

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

## Le peroxyde de méthyléthylcétone

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Janvier 2019 - Édition scientifique



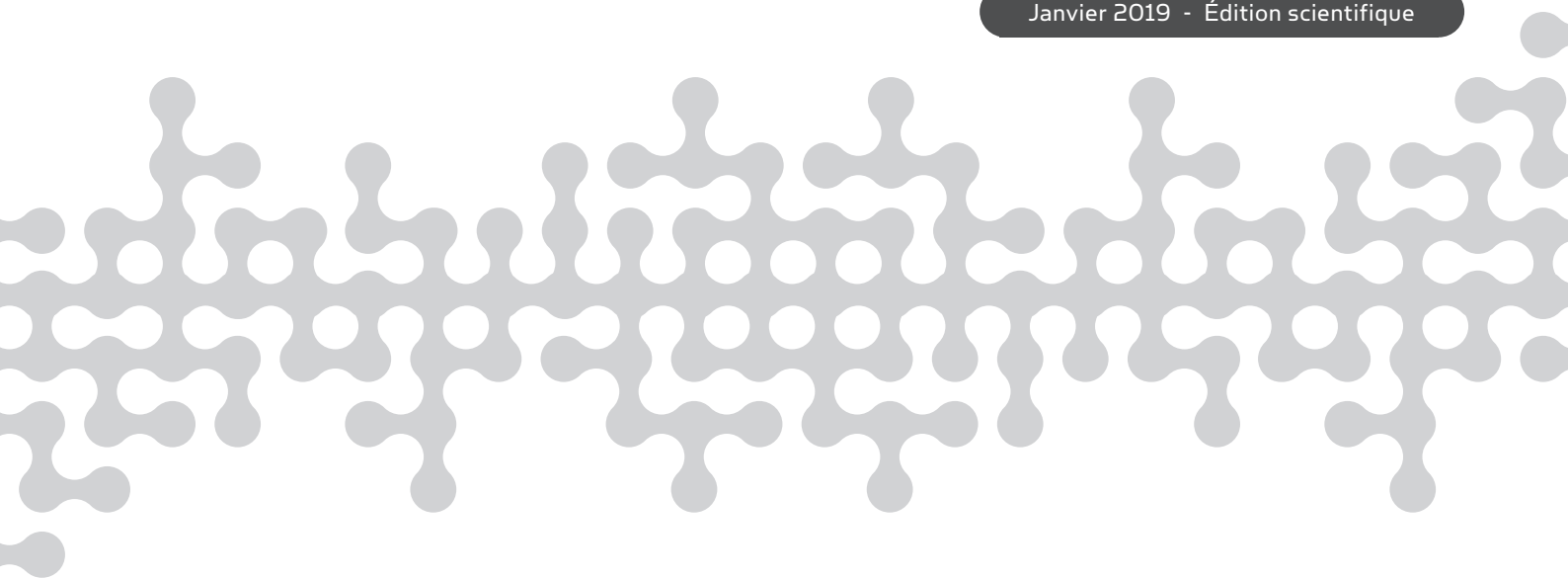


# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

## Le peroxyde de méthyléthylcétone

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 récente<sup>1</sup>. 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.

---

<sup>1</sup> 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<sup>-3</sup> (soit 5 ppm) (circulaire<sup>2</sup> de 1982).

- La méthylamine

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 12 mg.m<sup>-3</sup> (soit 10 ppm) (circulaire<sup>2</sup> de 1982).

- La triméthylamine

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 25 mg.m<sup>-3</sup> (soit 10 ppm) (circulaire<sup>2</sup> 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 mg.m<sup>-3</sup>), une valeur sur 15 minutes de 5 ppm (12,5 mg.m<sup>-3</sup>) sans attribution de mention « peau » ni « bruit »<sup>3</sup>.

- L'acide acétique

La France dispose actuellement d'une valeur limite d'exposition court terme indicative sur 15 minutes de 25 mg.m<sup>-3</sup> (soit 10 ppm) (circulaire<sup>2</sup> de 1982). Il est à noter qu'au niveau européen, une valeur limite d'exposition professionnelle indicative de 25 mg.m<sup>-3</sup> (soit 10 ppm) sur 8 heures a été fixée par la directive 2017/164/UE.

Dans un rapport de 2012<sup>4</sup>, 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 (25mg.m<sup>-3</sup>) et une VLCT de 20 ppm (50 mg.m<sup>-3</sup>) 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<sup>-3</sup> (soit 5 ppm) (circulaire<sup>5</sup> de 1985).

---

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

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

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

<sup>5</sup> 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<sup>-3</sup> (circulaire<sup>6</sup> 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<sup>-3</sup> (soit 0,2 ppm) (circulaire<sup>6</sup> 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<sup>-3</sup> (soit 0,3 ppm) (circulaire<sup>6</sup> 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<sup>-3</sup> (soit 1 ppm) (circulaire<sup>6</sup> 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<sup>-3</sup> (circulaire<sup>7</sup> 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<sup>-3</sup> (0,5 ppm) (décret<sup>8</sup> 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<sup>-3</sup>) sans attribuer de mention « peau »<sup>9</sup>.

## **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.

---

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> circulaire du 1<sup>er</sup> 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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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](http://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 méthodologique<sup>10</sup>, 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 »<sup>11</sup> 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 ».

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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
<b>Trifluorure de bore</b>	0,2 mg.m <sup>-3</sup> (0.1ppm)	Rusch et al (1986) <sup>12</sup> , nécrose de l'épithélium tubulaire rénal (étude chez le rat)	NOAEL de 6 mg.m <sup>-3</sup>	FA = FA <sub>s</sub> * FA <sub>A</sub> * FA <sub>H</sub> = 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 »
<b>n-Butylamine</b>	6 mg.m <sup>-3</sup>	Gamer et al. (2002) <sup>13</sup> , 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 <sup>-3</sup> )	FA = FA <sub>L</sub> * FA <sub>H</sub> = 3 * 3 (passage LOAEL à NOAEL et variabilité interindividuelle)	Non	Non

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

<sup>13</sup> 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 »
<b>Méthylamine</b>	11 mg.m <sup>-3</sup>	Kinney et al. (1990) <sup>14</sup> , nécrose de la muqueuse respiratoire (étude chez le rat)	NOAEL de 75 ppm (soit 97,1 mg.m <sup>-3</sup> )	FA = FA <sub>D</sub> * FA <sub>H</sub> = 3 * 3 (faiblesse de la base de données et variabilité interindividuelle)	Non	Non
<b>Triméthylamine</b>	7 mg.m <sup>-3</sup>	Kinney et al. (1990) <sup>15</sup> , irritation de la muqueuse nasale (étude chez le rat)	LOAEL de 75 ppm (soit 184,7 mg.m <sup>-3</sup> )	FA = FA <sub>L</sub> * FA <sub>D</sub> * FA <sub>H</sub> = 3 * 3 * 3 (passage LOAEL à NOAEL, faiblesse de la base de données et variabilité interindividuelle)	Non	-*
<b>Acide acétique</b>	20 mg.m <sup>-3</sup>	Erntsgård et al (2006) <sup>16</sup> , irritation des muqueuses et des voies respiratoires supérieures (étude contrôlée chez l'Homme)	NOAEL de 10 ppm	NOAEL <sub>ajusté</sub> de 28 ppm (soit 67,2 mg.m <sup>-3</sup> ) (ajusté sur 15 min selon la loi de Haber <sup>17</sup> )  FA <sub>H</sub> = 3 (variabilité interindividuelle)	Non	-*
<b>Anhydride acétique</b>	20 mg.m <sup>-3</sup>	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 <sup>-3</sup> recommandée pour l'acide acétique	VLCT-15min anhydride acétique = VLCT-15min acide acétique × Manhydride acétique / 2 × Macide acétique	Non	Non

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

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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 »
<b>Hydroxyde de potassium</b>	- <sup>18</sup>	substance irritante pour les muqueuses de la voie respiratoire	-	-	Non	-*
<b>Peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)</b>	- <sup>19</sup>	Substance irritante et corrosive pour la peau et les muqueuses	-	-	Non	-
<b>Trifluorure de bore</b>	7 mg.m <sup>-3</sup>	Rusch et al. (2008) <sup>20</sup> , irritation du tractus respiratoire supérieur (étude chez le rat)	NOAEL de 24,6 mg.m <sup>-3</sup> sur 240 min	NOAEL <sub>ajusté</sub> de 62mg.m <sup>-3</sup> (ajusté sur 15 min selon la loi de Ten Berge) FA= FA <sub>A</sub> *FA <sub>H</sub> = 3 * 3 (variabilité interespèces et interindividuelle)	Non faute de données quantitatives	Non
<b>Chlore</b>	1,5 mg.m <sup>-3</sup>	Shusterman et al., (1998) <sup>21</sup> , 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 <sup>-3</sup> )	- <sup>22</sup>	Non	Non

<sup>18</sup> 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<sup>-3</sup> actuellement en vigueur.

<sup>19</sup> 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<sup>-3</sup> actuellement en vigueur.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> 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 »
<b>Chlorure de cyanogène</b>	_ <sup>23</sup>				Non	Non
<b>Trifluorure de chlore</b>	0,4 mg.m <sup>-3</sup>	Horn et Weir (1956) <sup>24</sup> , rhinite <sup>25</sup> (étude chez le chien)	LOAEL de 1,17 ppm (soit 4,49 mg.m <sup>-3</sup> )	FA = FA <sub>L</sub> * FA <sub>H</sub> = 3 * 3 (passage LOAEL à NOAEL et variabilité interindividuelle)	Non	Non
<b>Chlore</b>	Valeur plafond pragmatique de 12 mg.m <sup>-3</sup> (soit 4 ppm)	-	VLCT-15 min recommandée	Facteur multiplicatif de 8 appliqué à la VLCT-15min recommandée	Non	Non

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Les lésions induites par le ClF<sub>3</sub> peuvent être extrêmement graves et sont en partie attribuées aux produits générés lors de son hydrolyse (ClF, HF et Cl<sub>2</sub>O) (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 <sup>26</sup> 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.

---

<sup>26</sup> 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 <sup>27</sup>		
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.

<sup>27</sup> 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 <sup>27</sup>		
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 <sup>27</sup>		
Acide acétique	Prélèvement actif par pompage au travers d'un tube Florisil® - Analyse par CI/ détection conductimétrique	INRS MétroPol 045 (2003) <sup>33</sup>	-	1B		
	Prélèvement actif par pompage au travers d'un filtre de quartz imprégné de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Analyse par CI/ détection conductimétrique	INRS MétroPol 078 (2003) <sup>33</sup>				
	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) <sup>33</sup>	-	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		-

<sup>33</sup> 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 <sup>27</sup>		
	Prélèvement par pompage au travers d'un filtre en fibres de verre imprégné de veratrylamine et di-n-octyle phtalate – extraction avec un mélange 2-propanol/toluène – analyse par GC avec détecteur thermoionique azote-phosphore (NPD)	OSHA 102 (1993)	-	1B		-
Hydroxyde de potassium	Prélèvement de la fraction inhalable à l'aide d'une cassette 37mm et d'un filtre en fibre de quartz - Dissolution dans une solution d'eau ou d'acide sulfurique - Dosage des cations par Cl	Method DFG (E) (2001) PR NF ISO 17091 (2012) BGIA 7638 (2009)	-	2		-
Peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)	Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol - Analyse par HPLC avec détection UV	OSHA 77 (1989)	-	2	1B	LO insuffisante pour atteindre le dixième de la VLCT-15min, néanmoins l'évolution technologique depuis 1989 laisse supposer que la limite de quantification peut être abaissée.
Chlore	Prélèvement actif par pompage sur cassette triple étage et membrane en argent – Désorption dans le thiosulfate de sodium et analyse par Cl	NIOSH 6011 (1994)	-	1B		-

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

Substance concernée	Méthode	Appareils (listes non exhaustives)	Catégorie
Chlorure de cyanogène <sup>28</sup>	Détecteurs portables à cellule électrochimique	Quelques exemples (notamment pour la détection d'HCN) : détecteurs GSE 667 Ex <sup>®</sup> (KIMESSA), ALTAIR PRO <sup>®</sup> (MSA), X-am <sup>®</sup> 5000 et Pac <sup>®</sup> 7000 (DRAGER), ToxiPro <sup>®</sup> (HONEYWELL), Ibrid <sup>™</sup> MX6 (OLDHAM), ToxiRae II (RAE SYSTEMS), GAXT-Z-DL (BW TECHNOLOGIES)	3 (méthodes non recommandées)
	Détecteurs fixes à cellule électrochimique	Quelques exemples (notamment pour la détection d'HCN) : iTRANS.2 (OLDHAM)	
	Détecteurs portatifs à photométrie de flamme	Exemple (notamment pour la détection des azotés) : AP4C ( <i>analyseur portatif de contrôle de contamination chimique</i> ) (PROENGIN) <sup>29 (1)</sup>	
	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 <sup>30</sup>	Détecteur portable à cellule électrochimique	X-am 5000 et Pac <sup>®</sup> 7000 (Dräger), Gasman (Crowcon), ToxiPro <sup>®</sup> (Honeywell), Ibrid <sup>™</sup> MX6 (Oldham), ToxiRae II (Rae Systems)	
	Détecteur fixe à cellule électrochimique	Gas Point II et Signal Point (Honeywell), Plytron 7000 (Dräger <sup>®</sup> )	
	Détecteur transportable à bande	SPM Chemcassette <sup>®</sup> (Honeywell)	

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> (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

<sup>30</sup> 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<sup>-3</sup> ;
- 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<sup>-3</sup> ;
- 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<sup>-3</sup> ;
- 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<sup>-3</sup> ;
- 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 078<sup>31</sup>) et le protocole de l'OSHA PV-2119 consistant à effectuer un prélèvement actif par pompage (soit sur tube Florisil<sup>®</sup>, 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<sup>-3</sup> ;
- 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<sup>-3</sup> 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<sup>-3</sup> 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<sup>-3</sup> 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<sup>-3</sup> 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 ;

---

<sup>31</sup> 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  $0.2 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- la fixation d'une VLCT-15min de  $7 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- 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  $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- 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  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- la fixation d'une valeur plafond pragmatique de  $12 \text{ mg.m}^{-3}$  ;
- 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<sup>e</sup> 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  
Le peroxyde de méthyléthylcétone (CAS n°1338-23-4)**

---

**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 »**

**Mai 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, peroxyde de méthyléthylcétone.

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, metrology, measurement methods, workplaces, reference value, methyl ethyl ketone peroxide, 2-butanone peroxide.

## 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.

### GRUPE DE TRAVAIL « EFFETS SANITAIRES » (2010 – 2013)

---

#### Président

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

#### Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**GROUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE » (2010 – 2013)**

---

**Président**

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

**Membres**

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

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

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

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

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

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

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

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



## 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 et directeur de l'institut de recherche en santé publique de 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 (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 et directeur de l'institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal. Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants.

### **Membres**

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

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

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

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

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

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 (Université de Montréal). Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT<sup>1</sup>

Mme Mounia EL YAMANI<sup>2</sup>

Mme Fatoumata SISSOKO

### **Contribution scientifique**

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME<sup>3</sup>

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Amandine PAILLAT

Mme Fatoumata SISSOKO

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX

---

<sup>1</sup> Départ de l'Anses en janvier 2015

<sup>2</sup> Départ de l'Anses en février 2013

<sup>3</sup> 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
<b>1.1 Identification de la substance.....</b>	<b>28</b>
<b>1.2 Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>28</b>
<b>1.3 Utilisations professionnelles .....</b>	<b>28</b>
2 Résumé de la synthèse du SCOEL .....	29
3 Cinétique et métabolisme .....	30
4 Toxicité générale.....	31
<b>4.1 Toxicité chez l'homme.....</b>	<b>31</b>
4.1.1 Toxicité aiguë et subaiguë .....	31
4.1.2 Toxicité subchronique, chronique et cancérogénicité.....	32
<b>4.2 Toxicité chez l'animal .....</b>	<b>33</b>
4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë .....	33
4.2.2 Toxicité à doses répétées.....	34
4.2.3 Génotoxicité .....	35
4.2.4 Cancérogénicité .....	36
4.2.5 Reprotoxicité .....	37
5 Construction des VLEP et recommandations .....	38
<b>5.1 Construction d'une VLCT-15min .....</b>	<b>38</b>
<b>5.2 Mention « peau » .....</b>	<b>38</b>
<b>5.3 Mention « ototoxique » .....</b>	<b>38</b>
6 Conclusions.....	39

7	Bibliographie .....	40
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail .....		42
1	Présentation et discussion des méthodes de mesure du peroxyde de méthyléthylcétone dans l'air des lieux de travail .....	43
<b>1.1</b>	<b>Recensement et classement des méthodes de mesure .....</b>	<b>43</b>
<b>1.2</b>	<b>Discussion des méthodes de mesure .....</b>	<b>45</b>
1.2.1	Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B et 2 .....	45
1.2.2	Explication de la classification des méthodes en catégorie 3 .....	47
2	Conclusions et recommandations .....	48
3	Bibliographie .....	49
Annexe 1 : partie A - Comparaison de la toxicité et des mécanismes d'action du MEKP et du peroxyde d'hydrogène .....		51
Annexe 2 : partie B - Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail .....		56
Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport .....		62

## Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

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

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

**Le peroxyde de méthyléthylcétone (CAS n°1338-23-4)**

---

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 à l'élaboration de recommandations quant à la conduite à tenir en cas d'existence de profils d'exposition particuliers tels que ceux sous forme de pics. Dans un rapport de l'Anses, publié en 2010 il était recommandé d'étudier les 36 substances disposant, en France, d'une valeur limite court terme sans valeur moyenne d'exposition (VME) pour proposer des valeurs sanitaires issues de la littérature scientifique la plus récente (Anses, 2010).

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'évaluation relative au peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP), dont une valeur limite court terme a été fixée, en France, à 1,5 mg.m<sup>-3</sup> dans une circulaire<sup>4</sup> de 1987 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 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.

---

<sup>4</sup> 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.

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  $\text{mg.m}^{-3}$ , 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  $\text{mg.m}^{-3}$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  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](http://www.anses.fr)).

## Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :



Un rapport de synthèse sur les effets sanitaires du MEKP a été élaboré par le groupe de travail « effets sanitaires » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2013 et de la consultation de la base de données de l'ECHA<sup>5</sup> fournissant des informations sur les substances enregistrées au titre de la réglementation REACH. La recherche bibliographique a été effectuée à partir du rapport de synthèse élaboré par le Health Council of the Netherlands (2002) et du document de synthèse rédigés par l'ACGIH (2001) 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 du peroxyde de méthyléthylcétone dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses, 2014a).

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

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

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

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

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 13 mai 2014.

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 (mandature 2014 - 2017) a adopté cette version finalisée le 09 mai 2016.

---

<sup>5</sup> European Chemicals Agency

## Résultat de l'expertise collective concernant l'évaluation des effets sanitaires

### Toxicocinétique

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature scientifique, de données concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination du MEKP chez l'Homme et l'animal.

### Toxicité générale

Le mécanisme de toxicité du MEKP est lié à la formation de radicaux libres induisant une peroxydation lipidique ; cette dernière est notamment responsable en cas d'ingestion, de dommages au niveau de la muqueuse gastro-intestinale et du foie (Bates *et al.*, 2001 ; Karhunen *et al.*, 1990). En effet, le MEKP se décompose en formant divers radicaux hydroxyles, éthyles et méthyles ainsi que des radicaux alkoxydes (RO°) et peroxydes (ROO°). Ces formes radicalaires peuvent à leur tour réagir avec les macromolécules biologiques et ainsi provoquer des peroxydations lipidiques, des modifications et inactivations de protéines, des adduits aux acides nucléiques (Graham *et al.*, 2011 ; Ando et Tappel, 1985 ; Summerfield et Tappel, 1984).

### **Toxicité chez l'Homme**

Les travailleurs peuvent être exposés par inhalation, par contact cutané et/ou oculaire à des aérosols ou des solutions de MEKP. Cette substance est très irritante et corrosive pour la peau et les muqueuses.

### Toxicité aiguë et subaiguë

Fraunfelder *et al.*, 1990 ont étudié les lésions oculaires de 13 patients ayant reçu accidentellement des vapeurs ou des projections d'une solution de MEKP plus ou moins diluée. Les lésions oculaires, principalement localisées au niveau de la cornée étaient associées à une photophobie, des larmoiements, une diminution voire une perte de la sensibilité de la conjonctive et de la cornée. Les lésions oculaires les plus graves correspondaient à la kératite persistante (évoluant par poussées suivies de phase d'accalmie) et ressemblait, selon les auteurs, à la kératite observée suite à une exposition au gaz moutarde.

Une diminution de la fonction pulmonaire, des irritations du nez et de la gorge, des maux de tête, des vertiges et des difficultés respiratoires ont été observés chez certains travailleurs exposés par inhalation principalement au MEKP (concentration comprise entre 0,19 et 1,24 mg.m<sup>-3</sup>) mais également à d'autres composés chimiques dont l'isocyanate de toluène. L'un des travailleurs présentait une hyperréactivité au diisocyanate de toluène (McGlothlin et Thoburn 1981 cité par Health Council of the Netherlands, 2002). En raison des co-expositions, il n'est pas possible de discriminer les effets du MEKP de ceux des autres substances.

Quelques cas de dermatites allergiques de contact ont été rapportés chez des travailleurs qui ont réagi positivement au MEKP lors de tests allergiques cutanés (patch tests) (Bourne et Milner, 1963 ; Stewart *et al.*, 1992 ; Bhushan *et al.*, 1997).

Plusieurs cas d'ingestion accidentelle ou délibérée de MEKP ont été rapportés. Les symptômes d'intoxication aiguë comprennent des saignements gastro-intestinaux, des brûlures abdominales, une nécrose, une perforation de l'estomac, une sténose œsophagienne, une acidose métabolique sévère, une insuffisance hépatique rapide, une rhabdomyolyse et une insuffisance respiratoire.

### Toxicité subchronique, chronique et cancérogénicité

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature sur la toxicité chronique, subchronique, ni sur la cancérogénicité du MEKP chez l'Homme.

### ***Toxicité chez l'animal***

Les données relatives à la toxicité du MEKP chez l'animal proviennent essentiellement de la publication de Floyd et Stokinger (1958) et de sources secondaires (certaines publications n'ayant pas été retrouvées dans la littérature scientifique).

### Toxicité aiguë et subaiguë

Chez le rat, Floyd et Stokinger (1958) ont déterminé une concentration létale 50 (CL<sub>50</sub>) de 1460 mg.m<sup>-3</sup> pour une exposition par inhalation pendant 4 heures au MEKP (en solution à 60% dans du diméthyle phtalate DMP). Il est à noter que les auteurs d'une étude industrielle de 1976 décrite par l'ECHA (2012) ont déterminé une CL<sub>50</sub> plus élevée que l'étude précédente (17 mg.L<sup>-1</sup> soit 17 000 mg.m<sup>-3</sup>) chez des rats exposés au MEKP par inhalation pendant 4h.

Chez la souris, Floyd et Stokinger (1958) utilisant le même protocole que chez les rats (exposition par inhalation pendant 4h au MEKP en solution à 60% dans le DMP), ont déterminé une CL<sub>50</sub><sup>6</sup> de 1240 mg.m<sup>-3</sup>.

Des tests cutanés chez le lapin ont montré qu'une seule application sur peau rasée d'une solution de MEKP à 60% (dans le diméthyle phtalate) induisait un érythème, un œdème et la formation de vésicules au bout de 2 ou 3 jours. En revanche, les solutions contenant au maximum 1,5% de MEKP ne provoquaient pas d'irritation cutanée chez le lapin.

Des tests oculaires ont montré que l'exposition de l'œil de lapins à des solutions contenant 3% de MEKP (dans du diméthyle phtalate) induisait d'importants effets au niveau de la cornée, l'iris et la conjonctive alors que les solutions contenant 0,6% de MEKP n'induisaient qu'un effet sur la conjonctive.

D'après Floyd et Stokinger (1958), le MEKP semble avoir un pouvoir irritant plus important pour la peau et les yeux que celui d'autres peroxydes organiques testés.

### Toxicité par doses répétées

Il n'a pas été identifié dans la littérature d'étude de toxicité à doses répétées par inhalation.

Tous les rats (n=5) exposés par voie orale à 97mg/kg de MEKP (dilué dans le DMP), 3 fois par semaines pendant 7 semaines sont morts au cours de la période d'exposition. Les auteurs interprètent ce résultat comme un effet cumulatif du MEKP administré à faible dose de façon répétée. Des modifications du poids corporel des animaux ont également été rapportées (Floyd et Stokinger, 1958).

Dans le rapport du NTP<sup>7</sup> (1993), les effets d'une exposition répétée par voie cutanée au MEKP (en solution à 45% dans le DMP) ont été étudiés chez des rats Fischer et des souris B6C3F<sub>1</sub>. Les animaux ont reçu des doses quotidiennes entre 1,07 et 107 mg/rat et 0,357 et 35,7 mg/souris, 5 jours par semaine pendant 13 semaines (plus 2 jours consécutif lors de la 14<sup>ème</sup> semaine). Les animaux exposés aux doses les plus élevées sont morts ou ont dû être sacrifiés prématurément en

<sup>6</sup> Concentration létale 50

<sup>7</sup> National Toxicology Program

raison de la gravité des lésions cutanées observées. Une nécrose, une inflammation et une acanthose (hyperplasie épidermique) ont été notées au niveau du site d'application chez les rats et les souris. Des lésions cutanées ont été observées dès l'exposition aux faibles doses.

Les autres effets rapportés comprenaient : une diminution dose dépendante du poids corporel des animaux à l'exception des souris femelles, une modification du poids de certains organes (telle qu'une diminution du poids du foie uniquement chez les rats), des modifications histopathologiques (lésions au niveau de la rate et de la moelle osseuse) considérées comme une réponse secondaire ont été observées quasi-exclusivement chez les animaux sacrifiés prématurément.

### **Génotoxicité**

Deux études ont montré que le MEKP (dilué à 45% dans du diméthylsulfoxyde) n'induisait pas d'effet mutagène avec les souches *S. typhimurium* TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 98 avec ou sans activation métabolique S9 (Mortelmans et al., 1986 et NTP, 1993).

En revanche, une étude de Levin et al., 1984 rapportée par le Health Council of the Netherland (2002) montre que le MEKP (dilué à 50% dans le DMP) induirait une réponse faiblement positive avec la souche *S. typhimurium* TA102. Cette dernière est connue pour être sensible aux mutagènes oxydants.

Quelques données issues de tests *in vitro* semblent indiquer que le MEKP provoquerait une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs sur des cellules ovariennes de hamster chinois (NTP, 1993 et Health Council of the Netherlands, 2002). Une augmentation du pourcentage d'aberrations chromosomiques a également été révélée lors d'un test *in vitro* sur cellule CHO<sup>8</sup> exposées au MEKP (NTP, 1993).

*In vivo*, les auteurs du rapport NTP (1993) concluent à l'absence d'une augmentation statistiquement significative de la fréquence de micronoyaux induits par le MEKP dans les conditions de l'étude, ainsi qu'à une absence d'effet cytotoxique sur la moelle osseuse sur la base de l'étude du pourcentage d'érythrocytes polychromatiques dans l'échantillon de sang total analysé. La date à laquelle cette étude a été conduite, les conditions méthodologiques ainsi que les données très peu explicitées ne permettent pas de trancher avec fermeté sur le bien-fondé de cette conclusion sans pouvoir toutefois les nier par un argumentaire précis. En conclusion, le poids à donner à cette étude est assez limité dans l'évaluation globale des effets génotoxiques potentiels du MEKP.

Summerfield et Tappel (1984) ont montré l'existence de liaisons interbrins dans l'ADN et de liaisons ADN-protéines dans les cerveaux de rats exposés par voie intrapéritonéale au MEKP. Cependant, un prétraitement des rats avec de la vitamine E a réduit le nombre de ces deux types de liaisons transversales, probablement en agissant comme un piègeur de radicaux libres produits par le MEKP (Summerfield et Tappel, 1984).

---

<sup>8</sup> Cellules ovariennes de hamsters chinois

### **Cancérogénicité**

Une étude réalisée par Logani et al., (1984) montre que le MEKP (dilué à 50% dans du phtalate de dibutyle) est faiblement inducteur de tumeur après une application cutanée pendant 25 semaines chez des souris mutantes sans poil préalablement traitées aux ultraviolets (UV) B. Les auteurs concluent que la peroxydation lipidique aurait un impact sur la promotion de tumeurs cutanées, étant donné que l'activité promotrice de MEKP a été renforcée par un prétraitement avec le maléate de diéthyle qui est connu pour diminuer les taux de glutathion intracellulaire dans plusieurs tissus (dont celui de la peau de la souris) et d'augmenter la peroxydation lipidique.

Des données de sources secondaires indiquent le développement de tumeurs (sarcome sous-cutané, adénome pulmonaire, lymphomes malins) chez des souris exposées au MEKP (voie et durée d'exposition inconnue).

### **Reprotoxicité**

Il n'a pas été identifié dans la littérature d'étude sur la toxicité sur la reproduction du MEKP par inhalation.

Aucun effet sur la morphologie des spermatozoïdes ni sur les paramètres cytologiques vaginaux évalués n'a été observé chez des rats et des souris exposés quotidiennement par voie cutanée à des doses de MEKP (diluée dans le DMP) allant jusqu'à 10,7 mg (rat) et 3,57 mg (souris) pendant 13 semaines.

Par voie orale (gavage), une étude industrielle de 2006 décrite par l'ECHA et conduite selon les lignes directrices OCDE<sup>9</sup> 421 ne montre aucun effet sur la reproduction de la génération F0. En outre, aucun effet n'a été observé sur la taille de la portée, le pourcentage de rats mâles, la survie post-natale et la croissance, suite à l'exposition de la génération parentale F0 au MEKP. Les rats ont été exposés par gavage à 0, 25, 50 et 100/75 mg/kg/j pendant 28-29 jours (dont 14 jours avant accouplement) pour les mâles et 39-45 jours (de 14 jours avant l'accouplement à 3 jours de lactation) pour les femelles. Il est à noter qu'en raison de la mortalité/morbidité observée chez certains animaux exposés à 100 mg/kg/j, les auteurs ont réduit la dose à 75 mg/kg/j après 2 jours d'exposition. Pour la génération parentale F0, les effets de toxicité systémique rapportés uniquement dans le groupe exposé à la dose de 100/75 mg/kg/j sont : mortalité/morbidité, diminutions du gain de poids et de la prise de nourriture, effets macroscopiques et microscopiques au niveau de l'estomac.

### Construction des VLEP

Compte tenu de la faiblesse de la base de données du MEKP, une analyse de la littérature a été effectuée afin de vérifier si le mécanisme d'action et la toxicité du MEKP pouvaient être comparables à ceux du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), comme le mentionne l'ACGIH. Plusieurs éléments concernant leur mécanisme d'action et leurs effets sur la santé prouvent que ces deux substances sont difficilement comparables (pour plus de détails, voir l'annexe 1 du rapport d'expertise collective).

Le MEKP est une substance irritante et corrosive pour la peau et les muqueuses.

Le peu de données disponibles dans la littérature ne permet pas de conclure sur la toxicité systémique de cette substance à moyen ou long terme. Ainsi, conformément au document méthodologique sur l'établissement de valeurs limites pour les substances irritantes et corrosives

<sup>9</sup> Organisation de Coopération et de Développement Économiques

(Anses, 2014b), une VLCT-15min peut être proposée pour protéger les travailleurs des effets irritants et corrosifs du MEKP mais il ne semble pas pertinent de recommander de VLEP-8h.

### **Valeur limite court terme sur 15 minutes**

Aucune donnée pertinente n'est disponible dans la littérature pour construire une VLCT-15min, même en considérant des composés analogues comme le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de benzoyle.

Compte tenu des données bibliographiques actuelles, il ne peut être proposé de valeur numérique scientifiquement fondée pour le MEKP. Toutefois, il est à noter l'existence d'une Valeur Limite d'Exposition (VLE) indicative française de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm) (circulaire du 13 mai 1987) pour laquelle aucun document support n'a été retrouvé. Les données disponibles examinées ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer la validité de cette valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup>.

Mention « peau »

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

Mention « ototoxique »

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

Évaluation des méthodes de mesure atmosphérique dans les lieux de travail

Deux méthodes de mesures de la concentration en MEKP dans l'air des lieux de travail ont été recensées et évaluées (Cf. Tableau 1).

En l'absence de VLEP recommandées par le CES VLEP, l'évaluation des méthodes de mesure a été réalisée au regard de la valeur limite court terme indicative non réglementaire de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> fixée par la circulaire du 13 mai 1987.

**Tableau 1 : Évaluation des méthodes de mesures de la concentration en MEKP dans l'air des lieux de travail**

N°	Méthodes	Protocoles similaires <sup>10</sup>	Catégorie <sup>11</sup> Au regard de la valeur de 1,5 mg.m <sup>-3</sup> sur 15min	
			Pour un contrôle technique réglementaire	Pour un suivi des expositions court terme
1	Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet HPLC/UV	<b>Protocole 1</b> : Method OSHA -77 (1989) : Methyl Ethyl Ketone Peroxide	2	1B
2	Prélèvement actif par barbotage dans 15mL diméthylphtalate, spectrométrie visible d'absorption	<b>Protocole 2</b> : Method NIOSH 3508, issue 2 (1994) : Methyl Ethyl Ketone Peroxide	3	

Le graphique ci-dessous présente le domaine pour lequel les différentes méthodes ont été testées ainsi que leur limite de quantification au regard de cette valeur de 1.5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min.

<sup>10</sup> NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health ; OSHA : Occupational Safety and Health Administration

<sup>11</sup> 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.

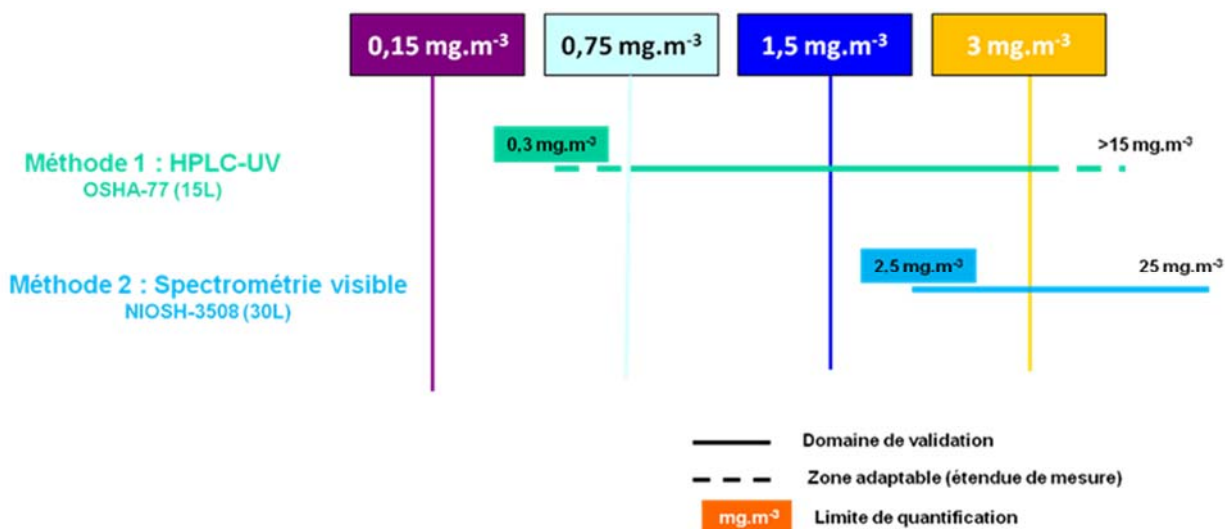


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min du MEKP

La méthode n°1 est classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme et catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min. En effet, les exigences de la norme NF EN 482 vis à vis du domaine de mesure et de l'incertitude de mesure sont respectées, et bien que cette méthode ne permette pas d'atteindre le dixième de cette valeur, l'évolution technologique depuis 1989 laisse supposer que la limite de quantification peut être abaissée.

La méthode n°2 est classée en catégorie 3 pour le contrôle de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min en raison de l'utilisation d'un dispositif de prélèvement ne permettant pas une mesure d'exposition individuelle dans des conditions de sécurité satisfaisantes pour le travailleur équipé du dispositif, du domaine de travail inadapté à la mesure de cette valeur et de l'absence de données d'incertitudes.

## Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES VLEP :

- ne recommande pas la fixation d'une VLEP-8h pour le peroxyde de méthyléthylcétone en considérant l'absence d'effets systémiques attendus à moyen ou long terme.
- ne peut pas recommander de VLCT-15min pour le peroxyde de méthyléthylcétone compte tenu de la faiblesse des données bibliographiques actuellement disponibles pour construire une valeur même en considérant celles relatives à des composés analogues comme le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de benzoyle.
- ne recommande pas de mention « peau »
- ne recommande pas de mention « ototoxique ».

Enfin le CES VLEP tient à souligner que :

- le peroxyde de méthyléthylcétone est une substance irritante et corrosive. Ainsi, si la recommandation d'une VLCT-15min semble justifiée, aucune donnée n'est disponible dans la littérature pour dériver cette valeur. Il rappelle qu'il existe actuellement une Valeur Limite



d'Exposition (VLE) indicative française de  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  (fixée par la circulaire du 13 mai 1987) pour laquelle aucun document support n'a été retrouvé et pour laquelle l'examen des données disponibles ne permet pas de confirmer ou d'infirmer la pertinence de ce niveau de concentration.

Au regard de l'évaluation des méthodes de mesures réalisée par rapport à la valeur limite indicative non réglementaire de  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  établie par la circulaire du 13 mai 1987, le CES VLEP :

- souligne l'absence de méthode de mesure validée parmi les méthodes recensées pour un contrôle technique réglementaire de cette valeur.
- recommande, pour un contrôle réglementaire de cette valeur et le suivi des expositions court terme, la méthode décrite par le protocole OSHA-77 : 1989. Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement actif sur tube XAD-4, une désorption avec du 2-propanol et une analyse par HPLC/UV. Elle est indicative (classement en catégorie 2) pour le contrôle réglementaire et partiellement validée (classement en catégorie 1B) pour le suivi des expositions court terme.

Par ailleurs, le CES VLEP recommande la mise en place d'études qui pourraient permettre d'appuyer des recommandations scientifiquement fondées pour la construction d'une VLCT-15min pour le MEKP.

## **Éléments complémentaires : Informations générales sur la substance**

### **1) Identification de la substance :**

Nom :	Peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)
Synonymes :	Peroxyde de 2-butanone
N° CAS :	1338-23-4
N° EINECS :	215-661-2
Formule brute :	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>
Forme physique, aspect :	Liquide incolore, odeur très légèrement piquante

### **2) Propriétés physico-chimiques :**

Poids moléculaire :	176,24 g/mol
Point de fusion :	< -10°C
Point éclair :	75°C à 1,013 hPa
Température de décomposition :	60°C
Densité (D <sub>4</sub> <sup>20</sup> ) :	1,14
Solubilité :	Insoluble dans l'eau mais soluble notamment dans les phtalates et alcools
Risque explosion :	Acides organiques et minéraux, bases fortes, amines, composés soufrés, ...

Facteur de conversion : 1 ppm = 7,2 mg.m<sup>-3</sup>

### **3) Utilisations professionnelles :**

Le peroxyde de méthyléthylcétone est principalement utilisé dans l'industrie des matières plastiques comme durcisseur ou agent de polymérisation. Il est régulièrement utilisé sous forme d'une solution commerciale, de dilution 50-60% (soit 9 à 11% d'oxygène actif), contenant des mélanges de plusieurs isomères de peroxydes et d'hydroperoxydes dérivés de la 2-butanone.

(Source : Fiche toxicologique FT 50 INRS<sup>12</sup> - 1997)

<sup>12</sup> Institut National de Recherche et de Sécurité

---

Rapport d'expertise collective

---

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists  
ADN : acide désoxyribonucléique  
ARN : acide ribonucléique  
CES : Comité d'Experts Spécialisés  
CHO : cellules ovariennes de hamsters chinois  
CL<sub>50</sub> : concentration létale 50  
COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail  
DL<sub>50</sub> : dose létale 50  
DMP : diméthyle phtalate  
EC : Commission européenne (European Commission en anglais)  
ECHA : European Chemicals Agency  
ROO° : radicaux peroxydes  
FA : facteur d'ajustement<sup>13</sup>  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène  
HPLC : chromatographie liquide haute performance (high performance liquid chromatography en anglais)  
IC 95% : intervalle de confiance à 95 %  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)  
MEKP : peroxyde de méthyléthylcétone  
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health  
NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)  
NTP : National Toxicology Program  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques  
OSHA : Occupational Safety and Health Administration  
ppm : parties par millions  
PND : jour post-natal ou post natal day en anglais  
PST : Plan Santé au Travail  
RO° : radicaux alkoxydes  
SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques en français)  
UV : détection ultra-violet  
VLCT : valeur limite court terme  
VLE : Valeur Limite d'Exposition  
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle  
VME : valeur moyenne d'exposition

---

<sup>13</sup> 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, 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 travail 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 travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , 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  $\text{mg.m}^{-3}$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  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 482<sup>14</sup> 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.

---

<sup>14</sup> 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 :	Peroxyde de méthyléthylcétone (MEKP)
Synonymes :	Peroxyde de 2-butanone
N° CAS :	1338-23-4
N° EINECS :	215-661-2
Formule brute :	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>
Forme physique, aspect :	Liquide incolore, odeur très légèrement piquante

## 1.2 Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire :	176,24 g/mol
Point de fusion :	< -10°C
Point éclair :	75°C à 1,013 hPa
Température de décomposition :	60°C
Densité (D <sub>4</sub> <sup>20</sup> ) :	1,14
Solubilité :	Insoluble dans l'eau mais soluble notamment dans les phtalates et alcools
Risque explosion :	Acides organiques et minéraux, bases fortes, amines, composés soufrés, ...

Facteur de conversion : 1 ppm = 7,2 mg.m<sup>-3</sup>

## 1.3 Utilisations professionnelles

Le peroxyde de méthyléthylcétone est principalement utilisé dans l'industrie des matières plastiques comme durcisseur ou agent de polymérisation. Il est régulièrement utilisé sous forme d'une solution commerciale, de dilution 50-60% (soit 9 à 11% d'oxygène actif), contenant des mélanges de plusieurs isomères de peroxydes et d'hydroperoxydes dérivés de la 2-butanone.

(Source : Fiche toxicologique FT 50 INRS<sup>15</sup> - 1997)

<sup>15</sup> Institut National de Recherche et de Sécurité



## 2 Résumé de la synthèse du SCOEL

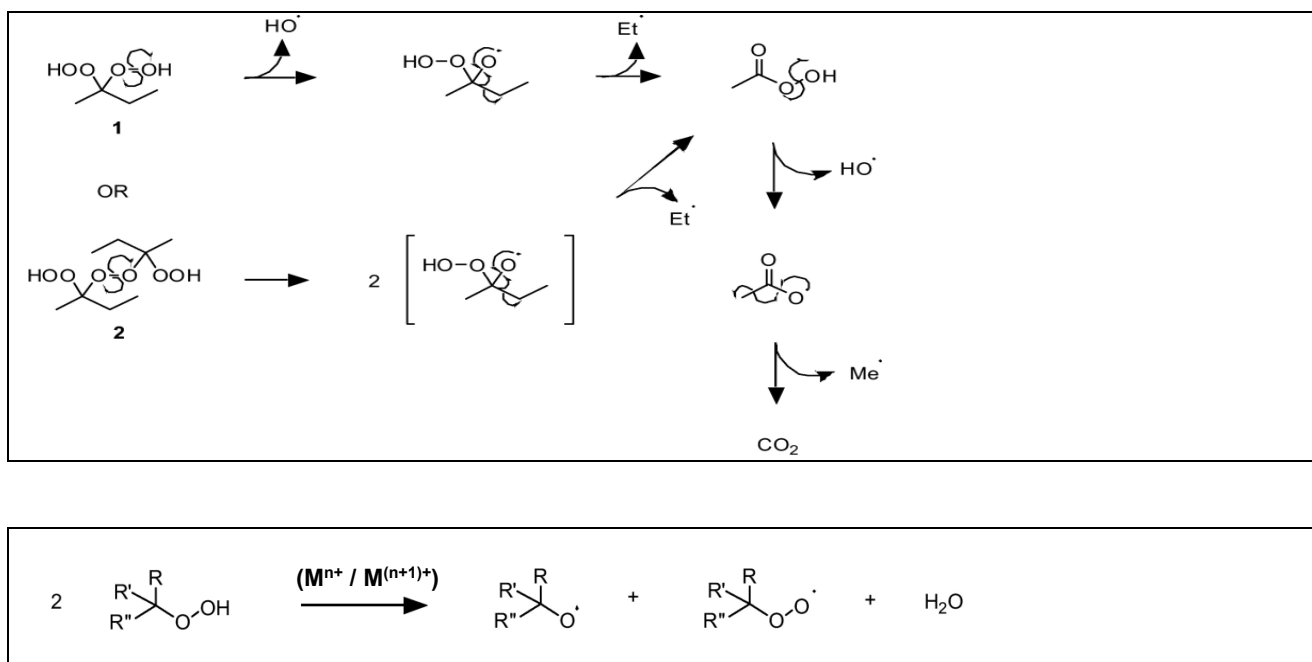
Aucun document sur cette substance n'a été produit par le SCOEL.

### 3 Cinétique et métabolisme

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature scientifique, de données concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination du MEKP chez l'Homme et l'animal.

## 4 Toxicité générale

Le mécanisme de toxicité du MEKP est lié à la formation de radicaux libres induisant une peroxydation lipidique ; cette dernière est notamment responsable en cas d'ingestion, de dommages au niveau de la muqueuse gastro-intestinale et du foie (Bates *et al.*, 2001 ; Karhunen *et al.*, 1990). En effet, le MEKP se décompose en formant divers radicaux hydroxyles, éthyles et méthyles, ainsi que des radicaux alkoxydes ( $RO^\circ$ ) et peroxydes ( $ROO^\circ$ ). Ces formes radicalaires peuvent à leur tour réagir avec les macromolécules biologiques et ainsi provoquer des peroxydations lipidiques, des modifications et inactivations de protéines, des adduits aux acides nucléiques (Graham *et al.*, 2011 ; Ando et Tappel, 1985 ; Summerfield et Tappel, 1984).



**Figure 2 : Bilan de la décomposition redox du MEKP. La décomposition du MEKP forme des radicaux alkoxydes ( $RO^\circ$ ) et radicaux peroxydes ( $ROO^\circ$ ) pouvant à leur tour interagir avec d'autres molécules biologiques (Graham *et al.*, 2011).**

### 4.1 Toxicité chez l'homme

Les travailleurs peuvent être exposés par inhalation, par contact cutané et/ou oculaire à des aérosols ou des solutions de MEKP. Cette substance est très irritante et corrosive pour la peau et les muqueuses.

Plusieurs cas d'ingestion accidentelle ou volontaire ont été rapportés, parmi lesquelles certains ont eu une issue fatale.

#### 4.1.1 Toxicité aiguë et subaiguë

Fraunfelder *et al.* (1990) ont étudié les lésions oculaires de 13 patients âgés de 22 à 68 ans ayant reçu accidentellement des vapeurs ou des projections d'une solution de MEKP plus ou moins

diluée. Les lésions oculaires observées ont été classées en 4 catégories selon leur gravité : légères, modérées, graves et existence d'une kératite persistante.

Les lésions, pouvant être constatées 20 ans après l'exposition, étaient principalement localisées au niveau de la cornée et de la conjonctive palpébrale. Elles étaient, associées à une photophobie, des larmoiements, une diminution voire une perte de la sensibilité de la conjonctive et de la cornée. La kératite induite par le MEKP qualifiée de persistante évolue par poussées suivies de phase d'accalmie. Les auteurs indiquent que cette kératite ressemble à la kératite observée suite à une exposition au gaz moutarde. Par analogie avec le gaz moutarde, les effets oculaires du MEKP pourraient être dus à une altération des macromolécules de la cornée (protéines et lipides) qui engendrerait une production d'antigènes et produirait ainsi une réponse auto-immune dirigée vers la cornée.

McGlothlin et Thoburn (1981 cité par Health Council of the Netherlands, 2002) ont réalisé une étude chez des travailleurs exposés par inhalation à différentes résines acryliques et cétones dans des usines de fabrication de douches et de tubes plastiques renforcés par de la fibre de verre. Les travailleurs étaient exposés principalement au MEKP à des concentrations comprises entre 0,19 et 1,24 mg.m<sup>-3</sup> (soit 0,026 à 0,17 ppm) mais également à plusieurs composés chimiques dont l'isocyanate de toluène. Des épreuves fonctionnelles respiratoires réalisées avant et après la prise de poste étaient normales chez 30 travailleurs, mais 5 personnes présentaient une diminution de certains paramètres de la fonction pulmonaire à la fin du poste, avec des irritations du nez et de la gorge, des maux de tête, des vertiges et des difficultés respiratoires. Un travailleur présentait une hyperréactivité au diisocyanate de toluène. Il est à noter qu'en raison des co-expositions, il n'est pas possible de discriminer les effets du MEKP de ceux des autres substances.

Quelques cas de dermatites allergiques de contact ont été rapportés chez des travailleurs qui ont réagi positivement au MEKP lors de tests allergiques cutanés (patch tests) (Bourne et Milner, 1963 ; Stewart et al., 1992 ; Bhushan et al., 1998).

Plusieurs cas d'ingestion accidentelle ou délibérée de MEKP ont été rapportés. Les symptômes d'intoxication aiguë comprennent des saignements gastro-intestinaux, des brûlures abdominales, une nécrose, une perforation de l'estomac, une sténose œsophagienne, une acidose métabolique sévère, une insuffisance hépatique rapide, une rhabdomyolyse et une insuffisance respiratoire. Un arrêt cardiaque temporaire et une myocardite toxique ont également été observés. Lors de l'autopsie d'une victime, une nécrose hépatique périportale massive a également été décrite (NTP, 1993). En tenant compte des cas où la dose ingérée était connue, la dose toxique estimée par ingestion est comprise entre 50 et 100 mL de MEKP en solution, chez l'adulte (Health Council of the Netherlands, 2002).

#### **4.1.2 Toxicité subchronique, chronique et cancérogénicité**

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature sur la toxicité chronique, subchronique, ni sur la cancérogénicité du MEKP chez l'Homme.

## 4.2 Toxicité chez l'animal

### 4.2.1 Toxicité aiguë et subaiguë

Floyd et Stokinger (1958) ont évalué la toxicité aiguë du MEKP chez la souris Swiss, le rat Wistar et le lapin New Zealand exposés par différentes voies d'exposition (intrapéritonéale, orale, respiratoire, cutanée et oculaire). Six rats et dix souris ont été exposés pendant 4 heures par inhalation à un aérosol liquide de MEKP (en solution à 60% dans le diméthyl phtalate (DMP)). Les  $CL_{50}$ <sup>16</sup> déterminées étaient de 1240  $mg.m^{-3}$  et de 1460  $mg.m^{-3}$  (170 et 200 ppm) chez la souris et le rat, respectivement. La majorité des rats et des souris présentaient un dépôt de porphyrine (indicateur d'un état de stress) au niveau du nez, ainsi qu'une respiration irrégulière. Il a été observé une hyperémie pulmonaire avec une hémorragie pétéchiale à la surface des poumons de certains animaux et une hémorragie importante chez d'autres.

Une étude menée par un industriel en 1976 suivant les lignes directrices OCDE<sup>17</sup> 403 est décrite dans la base de données de l'ECHA<sup>18</sup> fournissant des informations sur les substances enregistrées au titre de la réglementation REACH (ECHA, 2012). Dans cette étude, 60 rats (30 mâles et 30 femelles) ont été répartis en 6 groupes de doses et exposés par inhalation pendant 4 heures dans des chambres en verre de 59,1 litres. Les concentrations de MEKP (dilué à 35-39% dans du DMP) étaient de 6,25 ; 12,5 ; 25 ; 50 ; 100 et 200  $mg.L^{-1}$  (soit 6250, 12500, 25000, 100000 et 200 000  $mg.m^{-3}$ ) (concentrations nominales). Les signes cliniques et la mortalité ont été notés pendant l'exposition et quotidiennement pendant 14 jours après. La valeur calculée de  $CL_{50}$  était de 17  $mg.L^{-1}$  IC 95%<sup>19</sup> [13-22,2]  $mg.L^{-1}$  soit 17 000  $mg.m^{-3}$  IC 95% [13 000-22200]  $mg.m^{-3}$  pour les rats mâles et femelles.

Floyd et Stokinger (1958) ont également réalisé des tests cutanés et oculaires avec des solutions de MEKP plus ou moins concentrées dans le DMP.

Les tests cutanés chez le lapin ont montré qu'une seule application sur peau rasée d'une solution de MEKP à 60% (dans du DMP) induisait un érythème, un œdème et la formation de vésicules au bout de 2 ou 3 jours. En revanche, les solutions contenant au maximum 1,5% de MEKP ne provoquaient pas d'irritation cutanée chez le lapin. Aucun examen histopathologique n'a été réalisé dans ces études. De plus, après 3 applications cutanées de MEKP par semaine pendant 2 semaines, une augmentation du rapport albumine/globuline sérique a été observée. Il est à noter cependant, qu'une augmentation similaire a été montrée chez les animaux exposés au diluant, le DMP, seul.

Les tests oculaires (tests de Draize) ont montré que des solutions contenant 3% de MEKP (dans le DMP) administrées dans l'œil des lapins engendraient d'importants effets au niveau de la cornée, l'iris et la conjonctive, tandis que des solutions contenant 0,6% de MEKP n'induisaient qu'un effet sur la conjonctive. Les solutions contenant au maximum 0,6% de MEKP (dans le DMP) ont été notées comme non irritantes pour l'œil des lapins. Il n'a été observé aucune irritation lorsque les yeux ont été lavés 4 secondes après l'application.

D'après Floyd et Stokinger (1958), la toxicité aiguë du MEKP est 20 à 50 fois plus importante que celle du peroxyde de di-tert-butyl, quelle que soit la voie d'exposition testée, mais est équivalente à celle du peroxyde de tert-butyl et du peroxyde de cumène. Le MEKP semble également avoir un

<sup>16</sup>  $CL_{50}$  : concentration létale 50

<sup>17</sup> Organisation de Coopération et de Développement Économiques

<sup>18</sup> European Chemicals Agency

<sup>19</sup> IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

pouvoir irritant plus important pour la peau et les yeux que celui d'autres peroxydes organiques testés.

Dans le rapport du NTP<sup>20</sup> (1993) deux études de toxicité répétées par voie cutanée ont été réalisées, chez des rats Fischer 344/N et des souris B6C3F<sub>1</sub>, exposés à une solution de MEKP à 45% dans du DMP (appliquée sur la peau du dos tondu, sans indiquer la surface) pendant 2 semaines et 13 semaines (décrite dans le paragraphe 4.2.2).

Une première étude d'exposition cutanée, répétée sur 2 semaines [50,6 ; 101,3 ; 202,5 ; 405 et 810 mg.kg<sup>-1</sup> (rats) ou 112,5 ; 225 ; 450 ; 900, et 1800 mg.kg<sup>-1</sup> (souris)] rapporte les résultats suivants :

- mortalité élevée chez les souris uniquement (jusqu'à 7/10 morts à la plus forte dose) ;
- diminution du gain de poids chez les rats uniquement ;
- nécrose de l'épiderme et du derme, inflammation des annexes (degré variable), régénération de l'épiderme et hyperplasie au site d'application chez les rats et les souris ;
- baisse du poids absolu et/ou relatif du thymus, augmentation du poids absolu et/ou relatif foie chez les rats et les souris. Ces modifications ont été considérées comme possiblement biologiquement pertinentes mais aucun changement histologique n'a été rapporté ;
- aux doses les plus élevées, augmentation de l'hématopoïèse dans la rate chez les rats et les souris ;
- hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse chez les souris uniquement.

#### 4.2.2 Toxicité à doses répétées

Il n'a pas été identifié dans la littérature d'étude de toxicité à doses répétées par inhalation.

Floyd et Stokinger (1958) ont exposé des rats Wistar, 3 fois par semaine pendant 7 semaines, par voie intrapéritonéale ou par voie orale à des solutions de MEKP diluées dans du DMP à une concentration correspondant à 1/5 de la DL<sub>50</sub>, soit 13 et 97 mg/kg de MEKP pour les voies intrapéritonéale et orale, respectivement. Seuls la mortalité et le poids des animaux ont été notés au cours de cette étude. Deux rats sur 5 et cinq rats sur 5 sont morts au cours des 7 semaines d'exposition par voie intrapéritonéale et par voie orale, respectivement. Les auteurs interprètent ce résultat comme un effet cumulatif du MEKP administré à faible dose de façon répétée. Le poids des animaux exposés par voie orale est modifié, contrairement à celui des animaux exposés par voie intrapéritonéale.

Bien que le MEKP ait induit une méthémoglobinémie *in vitro* sur du sang de rat, aucune formation de méthémoglobine n'a été observée *in vivo* chez les rats exposés quotidiennement par inhalation pendant 3 jours consécutifs à de faibles doses de MEKP, ni après des injections intrapéritonéales répétées 3 fois par semaine pendant 5 semaines.

Une seconde étude d'exposition cutanée, répétée sur 13 semaines réalisée par le NTP (1993) (1,07 ; 3,57 ; 10,7 ; 35,7 et 107 mg/rat et 0,357 ; 1,19 ; 3,57 ; 11,9 et 35,7 mg/souris) rapporte les résultats suivants :

- mortalité ou sacrifice au cours de la première semaine de toutes les souris exposées à la plus forte dose, de 3 rats exposés à la plus forte dose et d'une souris femelle exposée à

---

<sup>20</sup> National Toxicology Program

11,9 mg/animal. En raison de la gravité des lésions cutanées les rats et les souris survivants exposés aux 2 doses les plus élevées ont été prématurément sacrifiés.

- diminution dose-dépendante du gain de poids corporel des animaux (à l'exception des souris femelles) ;
- lésions cutanées au niveau du site d'application [nécrose, inflammation et acanthose (hyperplasie épidermique)] ;
- augmentation du poids relatif du cœur chez les rats mâles, du rein (droit) chez les rats mâles et femelles et de la rate chez les souris mâles et femelles et diminution du poids relatif du foie chez les rats mâles et femelles ;
- changements histopathologiques observés quasi-exclusivement chez les animaux sacrifiés prématurément (lésions de la rate et de la moelle osseuse) considérés comme une réponse secondaire.

Dans les autres groupes exposés au MEKP, il a été observé une diminution dose-dépendante du gain de poids corporel des animaux (à l'exception des souris femelles). Dans la mesure où les lésions histopathologiques cutanées ont été observées dès l'administration des doses les plus faibles (1,07 mg/rat et de 0,357 mg/souris), il n'a pas été possible de déterminer un NOAEL à partir de cette étude.

#### 4.2.3 Génotoxicité

Mortelmans *et al.* (1986) ont montré que le MEKP (dilué à 45% dans du diméthylsulfoxyde) n'induisait pas d'effet mutagène avec les souches *S. typhimurium* TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 98 incubées avec 1 à 333 µg par plaque (de MEKP), avec ou sans activation métabolique S9 (provenant des foies de rats et de hamsters). Les auteurs du rapport NTP (1993), utilisant le même protocole ont confirmé ces résultats.

Selon les résultats de l'étude de Levin *et al.* (1984 cité par le Health Council of the Netherlands 2002), le MEKP induirait une réponse faiblement positive avec la souche de *S. typhimurium* TA102, une souche connue pour être sensible aux mutagènes oxydants. En effet, à 200 µg, le nombre de révertants par plaque induit par le MEKP correspondait presque au double du nombre de révertants spontanés. En outre, l'activation métabolique S9 du foie ne semblait pas nécessaire dans cette étude.

Une étude du rapport NTP (1993) montre que le MEKP (dilué à 45% dans le DMP) induisait un effet mutagène sur des cellules de lymphomes de souris L5178Y exposées à des concentrations de 0,625 à 10 nL/mL ou de 2 à 10 nL/mL, dans deux essais séparés, en l'absence d'activation S9. Il est à noter une cytotoxicité à fortes doses.

Un test *in vitro* d'échanges de chromatides sœurs sur cellules ovariennes de hamsters chinois (cellules CHO) exposées au MEKP (dilué à 45% dans du DMP) à des doses de 0,5 et 100 µg/mL, a révélé une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs (SCE) de manière dose-dépendante en l'absence d'activation métabolique (NTP, 1993). Cependant, avec activation métabolique, une réponse positive a été observée seulement à la plus haute dose non létale testée (50 µg/mL). De même, il a été rapporté dans un résumé, sans donnée à l'appui, que le MEKP dans le DMP a provoqué une « légère augmentation » des échanges de chromatides sœurs sur des cellules ovariennes de hamster chinois, avec et sans activation métabolique (Jarventaus *et al.*, 1984 cité par Health Council of the Netherlands, 2002).

Un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques réalisé sur cellules CHO exposées avec MEKP aux doses de 1,6 à 160 µg/mL a mis en évidence une augmentation du pourcentage de cellules présentant des aberrations chromosomiques, de façon dose-dépendante, sans activation

métabolique, tandis qu'avec activation S9, une réponse positive a été observée uniquement à la plus haute dose non létale testée (NTP, 1993).

*In vivo*, les auteurs concluent à l'absence d'une augmentation statistiquement significative de la fréquence de micronoyaux induits par le MEKP dans les conditions de l'étude, ainsi qu'à une absence d'effets cytotoxiques sur la moelle osseuse sur la base de l'étude du pourcentage d'érythrocytes polychromatiques dans l'échantillon de sang total analysé (NTP, 1993).

La date à laquelle cette étude a été conduite, les conditions méthodologiques ainsi que les données très peu explicitées ne permettent pas de trancher avec fermeté sur le bien-fondé de cette conclusion sans pouvoir toutefois les nier par un argumentaire précis. En conclusion, le poids à donner à cette étude est assez limité dans l'évaluation globale des effets génotoxiques potentiels du MEKP.

Summerfield et Tappel (1984) ont montré l'existence de liaisons interbrins dans l'ADN et de liaisons ADN-protéines dans les cerveaux de rats exposés par voie intrapéritonéale avec une dose de MEKP à 3,3 mg/kg puis une seconde dose à 13 mg/kg une semaine plus tard. Cependant, un prétraitement des rats avec de la vitamine E a réduit le nombre de ces deux types de liaisons transversales, probablement en agissant comme un piègeur de radicaux libres produits par le MEKP (Summerfield et Tappel, 1984).

#### 4.2.4 Cancérogénicité

Logani et al., 1984 ont montré que le MEKP (dilué à 50% dans du phtalate de dibutyle) était faiblement inducteur de tumeur après une application cutanée pendant 25 semaines, chez des souris mutantes sans poil préalablement traitées aux ultraviolets (UV) B. En effet, le groupe qui a été préalablement exposé aux rayonnements UVB comme initiateur de tumeurs, et qui a subi un prétraitement topique avec de l'acétone 1 heure avant l'application de MEKP (10 µg/souris), deux fois par semaine pendant 25 semaines, a présenté une faible promotion de l'activité tumorale. En revanche, le groupe qui a subi un prétraitement topique avec du maléate de diéthyle dans l'acétone (20 µg/souris) a présenté la prévalence la plus élevée de tumeurs et le pourcentage le plus élevé de souris atteintes tout au long de l'étude. Les tumeurs produites dans cette étude avaient une apparence papillomateuse. Cependant, l'application de phtalate de dibutyle sans MEKP n'a eu aucun effet sur l'activité promotrice. Les auteurs concluent que la peroxydation lipidique aurait un impact sur la promotion de tumeurs cutanées, étant donné que l'activité promotrice de MEKP a été renforcée par un prétraitement avec le maléate de diéthyle qui est connu pour diminuer les taux de glutathion intracellulaire dans plusieurs tissus (dont celui de la peau de la souris) et d'augmenter la peroxydation lipidique.

L'ACGIH<sup>21</sup> (2001) mentionne une étude (publiée par l'US-EPA en 1979) dans laquelle des souris ont été exposées à une dose de 7 mg de MEKP environ et ont développé des tumeurs malignes dont la première est apparue après 15 mois. Trente-quatre souris parmi les 50 survivantes présentaient des tumeurs, notamment : un sarcome sous-cutané, 3 lymphomes malins, un adénome pulmonaire. Ce rapport n'indique pas la voie d'administration, ni la durée d'exposition.

Le rapport du NTP (1993) cite également une étude de (Kotin et Falk, 1963) dans laquelle il a été signalé que le MEKP induisait des lymphomes malins chez des souris C57B1, sans donner d'information sur l'exposition et l'incidence des tumeurs spontanées.

---

<sup>21</sup> American Conference of Governmental Industrial Hygienists



#### 4.2.5 Reprotoxicité

Le rapport du NTP (1993) indique qu'une exposition quotidienne par voie cutanée, pendant 13 semaines, avec des doses de MEKP (diluée dans du DMP) allant jusqu'à 10,7 mg chez les rats et 3,57 mg chez les souris n'a pas affecté la morphologie des spermatozoïdes ni les paramètres cytologiques vaginaux.

Une étude industrielle de 2006 respectant les lignes directrices OCDE 421 est décrite sur la base de données l'ECHA fournissant des informations sur les substances enregistrées au titre de la réglementation REACH (ECHA, 2012). Trois groupes de rats mâles et femelles (12/sexe/dose) ont été exposés quotidiennement par gavage au MEKP (avec 0,1% de polysorbate 80 comme véhicule) aux doses de 25, 50 et 100 mg/kg/j ; cependant en raison de la mortalité/morbidité observée chez un mâle et deux femelles après deux jours d'exposition à 100 mg/kg/j, les auteurs ont décidé de diminuer la dose à 75 mg/kg/j (désigné ci-après par 75/100 mg/kg/j). La durée d'exposition par gavage a été de 28 à 29 jours pour les rats mâles de la génération F0 (dont 14 jours avant accouplement) et de 39 à 45 jours pour les rats femelles de la génération F0 (pendant au moins 14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement, la gestation et 3 jours de lactation).

Pour la génération parentale F0, des effets de toxicité systémique ont été observés uniquement à la dose de 100/75 mg/kg/j, tels que mortalité/morbidité, diminutions du gain de poids et de la prise de nourriture, des effets macroscopiques et microscopiques au niveau de l'estomac. En revanche, aucun effet n'a été noté dans les groupes exposés à 25 et 50 mg/kg/j. Ainsi, la valeur de NOAEL proposée pour la toxicité systémique est de 50 mg/kg/j.

Aucun effet n'a été observé sur la reproduction de la génération F0 quelles que soient les doses administrées. Concernant la génération F1, aucun effet n'a été observé sur la taille de la portée, le pourcentage de ratons mâles, la survie post-natale et la croissance, après avoir administré le MEKP à la génération parentale F0. En raison d'une baisse de poids corporel des mâles et femelles F1 à 75 mg/kg/j à PND<sup>22</sup>1 et PND4, la valeur de NOAEL pour la toxicité néonatale de la génération F1 est de 50 mg/kg/j.

---

<sup>22</sup> PND : jour post-natal ou post natal day en anglais

## 5 Construction des VLEP et recommandations

Compte tenu de la faiblesse de la base de données du MEKP, une analyse de la littérature a été effectuée afin de vérifier si le mécanisme d'action et la toxicité du MEKP pouvaient être comparables à ceux du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), comme le mentionne l'ACGIH. Plusieurs éléments concernant leur mécanisme d'action et leurs effets sur la santé prouvent que ces deux substances sont difficilement comparables (pour plus de détails, voir l'annexe 1).

Le MEKP est une substance irritante et corrosive pour la peau et les muqueuses.

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

### 5.1 Construction d'une VLCT-15min

Aucune donnée pertinente n'est disponible dans la littérature pour construire une VLCT-15min, même en considérant des composés analogues comme le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de benzoyle.

Compte tenu des données bibliographiques actuelles, il ne peut être proposé de valeur numérique scientifiquement fondée pour le MEKP. Toutefois, il est à noter l'existence d'une Valeur Limite d'Exposition (VLE) indicative française de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm) (circulaire du 13 mai 1987) pour laquelle aucun document support n'a été retrouvé. Les données disponibles examinées ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer la validité de cette valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup>.

### 5.2 Mention « peau »

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

### 5.3 Mention « ototoxique »

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

## 6 Conclusions

**VLEP-8h : aucune VLEP-8h recommandée**

**VLCT-15min : recommandation impossible sur la base d'éléments scientifiques**

**Il est à noter l'existence d'une valeur limite d'exposition indicative française de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> (fixée par la circulaire du 13 mai 1987) pour laquelle aucun document support n'a été retrouvé.**

**Mention « peau » : non attribuée**

**Mention « ototoxique » : non attribuée**

## 7 Bibliographie

- ACGIH. (2001). Methyl Ethyl Ketone Peroxide. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- 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.
- Ando M et Tappel AL. (1985). MEKP damage to cytochrome P-450 peroxidase activities. *Toxicol. Appl. Pharmacol*; 81(3 Pt1): 517-524.
- Bates N, Driver CP, Bianchi A. (2001). Methyl ethyl ketone peroxide ingestion: toxicity and outcome in a 6-year-old child. *Pediatrics*; 108(2):473-477.
- Bhushan M, Craven NM, Beck MH. (1998). Contact allergy to methyl ethyl ketone peroxide and cobalt in the manufacture of fibreglass-reinforced plastics. *Contact Dermatitis*; 39(4): 203.
- Bourne LB and Milner FJM. (1963). Polyester resin hazards. *Br J Ind Med*; 20: 100-109.
- ECHA. (2012). Chem Database, registered substances. 2-Butanone, peroxide. (European Chemical Agency). Disponible sur le site internet <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>. consulted September, 2012.
- Floyd EP, Stokinger HE. (1958). Toxicity studies of certain organic peroxides and hydroperoxides. *Am Ind Hyg Assoc J*; 19: 205-212.
- Fraunfelder FT, Coster DJ, Drew R, Fraunfelder FW. (1990). Ocular injury induced by methyl ethyl ketone peroxide. *Am J Ophthalmol*; 110(6): 635-640.
- Graham S, Hodgson R, Vechot L, Essa MI. (2011). Calorimetric studies on the thermal stability of methyl ethyl ketone peroxide (MEKP) formulations. *Process Safety and Environmental Protection*; 89 : 424-433.
- Health Council of the Netherlands : Committee on Updating of Occupational Exposure Limits (2002).. Methyl ethyl ketone peroxide.. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. (Health Council of the Netherlands, Netherlands). 16 p.
- Karhunen PJ, Ojanpera I, Lalu K, Vuori E. (1990). Peripheral zonal hepatic necrosis caused by accidental ingestion of methyl ethyl ketone peroxide. *Hum Exp Toxicol*; 9(3):197-200.
- Logani MK, Sambuco CP, Forbes PD, Davies RE. (1984). Skin-tumour promoting activity of methyl ethyl ketoneperoxide - a potent lipid-peroxidizing agent. *Food Chem Toxicol*; 22(11): 879-82.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. (1986). Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*; 8 (suppl 7): 1-119.
- NTP. (1993). Technical report on toxicity studies of methyl ethyl ketone peroxyde in dimethyl phtalate. (National Toxicology Program, USA). 83 p.

Stephen R. Graham, Robert Hodgson, Luc Vechot, M. (2011). Iqbal Essa, Calorimetric studies on the thermal stability of methyl ethyl ketone peroxide (MEKP) formulations. *Process Saf Environ*; 89(6): 424–433.

Stewart L, Beck MH. (1992). Contact sensitivity to methyl ethyl ketone peroxide in a paint sprayer. *Contact Dermatitis*; 26: 52-53.

Summerfield FW, Tappel AL. (1984). Vitamin E protects against MEKP-induced peroxidative damage to rat brain DNA. *Mutat. Res*; 126(2): 113-120.

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

# 1 Présentation et discussion des méthodes de mesure du peroxyde de méthyléthylcétone 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

**En l'absence de VLEP recommandées par le CES VLEP, l'évaluation des méthodes de mesure a été réalisée au regard de la VLE de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> indicative non réglementaire établie par circulaire du 13 mai 1987.**

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du peroxyde de méthyléthylcétone dans l'air des lieux de travail

N°	Méthodes	Protocoles similaires	Catégorie au regard de la valeur de $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$ sur 15 min
1	Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, analyse en chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet (HPLC/UV)	<b>Protocole 1</b> : Method OSHA <sup>23</sup> -77 (1989) : Methyl Ethyl Ketone Peroxide	2 pour le contrôle réglementaire 1B pour le suivi des expositions court terme
2	Prélèvement actif par barbotage dans 15mL diméthylphthalate, spectrométrie visible d'absorption	<b>Protocole 2</b> : Method NIOSH <sup>24</sup> 3508, issue 2 (1994) : Methyl Ethyl Ketone Peroxide	3

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

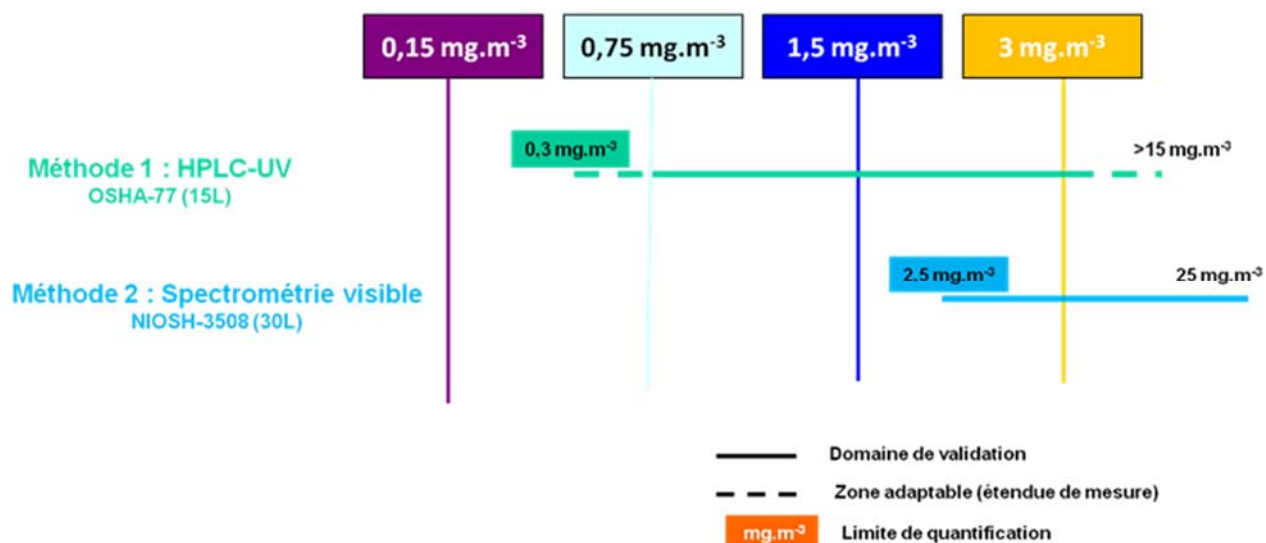


Figure 3 : Domaine de validité et limite de quantification des différentes méthodes comparés au domaine 0,1 à 2 fois la valeur de  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 15 min du peroxyde de méthyléthylcétone

<sup>23</sup> Occupational Safety and Health Administration

<sup>24</sup> National Institute for Occupational Safety and Health



## 1.2 Discussion des méthodes de mesure

### 1.2.1 Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B et 2

#### 1.2.1.1 Méthode 1 : dosage du peroxyde de méthyléthylcétone par HPLC-UV

Cette méthode est décrite dans le protocole OSHA-77 (1989).

Elle concerne le peroxyde de méthyléthylcétone (et ses différents isomères) et consiste à effectuer un prélèvement actif de l'air sur tube XAD-4, qui est ensuite désorbé dans un solvant (2-propanol), pour faire l'objet d'une analyse par chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet.

Le dispositif de prélèvement (nature du support, géométrie du tube) est bien décrit.

Le débit est fixé à 1 L.min<sup>-1</sup>. La méthode recommande de ne pas dépasser un volume de 15 L, soit un prélèvement de 15 min maximum.

#### Domaine de validation :

La méthode est validée entre 0,75 mg.m<sup>-3</sup> et 3,0 mg.m<sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 15 L, soit entre 0,5 et 2 fois la VLE de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min.

#### Limite de détection :

La limite de détection est de 4,51 µg par échantillon, soit 0,30 mg.m<sup>-3</sup> pour un prélèvement d'air de 15 L.

#### Limite de quantification :

La limite de quantification est de 4,51 µg par échantillon, soit 0,30 mg.m<sup>-3</sup> pour un prélèvement d'air de 15 L, ce qui correspond à 0,2 fois la VLE de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min.

#### Efficacité de désorption :

Le coefficient de désorption a été déterminé par dopage du tube de XAD-4 à des niveaux compris entre 10,86 µg et 43,43 µg.

Dans ces conditions, le coefficient de désorption est compris entre 98,0 et 100,7%. Le coefficient de désorption déterminé est validé sur un domaine compris entre 0,75 et 3,0 mg.m<sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 15 L.

#### Taux de récupération :

Après conservation pendant 15 jours d'échantillons obtenus après prélèvement en atmosphère contrôlée, le taux de récupération est compris entre 44,7 et 70,4% pour une conservation à température ambiante (22°C) et entre 90,7 et 98,3% pour une conservation au froid (-25°C).

#### Capacité de piégeage/volume de claquage :

A partir d'une concentration générée au moyen d'un banc de génération dynamique pour une concentration de l'ordre de  $15,3 \text{ mg.m}^{-3}$  dans des conditions ambiantes contrôlées (80% d'humidité et à  $22^\circ\text{C}$ ) le volume de claquage est supérieur à 120 L.

#### Linéarité du détecteur :

La linéarité de réponse du détecteur est vérifiée sur l'intervalle correspondant à 0,75 à  $3,0 \text{ mg.m}^{-3}$  pour un volume d'air prélevé de 15 L.

#### Spécificité de la méthode :

La méthode n'est pas spécifique en ce qui concerne le prélèvement mais devient spécifique par le choix approprié de conditions chromatographiques permettant la séparation du peroxyde de méthyléthylcétone d'autres composés interférents et permet même de différencier les différents isomères.

#### Conditions environnementales :

Le peroxyde de méthyléthylcétone est très réactif à la chaleur.

#### Conservation des échantillons :

Les conditions optimales sont données dans l'étude du taux de récupération. Les prélèvements doivent être stockés au congélateur avant analyse. Ils peuvent être stockés au maximum 24 heures à température ambiante ( $22^\circ\text{C}$ ).

La solution de désorption est stable pendant au moins 24h à température ambiante.

#### Domaine de mesure accessible :

Prenant en compte la limite de quantification de la méthode ( $4,51 \mu\text{g}$ ), la concentration minimale quantifiable est donc égale à  $0,30 \text{ mg.m}^{-3}$  soit 0,2 fois la VLE de  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 15 min. Il est possible d'atteindre, dans les conditions de prélèvement recommandées, une concentration de  $15,3 \text{ mg.m}^{-3}$  soit 10 fois la VLE de  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 15 min., en fonction de l'étude de claquage effectuée.

#### Incertitudes :

La fidélité élargie pour la méthode est estimée à 14,5% (intervalle de confiance de 95% pour une conservation des échantillons à  $-25^\circ\text{C}$  pendant 16 jours) et dans laquelle l'incertitude liée au prélèvement est de l'ordre de 5%. De plus les essais de reproductibilité réalisés à partir de dopage après conservation à la température de  $-25^\circ\text{C}$  pendant 7 jours, respectent cette incertitude de 14,5%.

***Les différentes caractéristiques de la méthode montrent que les exigences de la norme EN 482 vis à vis du domaine de mesure et de l'incertitude de mesure sont respectées vis-à-vis de la valeur de  $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$  sur 15 min. Cette méthode est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme au regard de cette valeur.***

***Par ailleurs, cette méthode ne permet pas d'atteindre le dixième de cette valeur et ne semble pas adaptable en modifiant le volume de désorption. L'évolution technologique depuis 1989 laisse néanmoins supposer que la limite de quantification peut être abaissée. Ainsi cette méthode est classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min.***

## **1.2.2 Explicitation de la classification des méthodes en catégorie 3**

### *1.2.2.1 Méthode 2 : dosage du peroxyde de méthyléthylcétone par spectrométrie visible d'adsorption*

Cette méthode est décrite dans le protocole de la méthode NIOSH 3508, issue 2 (1994).

Cette méthode concerne le peroxyde de méthyléthylcétone et consiste à effectuer un prélèvement actif de l'air par barbotage dans 15 mL diméthylphtalate, pour faire l'objet d'une analyse par spectrométrie visible d'absorption.

Les conditions de prélèvement ne permettent pas de réaliser une mesure d'exposition par prélèvement individuel (barboteur inadapté) et dans des conditions de sécurité satisfaisantes pour le travailleur équipé du dispositif.

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

- Domaine de validation : 2,5 à 25 mg.m<sup>-3</sup> (pour 30 L d'air prélevés)
- Taux de récupération : > 90% dans le cadre de l'étude de conservation des échantillons
- Conservation des échantillons : 21 jours à température de -4°C
- Interférence : la plupart des cétones et d'autres peroxydes
- Incertitudes : aucune donnée
- Limite de détection : 75 µg par échantillon soit :
  - 2,5 mg.m<sup>-3</sup> (pour 30 L d'air prélevés à 2L.min<sup>-1</sup>)

***La méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min en raison du fait du dispositif de prélèvement inadapté à une mesure d'exposition individuelle.***

***De plus, le domaine de travail n'est pas adapté à la mesure de cette valeur et les données d'incertitudes ne sont pas précisées***

## 2 Conclusions et recommandations

Parmi les deux méthodes recensées, seule la méthode 1, décrite par le protocole OSHA-77 (1989), consistant à effectuer un prélèvement actif de l'air sur tube XAD-4, qui est ensuite désorbé dans un solvant (2-propanol), pour faire l'objet d'une analyse par chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet, répond aux exigences de la norme NF EN 482 au regard de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min.

C'est pourquoi elle est classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme.

Cependant, elle ne permet pas d'atteindre le dixième de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min, bien que l'évolution technologique depuis 1989 laisse supposer que la limite de quantification peut être abaissée pour atteindre cette valeur. Elle est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle réglementaire de la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup>.

La deuxième méthode, décrite par le protocole NIOSH 3508 (issue 2 – 1994) et consistant à effectuer un prélèvement d'air par barbotage dans 15mL diméthylphtalate, pour faire l'objet d'une analyse par spectrométrie visible d'absorption, est classée en catégorie 3 en raison notamment du dispositif de prélèvement inadapté à une mesure d'exposition individuelle, du domaine de travail non adapté à la valeur de 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min et de l'absence de données d'incertitudes.

Le groupe recommande donc pour le suivi et le contrôle de la valeur 1,5 mg.m<sup>-3</sup> sur 15 min la méthode indicative suivante :

Méthode	Catégorie	
	Au regard de la valeur de 1,5 mg.m <sup>-3</sup> sur 15 min	
	Pour le suivi des expositions court terme	Pour le contrôle réglementaire
Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, HPLC/UV (Protocole OSHA-77 (1989))	1B	2

### 3 Bibliographie

Date du recensement des méthodes : septembre 2013

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

OSHA 77 - OSHA Sampling and analytical methods - Methyl Ethyl Ketone Peroxide, Method 77 September 1989 (<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org077/org077.html>)

NIOSH 3508 - NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition – Methyl Ethyl Ketone Peroxide - Method 3508 issue 2 dated 15 August 1994 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/3508.pdf>)

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :**  
le 09/05/2016

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 : partie A - Comparaison de la toxicité et des mécanismes d'action du MEKP et du peroxyde d'hydrogène

Afin de savoir si le MEKP peut être assimilé au peroxyde d'hydrogène pour construire une VLEP, les effets sur la santé chez l'Homme et les mécanismes d'action de ces substances doivent être avant tout comparés.

Le peroxyde d'hydrogène est un métabolite normalement présent dans les cellules qui intervient généralement dans les mécanismes de défense cellulaire. Aux concentrations physiologiques, il est décomposé par la glutathion peroxydase ou par la catalase pour des concentrations un peu plus élevées. Au niveau pulmonaire, le système lactoperoxydase semble prendre en charge ce peroxyde pour les défenses anti-pathogènes. Le peroxyde d'hydrogène réagit chimiquement comme agent oxydant ou réducteur, conduisant à la formation d'eau ou d'oxygène respectivement ou des deux lors de sa dismutation (décomposition). C'est à cette production d'oxygène sous forme de microbulles dans les tissus que l'on doit principalement l'origine des effets irritants cutanés du peroxyde d'hydrogène suite à des forts niveaux d'exposition. La toxicité cellulaire du peroxyde d'hydrogène provient aussi d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux hydroxyles  $\text{OH}^\bullet$ ) formées suite à la réduction de l'oxygène produit mais aussi par des réactions catalysées par les ions métalliques ( $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Cu}^+$ ) présents avec le peroxyde. Les radicaux produits provoquent une peroxydation des lipides, la destruction de protéines, incluant l'inactivation d'enzymes et des dommages à l'ADN ainsi que la destruction des cellules. Ainsi, les effets de l'exposition à des niveaux faibles de peroxyde d'hydrogène sont des irritations des voies respiratoires supérieures et des yeux. Ainsi, une étude chez l'homme montre un seuil d'irritation de  $10 \text{ mg.m}^{-3}$  (~7,6 ppm) et un niveau sans effet de  $5 \text{ mg.m}^{-3}$  (3,8 ppm) pour des expositions de 5 minutes à 4 heures (EC, 2003). Des expositions à des niveaux plus élevés sont associées à des congestions pulmonaires et de la trachée, de l'emphysème et des dommages irréversibles à la cornée. Ainsi, le SCOEL a recommandé en 2008 une STEL<sup>25</sup> de 2 ppm ( $2,8 \text{ mg.m}^{-3}$ ) et un TWA-8h<sup>26</sup> de 1 ppm ( $1,4 \text{ mg.m}^{-3}$ ) pour protéger des effets irritants du peroxyde d'hydrogène.

Le mode d'action *via* la peroxydation lipidique et les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène chez l'Homme semblent donc être comparables à ceux du MEKP détaillés dans ce rapport, les deux substances produisant des irritations intenses de la peau et des muqueuses sans effet systémique notable.

Cependant, la comparaison des modes d'action et de la toxicité du MEKP par rapport à celle du peroxyde d'hydrogène n'est pas évidente puisqu'il s'agit de molécules organiques ayant une structure différente.

La réactivité du peroxyde d'hydrogène et du MEKP provient pour les deux substances de la présence de groupe fonctionnel peroxy O-O. Le MEKP possède plus de groupes réactifs par rapport au peroxyde d'hydrogène et peut donc avoir une réactivité plus importante. En effet, le peroxyde d'hydrogène est composé d'un seul groupe fonctionnel peroxy, et le MEKP, lui, possède 2 formes différentes de ce groupe (2 groupes hydroperoxydes R-O-O-H pour le monomère et le groupe dialkylperoxyde R-O-O-R' supplémentaire pour les formes polymérisées). La réactivité des groupements peroxy est liée à l'instabilité de la liaison oxygène-oxygène causée par une faible énergie de liaison entre ces atomes. La rupture de cette liaison peut s'effectuer soit par la rupture homolytique de cette liaison générant des espèces radicalaires soit par réaction d'oxydoréduction. La décomposition des peroxydes organiques tel le MEKP forme essentiellement des radicaux. Les

<sup>25</sup> STEL : Short Term Exposure Limit

<sup>26</sup> TWA: Time-Weighted Average

formes radicalaires produites (hydroxyle, éthyle, méthyle, alkoxydes (RO°) et radicaux peroxydes (ROO°)) peuvent à leur tour réagir avec les macromolécules biologiques et ainsi provoquer des peroxydations lipidiques, des modifications et inactivations de protéines, des adduits aux acides nucléiques.

La toxicité des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène est liée à la réactivité de ces groupes fonctionnels peroxy présents. Ainsi, plus ces groupements seront réactifs, plus la substance aura un pouvoir toxique important.

Floyd et Stokinger (1958) ont montré qu'il existe une différence de toxicité entre des peroxydes organiques. Ici, des hydroperoxydes (hydroperoxyde de tert-butyle, hydroperoxyde de cumène), un dialkylperoxyde (peroxyde de di-tert-butyle,) et le MEKP (hydroperoxyde et dialkylperoxyde). Les hydroperoxydes et le MEKP ont montré une toxicité aiguë de même ordre de grandeur quelle que soit la voie d'exposition et qui était plus importante que celle du dialkylperoxyde. Par contre, de toutes les substances testées, le MEKP a montré un pouvoir irritant plus important par rapport aux autres substances.

**Tableau 3 : Données expérimentales sur la toxicité aiguë de 4 peroxydes organiques chez l'animal (d'après Floyd et Stokinger, 1958)**

Composés	DL <sub>50</sub> (mg.kg <sup>-1</sup> )		CL <sub>50</sub> (ppm/4h)		Pourcentage maximum non-irritant	
	i.p.	Oral	Inhalation		Peau	Yeux
	Rat	Rat	Rat	Souris	Lapin	Lapin
<b>Peroxyde de di-tert-butyle (ROOR)</b>	3210	>25.000	>4103	>4103	97	97
<b>Hydroperoxyde de tert-butyle (ROOH)</b>	87	406	500	350	35	7
<b>Hydroperoxyde de cumène (ROOH)</b>	95	382	220	200	7	1
<b>MEKP (ROOH et ROOR)</b>	<b>65</b>	<b>484</b>	<b>200</b>	<b>170</b>	<b>1,5</b>	<b>0,6</b>

On peut supposer alors que le peroxyde d'hydrogène aurait aussi une toxicité différente des peroxydes organiques. Floyd et Stokinger expliquent que la différence de toxicité des peroxydes organiques est liée à la différence des potentiels de demi-vague ( $E^{\circ 1/2}$ ) des substances. En effet, la réactivité des peroxydes est en relation avec leur pouvoir oxydant. Le potentiel de demi-vague reflétant la capacité de la substance à être réduite.



**Tableau 4 : Potentiels de demi-vague de 4 peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène (d'après Floyd et Stokinger, 1958 et Kuta *et al.*, 1960)**

Composés	$E^{\circ}_{1/2}$ (V/ECS)	Références
Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle (ROOR)	ND	<i>Floyd et al. (1958)</i>
Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle (ROOH)	-1,09	
Hydroperoxyde de cumène (ROOH)	-0,92	
MEKP (ROOH et ROOR)	-1,08	
Peroxyde d'hydrogène (HOOH)	-1,16	<i>Kuta et al. (1960)</i>

Quand on compare les potentiels de demi-vague des substances, on remarque que le peroxyde d'hydrogène est de même ordre de grandeur que les peroxydes organiques ; il semble donc avoir un pouvoir oxydant équivalent. Il n'empêche que le MEKP possède un pouvoir irritant plus important que celui des autres peroxydes organiques qui ne peut s'expliquer par la différence de ces potentiels. Il en est de même pour le peroxyde d'hydrogène, on ne peut donc pas prédire, à partir de ces données si cette substance aura un pouvoir irritant équivalent ou pas.

Les données toxicologiques du MEKP (issue des données de Floyd et Stokinger., 1958) et du peroxyde d'hydrogène (EC, 2003) devraient permettre de dresser un tableau comparatifs de la toxicité de ces deux substances.

Tableau 5 : Données sur la toxicité aiguë du MEKP

Composé	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		LC <sub>50</sub> (4h)		Pourcentage maximum non-irritant	
		intrapéritonéale	Oral	Inhalation		Peau	Yeux
		Rat	Rat	Rat	Souris	Lapin	Lapin
<b>MEKP</b> <i>source : Floyd et Stokinger, 1958</i>	<b>60%</b>	65	484	200 ppm 1440 mg/m <sup>3</sup>	170 ppm 1224 mg/m <sup>3</sup>	1,5	0,6

Tableau 6 : Tableau synthétique de certaines données toxicologiques du peroxyde d'hydrogène disponibles (d'après EC, 2003)

Espèce	Étude	Substance	Résultats	Remarques
<b>Rat Wistar</b>	Oral DL50	60% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	DL50 males: 872 mg.kg <sup>-1</sup> (IC 95% : 744-1013 mg.kg <sup>-1</sup> ) femelle: 801 mg.kg <sup>-1</sup> (IC 95% : 635-1010 mg.kg <sup>-1</sup> )	Doses: males: 0; 0,351; 0,535; 0,734; 1,019 et 1.296 mg.kg <sup>-1</sup> femelles: 0 ; 0,213 ; 0,323 ; 0,426 ; 0,659 ; 0,879 ; 1,236 et 1,647 mg.kg <sup>-1</sup>
<b>Rat Sprague-Dawley</b>	Oral DL50	35% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	DL50 males: 1,193 mg.kg <sup>-1</sup> (IC 95% : 773-1,612 mg.kg <sup>-1</sup> ) femelles : 1270 mg.kg <sup>-1</sup> (IC 95% : 1088-1453 mg/kg)	Doses males: 630, 797, 1000, 1260, 1588 et 2,000 mg.kg <sup>-1</sup> femelles: 794, 1000, 1260 et 1588 mg.kg <sup>-1</sup>
<b>Rat (souche non spécifiée)</b>	Inhalation CL50	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> vapeurs (concentration non indiquée)	4 heures, corps entier, Pas d'autres informations CL50 ~ 2000 mg.m <sup>-3</sup> 1440 ppm (1690-2360 mg/m <sup>3</sup> )	Données brièvement citées dans une revue par l'auteur de l'étude sans autres détails.
<b>Rat Sprague-Dawley</b>	Toxicité aiguë inhalation	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> vapeurs (50%)	4 heures, corps entier, 170 mg.m <sup>-3</sup> (122 ppm) (niveau maximum atteignable)	Pas de décès, mais signes d'exposition (écoulements nasaux, et légère perte de poids)
<b>Lapin</b>	Test irritation cutanée	10% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 35% 50%	Légère irritation Irritation modérée Irritation sévère corrosion	

<b>Rat (5)</b>	<b>Alpk/AP</b>	Toxicité inhalation Chronique,	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> vapeurs (concentration non précisée)	5 jours/semaines, 28 jours, 6 heures/jour corps entier	28	Étude préliminaire Dose : 0 ; 2,9 ; 14,6 et 33 mg.m <sup>-3</sup>
				NOAEL : 2,9 mg.m <sup>-3</sup> (2ppm)		
				LOAEL : 14,6 mg.m <sup>-3</sup> (10ppm)		
				Effets : irritations voies respiratoires, nécroses et inflammation de l'épithélium de la région antérieure de la cavité nasale.		

Contrairement à ce que rapporte l'ACGIH, il ne peut être montré d'analogie entre les niveaux de toxicité du peroxyde d'hydrogène et le MEKP, concernant l'irritation, en raison de la faiblesse de la base de données disponibles sur les niveaux de toxicité du MEKP. Par contre, en toxicité aiguë, le MEKP semble être plus toxique quelle que soit la voie d'exposition.

**Au vu des données physicochimiques et toxicologiques, l'utilisation des données du peroxyde d'hydrogène pour dériver une valeur limite d'exposition pour le MEKP ne peut être validée du fait que l'analogie de la réactivité physicochimique et de la toxicité n'a pu être établie.**

### Bibliographie

- EC. (2003). European Union Risk assessment report. Hydrogen Peroxide, volume. 38. (European Commission, Luxembourg). 258 p.
- Floyd EP, Stokinger HE. (1958). Toxicity studies of certain organic peroxides and hydroperoxides. Am Ind Hyg Assoc J; 19: 205-212.
- Kuta and F. W. Quackenbush. (1960). A Polarographic Study of Organic Peroxides, Analytical Chemistry; 32(9): 1069-1072
- SCOEL (2008). Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Hydrogen peroxide. SCOEL/SUM/134 for public consultation. 11 p.

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

Annexe B.1 : Méthode 1 : Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, HPLC/UV

<b>METHODE n°1</b>		<b>Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, HPLC/UV</b> <i>OSHA 77 : 1989</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Le composé est constitué d'une phase mixte (aérosol + phase gazeuse)
<b>Prélèvement</b>	<b>Actif / passif</b>	Prélèvement actif (passage d'un flux d'air au moyen d'une pompe)
	<b>Système de prélèvement</b>	Prélèvement sur tube XAD-4 constitué de 2 zones (80 + 40 mg) de références SKC n°226-93
	<b>Débit</b>	Débit recommandé = 1 L.min <sup>-1</sup>
	<b>Volume</b>	Volume d'air maximal recommandé : 15 L
	<b>Durée</b>	Durée recommandée : 15 min
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Désorption dans 2mL de 2-propanol
	<b>Technique d'analyse</b>	HPLC/UV avec un système de dérivation post colonne
	<b>Paramètres analytiques</b>	Colonne: 25-cm × 6-mm Bakerbond cyanopropyl Phase mobile : 95:5 (v/v) isoctane/2-propanol

<b>METHODE n°1</b>	<b>Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, HPLC/UV</b>  OSHA 77 : 1989
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	0,75 à 3 mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	L'efficacité moyenne de désorption, déterminée par dopage avec 10,86 à 43,43 µg de MEKP, (soit 0,75 et 3,0 mg.m <sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 15 L) est égale à 99,4%. Les coefficients de désorption sont les suivants : 98,0% pour 10,86 µg ; 99,5% pour 21,72 µg ; 100,7% pour 43,43µg
<b>Taux de récupération</b>	compris entre 44,7 et 70,4% pour une conservation à température ambiante (22°C) et entre 90,7 et 98,3% pour une conservation au froid (-25°C)
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	Volume de claquage : > 120 L dans les conditions suivantes : débit de 1 L.min <sup>-1</sup> , humidité relative de 80%, température de 22°C, concentration de 15,3 mg.m <sup>-3</sup> .
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	La linéarité de réponse du détecteur est vérifiée sur l'intervalle correspondant à 0,75 à 3,0 mg.m <sup>-3</sup> .
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	Essais de conservation sur 36 échantillons : - 6 échantillons analysés le jour de la préparation - 15 échantillons stockés à -25°C - 15 échantillons stockés à 22°C puis stockage pendant 16 jours. A température ambiante, taux de récupération 49,7% et à -25°C, taux de récupération 95,5%.
<b>Conditions environnementales</b>	Très réactif à la chaleur
<b>Sélectivité</b>	Interférences (prélèvement) : La présence d'autres contaminants organiques dans l'air réduit la capacité de prélever de capter le composé. La suspicion d'interférences doit être signalée au laboratoire avec les échantillons présentés. Interférences (analyse) : Tout composé produisant une réponse au même temps de rétention que l'un des analytes ou l'étalon interne est un interférent possible. Si un interférent potentiel est signalé, il doit être examiné avant que les échantillons soient désorbés. En règle générale, les conditions chromatographiques peuvent être modifiées de façon à séparer un interférent de l'analyte.
<b>Spéciation</b>	Méthode applicable pour le MEKP et ses isomères.

<b>METHODE n°1</b>		<b>Prélèvement actif sur tube XAD-4, désorption solvant 2-propanol, HPLC/UV</b> <i>OSHA 77 : 1989</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Incertitude élargie (intervalle de confiance à 95%) = +/- 14,5%, dont incertitude liée au prélèvement (5%) et incertitude liée à l'analyse (2,7%) Essais de reproductibilité réalisés à partir de dopage après conservation à la température de -25°C pendant 7 jours, respectent cette incertitude de 14,5%.
	<b>Limite de détection</b>	4,51 µg de composé, soit 0,3 mg.m <sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 15 L
	<b>Limite de quantification</b>	4,51 µg de composé, soit 0,3 mg.m <sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 15 L
<b>Informations complémentaires</b>		

## Annexe B.2 Méthode 2 : Prélèvement actif par barbotage dans 15mL diméthylphtalate, spectrométrie visible d'absorption

<b>METHODE n°2</b>		<b>Prélèvement actif par barbotage dans 15mL diméthylphtalate, spectrométrie visible d'absorption</b> <i>Method NIOSH 3508, issue 2 (1994)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte</b>		Le composé est constitué d'une phase mixte (aérosol + phase gazeuse)
<b>Prélèvement</b>	<b>Actif / passif</b>	Prélèvement actif (passage d'un flux d'air au moyen d'une pompe)
	<b>Système de prélèvement</b>	Prélèvement par barbotage dans 15 mL de diméthylphtalate
	<b>Débit</b>	Débit recommandé de 0,5 à 2 L.min <sup>-1</sup>
	<b>Volume</b>	Volume d'air recommandé : de 52 à 520 L
	<b>Durée</b>	Durée recommandée : de 26 à 1040 min
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	5 mL du prélèvement + 5 mL de diphenylcarbazine chauffer à 85 +/- 5°C pendant 5 min puis refroidir à température ambiante dans un bain d'eau pendant exactement 5 min.
	<b>Technique d'analyse</b>	Spectrométrie visible d'absorption
	<b>Paramètres analytiques</b>	Longueur d'onde 565 nm

<b>METHODE n°2</b>	<b>Prélèvement actif par barbotage dans 15mL diméthylphtalate, spectrométrie visible d'absorption</b> <i>Method NIOSH 3508, issue 2 (1994)</i>
<b>Paramètres</b>	
<b>Domaine de validation / étendue de mesure</b>	0,75 à 7,5 mg/m <sup>3</sup> pour 100 L d'air prélevé mais non étudié par génération d'aérosol ou prélèvements terrain, soit 2,5 à 25 mg.m <sup>-3</sup> pour 30L d'air prélevé
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	Non renseigné
<b>Taux de récupération</b>	Taux de récupération de 90% pour des échantillons stockés à une température à -4°C pendant 21 jours.
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	Non renseigné
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	Non renseigné
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	Taux de récupération de 90% pour des échantillons stockés à une température à -4°C pendant 21 jours.
<b>Conditions environnementales</b>	Non renseigné
<b>Sélectivité</b>	Non spécifique Nombreux interférents : la plupart des cétones (sauf acétone), autres peroxydes, ...
<b>Spéciation</b>	Non



<b>METHODE n°2</b>		<b>Prélèvement actif par barbotage dans 15mL diméthylphtalate, spectrométrie visible d'absorption</b> <i>Method NIOSH 3508, issue 2 (1994)</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Conditions de détermination de VLCT-15min</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	Non renseigné
	<b>Limite de détection</b>	75 µg de composé, soit 2,5 mg.m <sup>-3</sup> pour un volume d'air prélevé de 30 L
	<b>Limite de quantification</b>	Non renseigné
<b>Informations complémentaires</b>		

## Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
13/05/2014	01	Adoption par le CES VLEP pour mise en consultation publique
09/05/2016	02	Version finale (pas de commentaires ; ajout pour signaler la procédure de consultation et mise à jour du préambule du rapport)





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](http://www.anses.fr)  
[@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)