général et l'activité des animaux, le poids corporel, les paramètres biochimiques et immunologiques, le poids des organes internes et a réalisé une analyse histologique. L'auteur a comparé les résultats obtenus chez les rats exposés aux résultats obtenus chez des rats non-exposés.

L'inhalation de méthylamine a provoqué diverses actions toxiques au niveau du système nerveux (diminution de l'activité d'orientation, l'inhibition des cholinestérases), une diminution du niveau d'érythrocytes et de l'activité des peroxydases et catalases sanguines. Les effets neurologiques étaient perceptibles dès la deuxième semaine d'exposition, principalement chez les animaux

exposés à la dose la plus importante. Aux concentrations de 0,008 et 0,042 ppm, les effets neurologiques ont été perçus respectivement aux 48 et 49^{ème} jour et 159 et 180^{ème} jour d'exposition. Aucun effet neurologique n'a été noté à la concentration de 0,003 ppm. L'auteur indique que chez les animaux exposés à la dose la plus importante, des effets histopathologiques ont été notés au niveau du foie, des reins des poumons et du cœur. Dans les groupes exposés à 0,008 et 0,042 ppm les effets étaient moins marqués et aucun effet n'a été constaté à la plus faible concentration (0,003 ppm).

Cette étude présente des limites méthodologiques qui ne permettent pas son utilisation pour la construction de valeurs limites (pas de précisions suffisantes sur l'exposition, notamment sur la manière de contrôler les concentrations testées, les effets investigués sont trop nombreux comme la génotoxicité chez les mâles et femelles, la mutagénèse, les marqueurs sanguins non-spécifiques...).

4.2.3 Cancérogénicité

Selon le document de l'ACGIH²² (2001), il n'existe aucune donnée sur la cancérogénicité de la méthylamine chez l'homme.

4.2.4 Reprotoxicité

D'après le rapport de l'US-EPA les études chez l'animal ne rapportent pas d'effet sur le cycle œstral, les indices de fertilité, la gestation, la survie à la naissance, la lactation, le poids moyen des petits à la naissance puis lors du sevrage mais rapporte une diminution significative de la taille moyenne des rats à la naissance lorsque les mères ont été exposées (Sarkar et Sastry, 1990 cité dans US-EPA, 2008).

Dans une étude antérieure chez le rat, citée dans le rapport du NTP²³, les auteurs ont constaté qu'une seule injection intracardiaque de chlorhydrate de méthylamine (dose non précisée) au 13^{ème} jour de la gestation n'a donné lieu à aucune malformation (Miller, 1971 cité dans NTP, 1996).

La toxicité pour la reproduction de la méthylamine a également été étudiée chez la souris. La méthylamine n'exercerait aucune toxicité maternelle ou fœtale lorsqu'elle est injectée en i.p (3 mmol.kg⁻¹) au milieu de la gestation (jour 8) à des souris suisses ou lorsqu'elle est injectée en i.p à des niveaux allant jusqu'à 5 mmol.kg⁻¹ (comme le sel de chlorhydrate) du 1^{er} au 17^{ème} jour de gestation à des groupes de souris CD-1 (6 à 8 animaux par groupe et 1 groupe de 29 souris non-exposées à la méthylamine) (Varma et al, 1990 ; Guest et Varma, 1991).

Une culture de 48 heures de cellules embryonnaires de souris (à 8 jours) en présence de méthylamine (0,75 ; 1,0 ; 2,0 mM) a provoqué une diminution de l'ADN, de l'ARN et de la teneur en protéines significativement corrélée à la dose d'exposition. Les auteurs ont supposé que la méthylamine peut agir comme un tératogène endogène, sous certaines conditions (Guest et Varma, 1991).

²² American Conference of Governmental Industrial Hygienists

²³ National Toxicology Program

5 Construction des VLEP et recommandations

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

En raison de son alcalinité (pKa de 10,65 à 25°C), la méthylamine est un irritant pour les voies respiratoires et les yeux chez l'Homme et l'animal. Chez l'Homme et l'animal, des études ont montré des effets irritants de la méthylamine pour les voies respiratoires et les yeux. Il a également été rapporté chez l'animal, à des concentrations très élevées de courtes durées, des effets de type détresse respiratoire, lésions oculaires et lésions pulmonaires ; ces dernières pouvant conduire à la mort. Ces effets étaient accompagnés de lésions au niveau du foie, du thymus, du pancréas et du cerveau.

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

5.1 Construction d'une VLCT-15min

L'étude de Kinney et al. (1990)²⁴, en dépit de ses limites mentionnées ci-dessous, a été retenue pour construire la VLCT-15min, en retenant la nécrose de la muqueuse respiratoire, observée à partir de 250 ppm, comme effet critique (LOAEL²⁵) et un NOAEL²⁶ de 75 ppm, exposition pour laquelle les auteurs rapportent un léger effet d'irritation nasale « only mild nasal irritation » qui était réversible après arrêt de l'exposition. Cet effet est par ailleurs réversible puisque au bout de 14 jours de récupération, 4 animaux sur 5 ne présentent plus d'effets.

Les autres effets tels la rhinite, la présence de caillots de sang dans les cavités nasales, la métaplasie des muqueuses des fosses nasales ne peuvent pas être retenus, car ils apparaissent déjà chez les contrôles.

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

- il y a 3 groupes d'exposition composés chacun de 10 rats et 1 groupe de rats non-exposés ;
- les animaux ne sont exposés que par inhalation (protocole « nez-seul ») ;
- un examen histopathologique a été réalisé ;
- un couple NOAEL/LOAEL peut être identifié à partir de cette étude.

Cette étude présente également certaines limites :

- il n'y a pas de tests statistiques effectués pour la significativité de l'effet en raison du nombre peu élevé d'animaux examinés (entre 5 et 7 par groupe d'exposition) ;

²⁴ Conditions expérimentales : 10 rats par dose + 10 rats non-exposés (air seul) ; 5 rats sacrifiés à la fin de la période d'exposition et 5 autres sacrifiés après une période de repos de 14 jours, exposés « nez seul » à des vapeurs de méthylamine (6h/jour, 5j/semaine pendant 2 semaines ; concentrations d'exposition 75, 250, 750 ppm).

²⁵ Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

²⁶ Dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

- de grandes variations des concentrations mesurées dans les chambres d'inhalation peuvent interroger la pertinence de la valeur retenue comme dose d'exposition ;
- les effets observés chez les animaux contrôles (métaplasie des muqueuses des fosses nasales)

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

- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la faiblesse de la base de données ;
- un facteur d'ajustement de 3 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle ;

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

Soit : $75 \text{ ppm} / 9 = 8,3 \text{ ppm}$ ou $10,75 \text{ mg.m}^{-3}$ (facteur de conversion à 20°C et 101 kPa²⁷).

Cette valeur de $10,75 \text{ mg.m}^{-3}$ est arrondie pour recommander une VLCT-15 min de 11 mg.m^{-3} .

5.2 Mention « peau »

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

5.3 Mention « ototoxique »

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

²⁷ Facteur de conversion : $1 \text{ mg.m}^{-3} = 0,772 \text{ ppm}$

6 Conclusions

VLEP-8h : aucune VLEP-8h recommandée

VLCT-15min : 11 mg.m⁻³

Mention « peau » : non

Mention « ototoxique » : non

7 Bibliographie

- ACGIH. (2001). Methylamine in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists, USA). 3 p.
- Anses. (2014a). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 122 p.
- Anses. (2014b). Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant et corrosif. Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France. 50 p.
- Anses. (2010). Recommandation en vue de limiter l'importance et du nombre de pics d'exposition dans une journée (partie 2). (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France), Fr. 36 p.
- AIHA. (1989). Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. (American Industrial Hygiene Association, Virginia). 90 p.
- Boosma F, van Dijk J, Bhaggoe UM, Bouhuizen AM and van den Meiracker AH. (2000). Variation in semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in plasma and tissues of mammals. *Compa. Biochem Physiol (Part C)*; 126: 69-78.
- Boor PJ., Trent MB, Lyles GA, Tao M and Ansari GAS. (1992). Methylamine metabolism to formaldehyde by vascular semicarbazide-sensitive amine oxidase. *Toxicol*; 73(3): 251-258.
- Conforti L, Raimondi L and Lyles GA. (1993). Metabolism of methylamine by semicarbazidesensitive amine oxidase in white and brown adipose tissue of the rat. *Biochem Pharmacol*; 46(4): 603-607.
- Dabaev NZ. (1981). On hygienic standards for monomethylamine in ambient air. *Gig Sanit*; 5: 7-9.
- Dar MS, Morselli PL and Bowman ER. (1985). The enzymatic systems involved in the mammalian metabolism of methylamine. *Gen Pharmacol*; 16: 557-560.
- Dar MS and Bowman ER. (1985). In vivo mammalian metabolism of methylamine and methylurea and their metabolic interrelationship. *Drug Metab. Dispos*; 13: 682-689.
- Davis EJ and deRopp RS. (1961). Metabolic origin of urinary methylamine in the rat. *Nature*; 190: 636-637.
- Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP and de Ceaurriz J. (1989). Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol*; 9: 301-304.
- Guest I and Varma DR. (1991). Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health*; 32: 319-330.
- INERIS. (2003). Seuil de toxicité aiguë. Méthylamine. (Institut national de l'environnement industriel et des risques, France). 25 p.
- Jeevaratnam K and Sriramachari S. (1994). Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. I. Pulmonary histopathology in the acute phase. *Arch Toxicol*; 69: 39-44.
- Keefer LK, Streeter AJ, Leung LY, Perry WC, Hu HS, Baillie TA. (1987). Pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies on the metabolism of formaldehyde and formate to carbon dioxide in rats in vivo. *Drug Metab. Dispos*; 15: 300-304.

- Kinney LA, Valentine R, Chen HC, Everett RM, Kennedy GL. (1990). Inhalation toxicology of methylamine. *Inhal Toxicol*; 2: 29-39.
- Krishna JG and Casida JE. (1966). Fate in rats of the radiocarbon from ten variously labeled methyl and dimethylcarbamate-C14 insecticide chemicals and their hydrolysis products. *J Agr Food Chem*; 14: 98-105.
- Lam WW, Kim JH, Sparks SE, Quistad GB, Casida JE. (1993). Metabolism in rats and mice of the soil fumigants metham, methyl isothiocyanate, and dazomet. *J Agric Food Chem*; 41: 1497-1502.
- Lyles GA and McDougall SA. (1989). The enhanced daily excretion of urinary methylamine in rats treated with semicarbazide or hydralazine may be related to the inhibition of semicarbazide-sensitive amine oxidase activities. *J Pharm. Pharmacol*; 41: 97-110.
- McKennis H, Turnbull LB, Schwartz SL, Tamaki E, Bowman ER. (1962) Demethylation in the metabolism of (-) nicotine. *J Biol Chem*; 237: 541-546.
- NTP. (1996). Summary of data for chemical selection. Methylamine CAS N° 74-89-5. (National Toxicology Program, USA). 36 p.
- Pirisino R, Ghelardini C, DeSiena G, et al. (2005). Methylamine: A new endogenous modulator of neuron firing?. *Med Sci Monit*; 11: 257-261.
- Precious E, Gunn CE and Lyles GA. (1988). Deamination of methylamine by semicarbazide sensitive amine oxidase in human umbilical artery and rat aorta. *Biochem Pharmacol*; 37(4): 707-713.
- Schayer RW, Smiley RL, Kaplan EH. (1952). The metabolism of epinephrine containing isotopic carbon. II. *J Biol Chem*; 198: 545-551.
- Schwartz DE. (1966). Comparative metabolic studies with Natulan®, methylhydrazine and methylamine in rats. *Experientia*; 22: 212-213.
- Sriramachari S, Jeevaratnam K. Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. II. Pulmonary histopathology in the subacute and chronic phases. *Arch Toxicol*. 1994; 69(1): 45-51.
- Streeter AJ., Nims RW., Sheffels PR., Hrabie JA, Ohannesian L, Heur YH, Mico BA, Keefer LK. (1990). Deuterium isotope effect on the toxicokinetics of monomethylamine in the rat. *Drug Matabol. Dispos*; 18: 447-452.
- Threadgill MD, Axworthy DB, Baillie TA, et al. (1987). Metabolism of N-methylformamide in mice: Primary kinetic deuterium isotope effect and identification of S-(N-methylcarbamoyl)glutathione as a metabolite. *J Pharmacol Exp Ther*; 242: 312-319.
- Tulip K and Timbrell JA. (1988). Comparative hepatotoxicity and metabolism of N-methylformamide in rats and mice. *Arch Toxicol*; 62: 167-176.
- US-EPA. (2008). Acute exposure guideline level (AEGs) for monomethylamine - Interim. (United-State Environmental Protection Agency: Washington, USA). 46 p.
- Varma DR, Guest I, Smith S, Mulay S. (1990). Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health*; 30(1): 1-14.
- Yu PH. (1990). Oxidative deamination of aliphatic amines by rat aorta semicarbazide-sensitive amine oxidase. *J Pharm Pharmacol*; 42: 882-884.

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

1 Présentation et discussion des méthodes de mesure de la méthylamine dans l'air des lieux de travail

1.1 Recensement et classement des méthodes de mesure

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

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

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

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail

N°	Principe	Protocoles ²⁸	Catégorie au regard de la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP
1	Prélèvement sur filtre en fibres de verre imprégné - chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (CLHP-SM)	IRSST Analyse des amines par LC-MS Méthode 363	3
2	Prélèvement sur tube de gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyl et NaOH ou KOH – analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur ultra-violet/visible (HPLC/UV-VIS)	INRS MétroPol 026 : 2004	3
3	Prélèvement sur tube de charbon actif traité d'acide sulfurique (précédé par un filtre en téflon) – désorption eau - analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité.	Méthylamine méthode BGIA 7853 : 2005	1 B (pour le suivi des expositions court terme) 2 (pour le contrôle technique réglementaire)

²⁸ INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité ; IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail ; BGIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration.

4	Prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné de chlorure de NBD - désorption dans du tétrahydrofurane - Analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible.	Méthylamine OSHA Method No 40 : 1982	1 B (pour le suivi des expositions court terme et pour le contrôle technique réglementaire)
----------	--	---	--

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

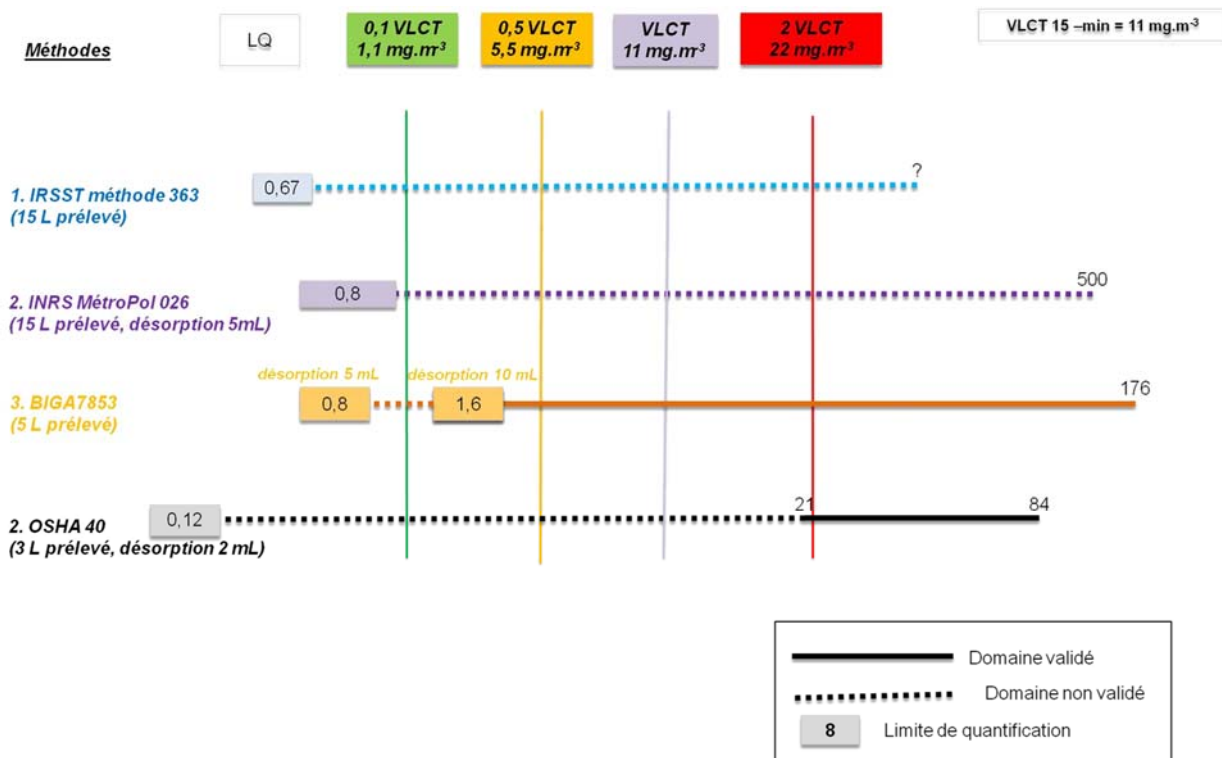


Figure 2 : domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 VLCT-15min recommandée par le CES VLEP pour la méthylamine

1.2 Discussion des méthodes de mesure

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

1.2.1.1 Méthode N° 3 : Prélèvement sur tube de charbon actif traité d'acide sulfurique (précédé par un filtre en téflon) - désorption avec de l'eau – analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité

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

Domaine de validation

Le domaine de validation est de 0,2-22 mg.m⁻³ pour 40 L soit 1,6 -176 mg.m⁻³ pour 5 L d'air prélevé, ce qui correspond à 0,15 à 16 fois la VLCT-15 min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection

La limite de détection est de 0,4 mg.m⁻³ pour 5 L d'air prélevé

Limite de quantification

La limite de quantification est de 1,6 mg.m⁻³ pour 5 L d'air prélevé et un volume de désorption de 10 mL, ce qui correspond à 0,15 fois la VLCT-15min. Avec un volume de désorption de 5 mL, la limite de quantification serait de 0,8 mg.m⁻³

Efficacité de désorption

L'efficacité de désorption moyenne est de 88 % sur le domaine de validation

Taux de récupération

Après une conservation de 2 semaines à température ambiante et puis deux semaines à + 4° C il n'est pas constaté de changement significatif.

Capacité de piégeage/volume de claquage

Non renseigné mais la borne supérieure du domaine de validation dépasse largement 2 fois la VLCT-15min.

Linéarité du détecteur

La linéarité a été vérifiée sur la gamme 0,33 à 8,5 mg.L⁻¹ pour 40L d'air prélevé, soit de 2,6 à 68 mg.m⁻³ pour 5 L d'air prélevé.

Spécificité de la méthode

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

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

Conditions environnementales

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

Conservation des échantillons

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

Conservation 2 semaines à température ambiante et puis deux semaines à + 4° C : pas de changement significatif.

Domaine de mesure accessible

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

Incertitude

L'incertitude élargie de la méthode n'est pas mentionnée. Les coefficients de variation précisés sont inférieurs à 2,2 % sur la plage 3,5 à 223 mg.m^{-3} (pour 5L d'air prélevé).

La méthode est validée sur l'intervalle 0,15 – 15 VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme. Elle ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP, néanmoins avec un volume de désorption de 5 ml au lieu de 10 ml, la limite de quantification peut être adaptée. Elle est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle technique de cette VLCT-15min.

1.2.1.2 Méthode N° 4 : Prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné - désorption dans du tétrahydrofurane - analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible.

La méthode n°4, décrite par le protocole OSHA 40 : 1982, consiste à effectuer un prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné de 10% de chlorure de NBD (7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole) puis une désorption dans du tétrahydrofurane contenant 5% de chlorure de NBD et une analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible.

Les données de validation ont été obtenues pour un volume d'air prélevé de 10 L, correspondant à un prélèvement de 50 min à $0,2 \text{ L.min}^{-1}$.

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

Domaine de validation

21,17-84,67 mg.m^{-3} pour 3 L d'air prélevé ce qui correspond à 1,9 à 7,7 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Limite de détection

$0,12 \text{ mg.m}^{-3}$ pour 3L d'air prélevé.

Limite de quantification

$0,12 \text{ mg.m}^{-3}$ pour 3L d'air prélevé, nettement inférieur au dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

Efficacité de désorption

Moyenne sur le domaine de validation : 94,3 %

Taux de récupération

> 97 % pour les échantillons prélevés en atmosphère contrôlée (10,9 ppm de méthylamine, HR = 80%, T = 23°C, P = 640 mm Hg, prélèvement pendant 50min à 0,2 L.min⁻¹) et stockés 15 jours à température ambiante ou 15 jours à 0°C.

Capacité de piégeage/volume de claquage

5 % de claquage après aspiration de 31,6 L pour une concentration de 25,8 mg.m⁻³, ce qui correspond à une capacité de 0,814 mg de méthylamine sur le tube

Linéarité du détecteur

Bonne pour l'étendue étudiée

Spécificité de la méthode

Au niveau analytique: séparation des dérivés d'autres amines aliphatiques,

Conditions environnementales

Non renseignées

Conservation des échantillons

Pas de perte pour stockage pour 15 jours (température ambiante ou 0° C)

Domaine de mesure accessible

Considérant le domaine limité de validation, mais tenant compte de la faible limite de quantification et la linéarité du détecteur, le domaine de 0,1 (1,1 mg.m⁻³) à 2 fois (22 mg.m⁻³) la VLCT-15 min est accessible.

Incertitude

Le protocole de l'OSHA précise une fidélité élargie de $\pm 11,2\%$ (intervalle de confiance à 95% et incluant une erreur supplémentaire liée au prélèvement de $\pm 5\%$).

Au regard des données de validation présentées, du domaine de mesure accessible, la méthode répond aux exigences de la norme NF EN 482 et permet de mesurer le dixième de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT-15min et des expositions court terme.

1.2.2 Explication de la classification des méthodes en catégorie 3

1.2.2.1 Méthode n°1 : Prélèvement sur un filtre de verre imprégné - analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (CLHP-SM)

Un résumé de la méthode se trouve sur le site de l'IRSST (www.irsst.qc.ca/-RSST74-89-5.html, accédé le 02/10/2013).

La méthode n'a pas été publiée. Seul le débit de prélèvement (1 L.min⁻¹) et le volume 15 L sont renseignés.

La méthode est classée en catégorie 3 car elle n'a pas été publiée ce qui ne permet pas d'évaluer les performances vis-à-vis des exigences.

1.2.2.2 Méthode N°2 : Prélèvement sur tube de gel de silice – désorption dans un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH – analyse par HPLC/UV

La méthode n°2 décrite par le protocole INRS MétroPol 026 : 2004, consiste à effectuer un prélèvement sur tube de gel de silice, puis une désorption dans un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH et une analyse par HPLC/UV.

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

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

Aucune donnée de validation n'est disponible dans le protocole, hormis un taux de récupération déterminé par dopage. Ce taux de récupération est supérieur à 95% pour des échantillons dopés avec 10 µL de solution standard de concentration allant de 5,75 à 122,13 g.L⁻¹, ce qui correspond à une gamme de concentration de 3,8 à 81,4 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé.

La méthode est donc classée en catégorie 3.

2 Conclusions et recommandations

Parmi les quatre méthodes recensées, seule la méthode décrite par le protocole OSHA 40 : 1982 répond aux exigences de la norme NF EN 482. Elle consiste à effectuer un prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné de chlorure de NBD, puis une désorption dans du tétrahydrofurane et une analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible. Il est possible de mesurer le dixième de la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP.

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

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

Les méthodes n°1 et n°2, décrites respectivement par le protocole IRSST 363 et INRS MétroPol 026, sont classées en catégorie 3 du fait de l'absence de donnée de validation publiée.

Ainsi, au regard de l'évaluation réalisée, le CES recommande pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min la méthode n°4, décrite par le protocole OSHA 40. Les méthodes n°3 et 4 sont recommandées pour le suivi des expositions court terme.

Méthode		Protocole	Catégorie	
			pour contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min	pour le suivi des expositions court terme
N°	descriptif			
1	Prélèvement sur filtre en fibres de verre imprégné de chlorure de NBD- chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (CLHP-SM).-	IRSST Analyse des amines par LC-MS Méthode 363	3	
2	Prélèvement sur tube de gel de silice - désorption avec un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyl et NaOH ou KOH – analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détecteur UV-VIS	INRS MétroPol 026 : 2004	3	
3	Prélèvement sur tube de charbon actif traité d'acide sulfurique (précédé par un filtre en téflon) – désorption eau - analyse par chromatographie ionique avec détecteur de conductivité.	BGIA 7853 : 2005	2	1B
4	Prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné - désorption dans du tétrahydrofurane - Analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence ou lumière visible.	OSHA 40 : 1982	1B	

3 Bibliographie

- NF EN 482 (2012) : Exposition sur les lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.
- IRSST Analyse des amines par LC-MS Méthode 363, méthode non publiée (<http://www.irsst.qc.ca/-RSST74-89-5.html>, accédé le 17/05/2013)
- INRS MétroPol 026 : 2004 : Amines par chromatographie liquide haute performance (amines primaires et secondaires) ([http://www.inrs.fr//inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_metropol_view/5B19B4709F049B0CC1256D5C004216B6/\\$File/026.pdf](http://www.inrs.fr//inrs-pub/inrs01.nsf/inrs01_metropol_view/5B19B4709F049B0CC1256D5C004216B6/$File/026.pdf), accédé le 17/05/2013)
- BGIA 7853 : 2005 : Méthylamine – IFA Arbeitsmappe Kennzahl 7853
- OSHA Sampling and Analytical Method 40 : 1982 : Méthylamine (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org040/org040.html>, accédé le 17/05/2013)

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

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

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

M. Viau

Président du CES

ANNEXES

Annexe 1 : consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 12/06/2015 au 12/08/2015.

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

- Arkema

Annexe 2 : partie A – les seuils de toxicité aiguë

Tableau 9 : acute exposure guideline levels de l'US-EPA (2008)

Classification	Exposure Duration				
	10 min	30-min	1-h	4-h	8-h
AEGL-1 (Non-disabling)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)	15 ppm (19 mg/m ³)
AEGL-2 (Disabling)	160 ppm (200 mg/m ³)	92 ppm (120 mg/m ³)	64 ppm (80 mg/m ³)	31 ppm (39 mg/m ³)	21 ppm (27 mg/m ³)
AEGL-3 (Lethal)	910 ppm (1200 mg/m ³)	510 ppm (650 mg/m ³)	350 ppm (440 mg/m ³)	170 ppm (220 mg/m ³)	110 ppm (140 mg/m ³)

Les seuils de toxicité aiguë de l'INERIS (2003)

◆ **Seuils d'effets létaux**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	41 275	32 500
10	12 027	9 470
20	8 293	6 530
30	6 667	5 250
60	4 597	3 620

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	10 394	8 184
10	3 054	2 405
20	2 112	1 663
30	1 702	1 340
60	1 177	927

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	591	465
10	591	465
20	591	465
30	591	465
60	591	465

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

Annexe 3B.1 : Méthode n°1 (IRSST Analyse des amines par LC-MS - Méthode 363)

Un résumé de la méthode (prélèvement sur filtre de verre imprégné) se trouve sur le site de l'IRSST (accédé le 31.01.2013): www.irsst.qc.ca/-RSST74-89-5.html.

La méthode n'a pas été publiée. Seul le débit de prélèvement (1 L.min⁻¹), le volume 15 L et la quantité minimale rapportée (10 µg) sont renseignés.

Annexe 3B.2 : Méthode n°2 (prélèvement sur tube de gel de silice – désorption dans un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluyle et NaOH ou KOH – ajout NH₄OH – Analyse par HPLC/UV)

METHODE n°2		Prélèvement sur tube de gel de silice – désorption dans un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluyle et NaOH ou KOH – ajout NH₄OH – Analyse par HPLC/UV
DESCRIPTION		
Paramètres		INRS MétroPol 026 : 2004
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif / passif	actif
	Système de prélèvement	Tube en verre, longueur 50 mm, diamètre intérieur 6 mm, contenant 0,350g de gel de silice (30-70 mesh).
	Débit	0,5 à 1 L/min
	Volume	Volume recommandé: 15 à 120 L
	Durée	Maximum 15 minutes pour VLCT (15 L)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 5 à 10 mL de mélange acétonitrile/chlorure de m-toluyle ($4 \cdot 10^{-2}$ M) et 0,2 mL de NaOH ou KOH 5M. Ajout de 0,2 mL de NH ₄ OH pour détruire l'excès de réactif.
	Technique d'analyse	HPLC/UV ($\lambda = 250$ nm). Phase inverse, colonne remplie de phase de silice greffée C18, 5 μ m.
	Paramètres analytiques	Éluant : mélange acétonitrile/eau (en général 55/45 à moduler en fonction de l'amine à doser). Étalonnage externe (dérivé d'amines).

METHODE n°2		Prélèvement sur tube de gel de silice – désorption dans un mélange acétonitrile/chlorure de m-toluoyle et NaOH ou KOH – ajout NH ₄ OH – Analyse par HPLC/UV
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres		INRS MétroPol 026: 2004
Domaine de validation / étendue de mesure		0,24 à 150 mg.m ⁻³ pour 50 L d'air prélevé (pour 15 L : 0,8 à 500 mg.m ⁻³)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		NR
Taux de récupération		Pour des échantillons dopés avec 10 µL de solution standard de concentration allant de 5,75 à 122,13 g.L ⁻¹ , ce qui correspond à une gamme de concentration de 3,8 à 81,4 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé le pourcentage de récupération varie de 98 ± 2 % à 93 ± 3 %
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		NA
Capacité / Volume de claquage		NR
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		NR
Essais de conservation et de stockage avant analyse		NR
Conditions environnementales		NR
Sélectivité		Sur la base de l'optimisation des paramètres chromatographiques
Spéciation		Oui
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	NR
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	NR
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		-

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

METHODE n°3		Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique - désorption eau - analyse par chromatographie ionique
DESCRIPTION		
Paramètres		BGIA 7853 : 2005
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Gaz
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique type Orbo 77 (bille de charbon imprégné d'acide sulfurique (20/30), (500/100mg)) Un filtre téflon diamètre 37mm est positionné en amont du tube, afin de limiter l'entrée des particules dans le tube.
	Débit	20L.h ⁻¹ soit 0,33 L.min ⁻¹
	Volume	Recommandé : 40 L (5L pour VLCT-15min)
	Durée	2h (15min pour suivi court terme)
Analyse	Préparation échantillon	Le filtre et la laine de verre des tubes sont écartés. L'extraction du tube se fait avec 10 mL d'eau dans un bain à ultrasons durant 15 minutes. Laisser refroidir 30 minutes. Le surnageant est filtré avant injection sur un filtre à membrane.
	Technique d'analyse	Chromatographie ionique sur colonnes IonPac GC14 et IonPac CS14 avec un suppresseur auto-générateur cationique. Détecteur de conductivité
	Paramètres analytiques	Éluant A: 10% Acétonitrile, éluant B eau pure, éluant C 47,5 mmol.L ⁻¹ acide sulfurique avec un programme de gradient. Injection de 25 µL.

METHODE n°3		Prélèvement sur tube de charbon actif imprégné d'acide sulfurique - désorption eau - analyse par chromatographie ionique
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres		BGIA 7853 : 2005
Domaine de validation / étendue de mesure		0,2-22 mg par m ³ pour 40 L soit 1,6 à 176 mg.m ⁻³ pour 5 L
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		88 % sur le domaine de validation (génération atmosphère contrôlée, prélèvement pendant 2h à 20L.h ⁻¹ , HR = 35 à 80%, mélange de gaz certifiés (triméthylamine : 3000ppm, diméthylamine : 2000 ppm, et méthylamine : 5000 ppm).
Taux de récupération		-Cf. essais de conservation
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		NA
Capacité / Volume de claquage		NR
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Vérifiée sur la gamme 0,33 à 8,5 mg.L ⁻¹ pour 40L d'air prélevé, soit de 2,6 à 68 mg.m ⁻³ pour 5 L d'air prélevé.
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Conservation 2 semaines à température ambiante et puis deux semaines à + 4° C: Pas de changement significatif. <i>(tubes prélevés en atmosphère contrôlée à 2 concentrations (40 L prélevé à 2mg.m⁻³, et 40 L prélevé à 7,5 mg.m⁻³),</i>
Conditions environnementales		NR
Sélectivité		Après séparation chromatographique pas d'interférences
Spéciation		oui
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Incertitude élargie non mentionnée. Coefficient de variation : 2,2 % à 0,44 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 3,5 mg.m ⁻³ pour 5L ; 1,7 % à 1,7 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 13,6 mg.m ⁻³ pour 5L ; 0,9 % à 7,0 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 56 mg.m ⁻³ pour 5L ; 1,1 % à 13,9 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 111 mg.m ⁻³ pour 5L ; 1,9 à 27,9 mg.m ⁻³ pour 40 L, soit 223 mg.m ⁻³ pour 5L
	Limite de détection	0,05 mg.m ⁻³ pour 40 L d'air prélevé, soit 0,4 mg.m ⁻³ pour 5 L
	Limite de quantification	0,2 mg.m ⁻³ pour 40 L d'air prélevé, soit 1,6 mg.m ⁻³ pour 5 L
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		-

Annexe 3B.4. Méthode n°4 (prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de chlorure de NBD – désorption avec un mélange chlorure de NBD/tétrahydrofurane – analyse par HPLC / détection fluorescence ou visible)

METHODE n°4		Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de chlorure de NBD – désorption avec un mélange chlorure de NBD/tétrahydrofurane – analyse par HPLC / détection fluorescence ou visible
DESCRIPTION		
Paramètres		OSHA 40 : 1982
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		Gaz
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tube de XAD-7 imprégné de 10% de chlorure de NBD (7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole)
	Débit	0,2 L.min ⁻¹
	Volume	Volume recommandé 10L (3 L pour VLCT-15min)
	Durée	50 min (15 min pour VLCT-15min)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 2 mL tétrahydrofurane contenant 5 % de NBD. Ajouter 25 mg de bicarbonate de soude.
	Technique d'analyse	Analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance avec un détecteur de fluorescence (excitation 465 nm; émission 525 nm)
	Paramètres analytiques	Solvant: iso-octane/isopropanol 80:20 à 2 mL.min ⁻¹

METHODE n°4		Prélèvement sur tube XAD-7 imprégné de chlorure de NBD – désorption avec un mélange chlorure de NBD/tétrahydrofurane – analyse par HPLC / détection fluorescence ou visible
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres		OSHA 40 : 1982
Domaine de validation / étendue de mesure		6,35-25,4 mg.m ⁻³ pour 10 L soit pour 3 L : 21,17 à 84,67 mg.m ⁻³)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption		Moyenne: 94,3 % sur le domaine de validation (déterminé par dopage de tubes)
Taux de récupération		> 97 % pour les échantillons prélevé en atmosphère contrôlée (10,9 ppm de méthylamine, HR = 80%, T = 23°C, P = 640 mmHg, prélèvement pendant 50min) 0,2 L.min ⁻¹) et stockés 15 jours à température ambiante ou 15 jours à 0°C.
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage		NA
Capacité / Volume de claquage		5 % de claquage après aspiration de 31,6 L pour une concentration de 25,8 mg.m ⁻³ , ce qui correspond à une capacité de 0,814 mg de méthylamine sur le tube (échantillons prélevés en atmosphère contrôlée : HR = 80%, T = 24,8%, P = 644 mmHg)
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)		Bonne pour l'étendue étudiée
Essais de conservation et de stockage avant analyse		Pas de perte pour stockage pour 15 jours (température ambiante ou 0° C) (Cf. taux de récupération)
Conditions environnementales		Une étude d'interférence a été réalisée en prélevant des échantillons (10L) dans une atmosphère test contenant 10 ppm de méthylamine, éthylamine et diméthylamine (HR = 80%). Il n'y a pas d'interférence des autres amines sur la détermination de la méthylamine.
Sélectivité		Au niveau analytique: séparation des dérivés d'autres amines aliphatiques,
Spéciation		Oui
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	Fidélité élargie = ± 11,2% (intervalle de confiance à 95% et incluant une erreur supplémentaire liée au prélèvement de ± 5 %)
	Limite de détection	0,035 mg.m ⁻³ (pour 10 L)
	Limite de quantification	0,035 mg.m ⁻³ (pour 10 L) Pour 3 L: 0,12 mg.m ⁻³
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires		-

Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
17/05/2014	01	Adoption par le CES VLEP pour mise en consultation publique
07/03/2016	02	Version finale (ajout de la procédure de consultation et modifications mineures)



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)