

Substances chimiques et agents biologiques

Bilans de connaissances

RAPPORT B-058



La substitution des solvants par la N-méthyl-2-pyrrolidone

*Denis Bégin
Michel Gérin*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

Mission *travaillent pour vous !*

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec
1999
ISBN : 2-551-19213-7
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
Juin 1999



Substances chimiques et agents biologiques

Bilans de connaissances

■ RAPPORT B-058

La substitution des solvants par la N-méthyl-2-pyrrolidone

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Denis Bégin et Michel Gérin

*Université de Montréal, Faculté de médecine,
Département de santé environnementale et santé au travail*

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST
Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

Résumé

La N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) est un liquide combustible peu volatil, soluble dans l'eau et possédant un pouvoir de dissolution élevé pour les substances organiques et inorganiques. Ce lactame est un solvant qui est proposé de plus en plus pour remplacer des solvants toxiques comme le dichlorométhane ou des substances appauvrissant la couche d'ozone stratosphérique comme le 1,1,1-trichloroéthane ou les chlorofluorocarbures (CFC). Du point de vue technique la NMP est principalement utilisée dans trois secteurs ou procédés : l'électronique, le dégraissage ou nettoyage et le décapage. La NMP est utilisée en électronique notamment pour l'enlèvement de la couche photosensible dans la fabrication des modules de circuits imprimés. Les entreprises effectuant le dégraissage de surfaces métalliques peuvent utiliser la NMP à condition de modifier leur procédé pour tenir compte de son point d'ébullition élevé notamment par l'utilisation du vide. Il peut être nécessaire de chauffer la NMP pour augmenter son efficacité à dissoudre les hydrocarbures à haut poids moléculaire. Il faut également prévoir une étape de rinçage et de séchage. La NMP, en combinaison avec d'autres solvants, peut être utilisée comme décapant de peintures sur les surfaces métalliques et sur le bois. La NMP est recyclable par distillation. Elle est facilement biodégradable. Son potentiel de déplétion de la couche d'ozone est nul. La NMP est considérée comme un composé organique volatil. Les niveaux d'exposition atmosphérique des travailleurs qui la manipulent ne sont généralement pas très élevés en raison de sa faible tension de vapeur. Par contre la NMP chauffée peut générer des concentrations ambiantes appréciables. La NMP est bien absorbée par voie transcutanée. Elle est rapidement absorbée par voie respiratoire. L'élimination se fait également rapidement, principalement par l'excrétion de métabolites urinaires. Une concentration atmosphérique de 50 mg/m^3 (12 ppm) de vapeur de NMP pendant 8 heures n'a pas provoqué d'irritation des yeux et des voies respiratoires chez des volontaires mais l'expérimentation animale suggère néanmoins de la classer comme irritant oculaire selon les critères du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail. La NMP est un irritant cutané. Les études de toxicité chez l'animal indiquent généralement que la NMP n'exerce ses effets délétères subchroniques qu'à des doses élevées sur le foie, les reins, le tractus gastro-intestinal, le cœur et le système circulatoire, le sang et les organes hématopoïétiques ainsi que sur le système nerveux. La NMP ne possède pas de pouvoir cancérogène chez l'animal. Elle est foetotoxique chez l'animal à des doses non toxiques pour la mère. La norme légale d'exposition admissible en Allemagne a été fixée à 80 mg/m^3 (20 ppm) de vapeur de NMP pour une période de 8 heures. Les autorités allemandes considèrent que le respect de cette norme protège adéquatement le fœtus. Par ailleurs l'American Industrial Hygiene Association recommande, en considérant la toxicité sur le développement, de limiter l'exposition professionnelle à une concentration moyenne de 40 mg/m^3 (10 ppm) pondérée sur 8 heures.

Table des matières

RÉSUMÉ	1
1.0 INTRODUCTION.....	5
2.0 MÉTHODOLOGIE	5
3.0 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.....	5
4.0 PRODUCTION ET UTILISATION.....	6
4.1 PROCÉDÉ DE FABRICATION	6
4.2 FABRICANTS	6
4.3 UTILISATIONS	7
4.3.1 Pétrochimie	7
4.3.2 Plastiques	7
4.3.3 Revêtements	7
4.3.4 Imprimerie.....	7
4.3.5 Agrochimie	7
4.3.6 Électronique	7
4.3.7 Nettoyage et décapage.....	8
4.3.8 Divers	8
4.4 ASPECTS TECHNIQUES DE LA MISE EN OEUVRE	8
4.4.1 Électronique	9
4.4.2 Nettoyage et dégraissage des surfaces métalliques.....	9
4.4.3 Décapage de peinture et autres revêtements	11
4.5 COÛTS	13
5.0 EXPOSITION HUMAINE.....	13
6.0 TOXICOCINÉTIQUE.....	15
6.1 ABSORPTION	15
6.2 DISTRIBUTION.....	15
6.3 BIOTRANSFORMATION	16
6.4 EXCRÉTION	16
7.0 TOXICOLOGIE GÉNÉRALE	17
7.1 TOXICITÉ AIGUË.....	17
7.2 FACTEURS AFFECTANT LA TOXICITÉ.....	17
8.0 EFFETS SUR LES ORGANES	17
8.1 EFFETS SUR LA PEAU ET LES MUQUEUSES	17
8.2 EFFETS SUR LE SYSTÈME RESPIRATOIRE.....	18
8.3 EFFETS SUR LE FOIE	19
8.4 EFFETS SUR LES REINS	21
8.5 EFFETS SUR LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL	21
8.6 EFFETS SUR LE COEUR ET LE SYSTÈME CIRCULATOIRE	22
8.7 EFFETS SUR LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES	22
8.8 EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC) ET PÉRIPHÉRIQUE	24
8.9 AUTRES DONNÉES	24
9.0 IMMUNOTOXICITÉ ET ALLERGIE	25
10.0 MUTAGÉNICITÉ ET GÉNOTOXICITÉ.....	25
11.0 CANCÉROGÉNÉCITÉ.....	25

12.0 TOXICOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT.....	26
13.0 ENVIRONNEMENT	31
13.1 DEVENIR ENVIRONNEMENTAL ET NIVEAUX MESURÉS (AIR, EAU, SOL, ALIMENTS).....	31
13.2 EFFETS ENVIRONNEMENTAUX.....	32
14.0 RÉGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS.....	33
14.1 MILIEU DE TRAVAIL.....	33
14.1.1 Normes d'exposition professionnelle établies	33
14.1.2 Recommandations relatives aux limites d'exposition professionnelle.....	34
14.1.3 Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)	35
14.1.4 Règlement sur les établissements industriels et commerciaux.....	35
14.2 ENVIRONNEMENT	35
14.2.1 Canada	35
14.2.2 Québec.....	36
14.2.3 CUM.....	37
15.0 PRÉVENTION	37
15.1 PREMIERS SECOURS	37
15.1.1 Projection cutanée.....	37
15.1.2 Projection oculaire.....	37
15.1.3 Inhalation	38
15.1.4 Ingestion	38
15.2 CLASSIFICATIONS ET MOYENS DE LUTTE CONTRE LES INCENDIES	38
15.3 FUITES ACCIDENTELLES	39
15.4 MANIPULATION ET STOCKAGE	39
15.5 ÉQUIPEMENT DE PROTECTION PERSONNELLE	40
15.6 ÉLIMINATION DES DÉCHETS	40
15.7 RECYCLAGE.....	41
15.8 ÉCHANTILLONNAGE ET ANALYSE	41
15.8.1 Air des lieux de travail.....	41
15.8.2 Analyse dans les milieux biologiques	41
15.8.3 Environnement.....	42
15.9 SURVEILLANCE MÉDICALE.....	42
16.0 DISCUSSION	42
16.1 ASPECT TECHNIQUE	42
16.2 HYGIÈNE ET TOXICOLOGIE INDUSTRIELLES.....	43
17.0 AXES POTENTIELS DE RECHERCHE	46
18.0 CONCLUSION.....	47
19.0 REMERCIEMENT	47
20.0 BIBLIOGRAPHIE.....	47

Tableaux

TABLEAU I : Consommation de NMP en fonction des secteurs d'utilisation aux États-Unis en 1988.....	8
TABLEAU II : NOAELs pour la toxicité hépatique de la NMP.....	20
TABLEAU III : NOAELs pour la toxicité de la NMP sur le sang et les organes hématopoïétiques	23
TABLEAU IV : Toxicité de la NMP sur le développement	30
TABLEAU V : Biodégradabilité de la NMP	32
TABLEAU VI : Valeurs limites d'exposition professionnelle à la NMP en Europe	34

Annexes

ANNEXE A : Propriétés physico-chimiques de la N-méthyl-2-pyrrolidone	55
ANNEXE B : Adresses des fabricants et revendeurs de N-méthyl-2-pyrrolidone.....	57
ANNEXE C : Évaluation de la Commission allemande MAK	58

1.0 Introduction

Environ 200 000 travailleurs québécois sont exposés régulièrement aux solvants organiques (19). Leur inflammabilité, leur toxicité ou la protection de l'environnement, notamment le problème de la protection de la couche d'ozone, forcent les entreprises à travailler au remplacement de nombre d'entre eux. Un bilan de connaissance a été produit en 1995 pour aider les intervenants en santé, sécurité et environnement à trouver des produits pour remplacer les solvants classiques ou à trouver des procédés de rechange (48). De « nouveaux » solvants ont fait leur apparition dans les milieux de travail comme par exemple le d-limonène, les esters d'acides dicarboxyliques et la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Mis à part les fiches signalétiques fournies par les fabricants, les hygiénistes et médecins du travail et autres spécialistes de la santé, de la sécurité et de l'environnement ne possèdent que des données fragmentaires concernant ces substances. De plus, elles sont parfois présentées comme des substituts idéaux à tout point de vue. La présente monographie traite de la NMP. Elle présente de façon synthétique et critique les connaissances sur les aspects santé et sécurité du travail, environnementaux et techniques de ce solvant, de manière à guider les spécialistes de l'hygiène du travail et de l'environnement dans leurs choix et décisions par rapport à cette substance. Ce bilan de connaissance permet également aux intervenants de la santé publique, particulièrement ceux de la santé au travail, d'apprécier la toxicité de cette substance.

2.0 Méthodologie

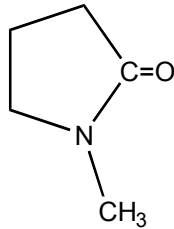
Une recherche exhaustive dans les bases de données bibliographiques suivantes a permis d'identifier la plupart des articles scientifiques de première main et les rapports de recherche de la littérature dite « grise » : Medline, Toxline, PolTox, Current Contents, UnCover (CARL), USEPA Online Library System, ISST. Les banques de données factuelles suivantes ont servi à recueillir certaines données physico-chimiques et autres paramètres : ECDIN, SOLV-DB, RTECS, HSDB. L'utilisation d'Internet a permis notamment d'identifier les fabricants et des utilisateurs de NMP et d'échanger sur la problématique de sa mise en œuvre. Quelques hygiénistes industriels, un ingénieur et un chimiste locaux ont été consultés concernant l'utilisation de la NMP dans leur entreprise.

Les doses en mg/kg de poids corporel calculées dans les sections traitant de toxicologie ont été dérivées en utilisant des valeurs de référence tirées de la littérature pour le débit respiratoire et le poids corporel des espèces animales considérées (36).

3.0 Propriétés physico-chimiques

La NMP est un liquide incolore peu volatil qui possède une odeur d'amine. Chimiquement la NMP est un lactame ou amide cyclique. Ne possédant aucun hydrogène particulièrement réactif, cet hétérocycle remarquablement stable est un solvant aprotique (67) c'est-à-dire ni protogène (solvant capable d'agir comme donneur de protons ou acide de Brønsted), ni protophile (solvant capable d'agir comme accepteur de protons ou base de Brønsted) (90). La NMP est thermiquement stable et non corrosive.

La structure moléculaire de la NMP est la suivante :



La NMP est une substance polaire et légèrement basique. L'alcalinité du produit commercial est plus élevée en raison de la présence de traces de méthylamine (11). La NMP s'oxyde lentement dans l'air. Elle peut facilement être purifiée par distillation fractionnée. La NMP est hygroscopique. Elle est totalement soluble dans l'eau et dans plusieurs solvants organiques (67). Elle dissout un grand nombre de composés organiques et inorganiques (45). L'annexe A présente plusieurs de ses caractéristiques physico-chimiques.

4.0 Production et utilisation

4.1 Procédé de fabrication

La NMP est synthétisée à grande échelle par la condensation de la γ -butyrolactone avec la méthylamine dans un réacteur à une température de 200 à 350 °C et sous une pression d'environ 10 MPa (56). D'autres méthodes de fabrication incluent l'hydrogénation du N-méthylsuccinimide ou de mélanges d'anhydride maléique ou succinique et de méthylamine. La NMP peut également être obtenue par hydrogénation de la N-hydroxyméthyl-2-pyrrolidone ou par réaction de l'acrylonitrile avec la méthylamine en présence d'un initiateur radicalaire à base de peroxyde (56).

Certains fabricants proposent divers grades de NMP. Le grade technique peut contenir jusqu'à 2 % de γ -butyrolactone alors que le grade destiné à l'industrie de l'électronique n'en contient pas et renferme moins de 50 ppm d'amines (14). Notons que la γ -butyrolactone est un solvant peu volatil (tension de vapeur : 1,5 hPa @ 20 °C), dont la toxicité aiguë est relativement faible. C'est un irritant pour les yeux. La γ -butyrolactone n'est pas génotoxique (19a). Elle a été classée dans la catégorie 3 (non classable quant à son potentiel cancérigène chez l'humain) par le Centre international de recherche sur le cancer (62a).

4.2 Fabricants

Harreus rapporte une production annuelle mondiale de NMP de 20 000 à 30 000 tonnes sans spécifier l'année de son évaluation (56). Le United States Environmental Protection Agency (USEPA) estimait pour sa part la consommation américaine de 1992 à 11 340 tonnes métriques alors que la capacité de production étasunienne était estimées entre 36 300 et 38 600 tonnes métriques pour l'année 1991 (104). Les trois principaux fabricants de NMP en Amérique du Nord sont ARCO, BASF et ISP. Les usines sont situées aux États-Unis. Les adresses de ces sociétés se retrouvent à l'annexe B. Les adresses des revendeurs peuvent être obtenues en consultant le Répertoire des produits disponibles au Québec, publié annuellement par le Centre de recherche industrielle du Québec (CRIQ) (voir l'annexe B).

4.3 Utilisations

La N-méthyl-2-pyrrolidone est utilisée dans plusieurs domaines (9; 11; 56; 67; 77) :

4.3.1 Pétrochimie

La NMP est utilisée pour récupérer l'acétylène à partir du gaz de craquage, pour l'extraction des composés aromatiques des hydrocarbures issus du reformage ou de l'hydrotraitement, pour l'extraction du 1,3-butadiène, pour la désulfuration des gaz et pour l'extraction des composés indésirables (p. ex. les hydrocarbures aromatiques et les composés du soufre, de l'oxygène et de l'azote) dans les huiles lubrifiantes.

4.3.2 Plastiques

La NMP est utilisée comme milieu réactionnel pour la production des polymères thermorésistants tels que les polyéthersulfones, les polyamide-imides et les aramides. Elle dissout un grand nombre de polymères tels que les dérivés cellulosiques, les polyamides, les polyimides, les polyesters, le polystyrène, le polyacrylonitrile, le chlorure de polyvinyle (PVC), la polyvinyl pyrrolidone, l'acétate de polyvinyle, les polyuréthanes, les polycarbonates, les polyéthersulfones, les polysulfones, les polyéthers ainsi que plusieurs copolymères.

4.3.3 Revêtements

La NMP est un solvant thermorésistant à haut point d'ébullition qui possède un pouvoir de dissolution élevé (indice Kauri-butanol > 300). En conséquence elle convient bien pour la formulation des revêtements à séchage au four. De plus les peintures à base de NMP peuvent contenir une teneur élevée en matières de charge. La NMP est également utilisée comme agent de coalescence dans les latex en raison notamment de sa faible tension superficielle. La NMP peut également être utilisée comme agent de dispersion des pigments.

4.3.4 Imprimerie

La NMP est utilisée pour dissoudre les résines et les teintures ainsi que pour la dispersion des pigments dans ces véhicules. En sérigraphie, la NMP en combinaison avec les éthers de glycol, peut nettoyer les écrans sans affecter la couche photosensible. La NMP peut également être employée pour enlever l'encre en poudre (« toner ») des photocopieurs.

4.3.5 Agrochimie

La NMP est utilisée comme solvant dans la formulation des pesticides.

4.3.6 Électronique

La NMP sert au nettoyage des modules de circuits imprimés et comme solvant et décapant des revêtements photosensibles. On rapporte également son utilisation comme solvant des polyimides dans les vernis d'émaillage et dans l'obtention des circuits imprimés multicouches (22; 44).

4.3.7 Nettoyage et décapage

La NMP entre dans la composition de décapants et dégraissants pour l'enlèvement de diverses salissures des surfaces métalliques, par exemple pour le nettoyage des équipements dans l'industrie de fabrication du polyuréthane rigide ou en mousse. Elle enlève également la calamine dans les moteurs à combustion interne. On retrouve la NMP dans certains décapants domestiques pour l'enlèvement de peintures et vernis sur le bois. Elle serait utilisable pour la formulation de décapants à plancher, de nettoyants pour les fours de cuisinières et pour l'enlèvement des graffitis.

4.3.8 Divers

La NMP peut être utilisée dans les laboratoires en chromatographie liquide à haute pression (46) et comme solvant réactionnel dans la synthèse des peptides (J. Lefebvre, Institut de recherche en biotechnologie, Ville Mont-Royal, conversation téléphonique, le 23 octobre 1997).

Le tableau I présente la consommation de NMP par secteur d'utilisation aux États-Unis en 1988. Celle-ci a plus que doublé au cours de la dernière décennie. De nouveaux marchés se seraient ouverts en raison du phénomène de la substitution des solvants (104).

Tableau I
Consommation de NMP en fonction des secteurs d'utilisation
aux États-Unis en 1988 (104)

Utilisation	% de consommation de NMP
1- Extraction d'huile lubrifiante	25
2- Électronique	15-20
3- Décapants à peinture	10-15
4- Revêtements pour fil à aimant	10
5- Polymères	10
6- Agrochimie	5
7- Revêtements, solvants réactionnels, autres usages industriels	15-20

4.4 Aspects techniques de la mise en oeuvre

Seront traités, dans cette section, les aspects techniques de la mise en œuvre de la NMP dans divers secteurs industriels ou procédés. La couverture des secteurs d'utilisation n'est pas exhaustive, car seuls seront abordés les procédés ou secteurs exposant à la NMP, de l'avis des auteurs, le plus grand nombre de travailleurs québécois. À titre d'exemple, la littérature technique mentionne l'utilisation de la NMP dans le raffinage du pétrole, notamment pour l'extraction des aromatiques dans les huiles lubrifiantes (6). Or, la NMP n'est pas actuellement utilisée à cet effet dans les trois raffineries de pétrole québécoises (conversations téléphoniques avec M. Geoffrion, Shell Canada et Yves Morissette, Pétro-Canada, le 28 août 1997 et avec L. Martin, Ultramar, le 29 août 1997).

4.4.1 Électronique

La NMP est utilisée dans l'industrie électronique de la fabrication des semi-conducteurs dans l'application et le décapage de la couche photosensible en lithographie, comme véhicule pour les revêtements à matrices (« die-coat »), pour le nettoyage des machines de revêtements à matrices, pour dissoudre les résidus phénoliques issus du procédé d'enrobage, pour effectuer un premier ramollissement dans l'enlèvement de l'encre sur les enveloppes de plastique et de céramique (16).

La photolithographie est utilisée dans la production des circuits imprimés. Une des étapes de ce procédé implique l'application d'une couche de polymère synthétique photosensible (« photoresist » ou simplement « resist ») sur les lamelles de silicium. La NMP peut être utilisée comme solvant de certains revêtements photosensibles dit « négatifs » parce que la radiation ultraviolette « réduit » la solubilité de ceux-ci dans le développeur. La NMP est également employée pour décaper la couche photosensible lorsque celle-ci n'est plus requise (« photoresist stripper ») en aval du procédé. Parce que le procédé d'application et de décapage de la couche photosensible est effectué en circuit fermé, Williams et coll. affirment que la NMP utilisée n'expose pas les travailleurs qui y sont affectés (120). À l'instar de Zellers et coll. (121), ces auteurs recommandent l'utilisation de gants de protection en caoutchouc butyle pour la manipulation de la NMP. Toutefois les gants en caoutchouc butyle auraient tendance à générer des particules, ce qui pourrait être prohibitif dans l'industrie de l'électronique en raison des exigences de propreté très strictes (120).

Le fabricant ISP propose le Micropure[®] CDF, un nettoyeur semi-aqueux à base de NMP pour remplacer les chlorofluorocarbures dans le nettoyage des pâtes de soudage (22). La fiche signalétique de ce produit indique qu'il contient également de l'éther méthylique du dipropylène glycol. Ce nettoyeur peut être utilisé à la température ambiante et à l'encontre des nettoyeurs à base de terpènes et autres hydrocarbures, il ne nécessite pas l'utilisation de membranes séparatrices ni de décanteurs pour le traitement des eaux usées. La NMP peut être recyclée par distillation. Après avoir comparé onze procédés de purification d'un mélange aqueux de NMP chargé de résidus de pâte de soudage, Thom et coll. ont recommandé l'utilisation de la distillation pour régénérer la NMP (99).

4.4.2 Nettoyage et dégraissage des surfaces métalliques

Dans une étude expérimentale en laboratoire, Walsh a démontré l'efficacité de la NMP pour dégraisser des pièces métalliques de diverses formes et compositions. Les pièces étaient souillées de façon normalisée par divers mélanges d'hydrocarbures aliphatiques de poids moléculaires variés. Le nettoyage se faisait dans un contenant de 2 L avec 1,7 L de NMP agitée et chauffée à 65 °C pour une période de 2 minutes. Les pièces étaient ensuite rincées dans une eau déionisée pour une période de 20 à 25 secondes puis séchées à l'air libre pendant 30 minutes. L'étape finale était constituée d'un séchage pour une période de 30 minutes dans une étuve ventilée maintenue à 70 °C et équipée d'un dispositif de production d'une lame d'air (« air knife »). La pesée par différence indiquait le degré de propreté. Toutes les pièces avaient un poids final variant de 99,997 à 100,004 % du poids initial (114). L'auteur a complété cette expérience par une deuxième étude visant à démontrer que l'on peut séparer les hydrocarbures de la NMP et les réutiliser. Les hydrocarbures aliphatiques ne sont pas solubles dans la NMP a

température ambiante. Par contre la NMP solubilise ces hydrocarbures lorsqu'elle est chauffée (65°C); les contaminants sont ensuite facilement séparés lorsque le mélange est refroidi. Walsh propose un procédé de dégraissage en continu qui prend en compte ces caractéristiques de la NMP (114).

Waldrop et Walsh décrivent le rattrapage (« retrofit ») d'un appareil classique de dégraissage en phase vapeur afin de l'utiliser pour nettoyer des pièces métalliques à l'aide de NMP chaude (107).

Il n'est pas toujours possible d'utiliser de l'eau ou d'autres solvants oxygénés pour rincer des pièces métalliques nettoyées à l'aide de NMP. Walsh propose à cet effet d'effectuer un rinçage à la NMP suivi d'un séchage à l'aide d'une étuve à centrifuge reliée à un dispositif de captage des vapeurs de NMP constitué d'un contenant renfermant de la glace broyée (111).

Il n'est pas possible d'enlever tous les types de salissures sur toutes les pièces métalliques par simple trempage dans la NMP. C'est le cas notamment pour les cires et graisses à haut point de fusion, les salissures souillant des pièces possédant des trous borgnes ou des fissures profondes, les salissures sur des substrats poreux et dans les applications nécessitant une surface totalement sèche et complètement exempte de résidus. À l'aide d'une série d'études expérimentales, Walsh et coll. décrivent l'utilisation de la NMP dans un système de dégraissage en phase vapeur à vide et sous atmosphère inerte pour résoudre ces cas difficiles. Les pièces sont nettoyées à la NMP chaude et rincées par l'un des procédés suivant : a) aspersion à la NMP propre et chaude; b) la NMP en phase vapeur se condense sur les pièces en effectuant un rinçage des résidus du mélange NMP/salissure; c) une combinaison de a) et b). L'introduction dans le système d'un gaz inerte approprié et l'emploi du vide permet l'utilisation de la NMP à une température excédant son point d'éclair et assure un séchage adéquat (115).

Un fabricant de peintures industrielles a réussi à substituer partiellement la NMP à la méthyléthylcétone utilisée pour le nettoyage des équipements de production et du plancher de l'usine (112).

Walsh présente une étude expérimentale destinée à aider un transporteur aérien à remplacer les chlorofluorocarbures utilisés pour le nettoyage des roulements à billes en acier au carbone situés dans le dispositif de levage et de descente du train d'atterrissage de leurs avions. La salissure à enlever était constituée de graisse lourde dégradée et cuite sur le substrat à force d'utilisation. L'auteur a testé un mélange de NMP (64 %), d'éther monométhyle du tripropylène glycol (26 %) et d'un mélange de solvants aliphatiques à faible odeur (10 %). Les huit roulements à billes à nettoyer ont été trempés dans ce mélange à froid dans un bain aux ultrasons pour une période de 30 minutes puis rincés dans un bain chauffé de NMP pure à 63°C pour une période de 2 minutes et finalement séchés à l'étuve à 63°C pendant 15 minutes. L'auteur affirme qu'après inspection par le service de l'assurance qualité du transporteur aérien, les pièces nettoyées avaient satisfait leurs exigences. Les mêmes pièces ont également été nettoyées avec succès et de façon identique mais en utilisant un mélange de NMP (65 %) et d'huile d'arachide (35 %) (109).

Walsh a décrit un système pour le nettoyage des lubrifiants d'étirage qui souillent l'intérieur (diamètre intérieur = 6,35 mm = 0,25 pouce) et l'extérieur de serpentins en acier inoxydable

d'une longueur de 305 m (1000 pieds) (108). Les lubrifiants à enlever sont composés de paraffine chlorée parfois mélangée à des huiles lourdes et des stéarates métalliques. L'intérieur des serpentins est nettoyé avec de la NMP chauffée à 68 °C, injectée sous une pression de 414 kPa (60 psi) et finalement purgée à l'azote. L'extérieur est nettoyé par immersion dans la NMP également chauffée à 68 °C avec faible agitation. L'ensemble des deux opérations prend environ 30 minutes lorsqu'elles sont mises en œuvre simultanément.

Thompson rapporte l'utilisation de la NMP pour le nettoyage de l'équipement d'application de la mousse de polyuréthane et pour dissoudre des adhésifs à base de polyuréthane. Elle note cependant que la NMP sèche plus lentement que des solvants comme le dichlorométhane (100; 101).

4.4.3 Décapage de peinture et autres revêtements

Gastauer a décrit une étude de substitution effectuée dans une base aérienne de l'aviation étasunienne où la méthyléthylcétone a été remplacée par la NMP pour l'enlèvement des composés de scellement en polysulfures et des adhésifs à base d'époxy utilisés sur les avions et l'équipement au sol. Divers décapants auraient été testés et seule la NMP aurait satisfait les essais de fragilisation à l'hydrogène (47).

Walsh propose un arbre de décision pour choisir la procédure de départ pour des essais visant à déterminer la bonne façon de décapier des revêtements organiques (peinture, encre) sur des substrats en plastique sensibles à la NMP. Les plastiques les plus sensibles aux attaques de la NMP sont le chlorure de polyvinyle, le polystyrène, les alliages du styrène (p. ex. ABS), le polyéthylène téréphtalate et le polyester. Parmi les élastomères les plus sensibles l'on retrouve le caoutchouc nitrile et naturel, le polyuréthane mou et en mousse et le polychloroprène. L'auteur propose des mélanges de NMP/eau ou NMP/éther monométhyle du dipropylène glycol (DPM) agités, sans chauffage, comme milieu de trempage des échantillons à tester avec divers temps de séjour dans la solution. Pour les plastiques moins susceptibles aux attaques de la NMP, Walsh propose des mélanges NMP/eau et NMP/DPM/3-éthoxypropionate d'éthyle, à plus forte concentration de NMP, chauffés et agités (110).

Sullivan présente les résultats d'essais de divers mélanges binaires et ternaires incorporant de la NMP pour le décapage de peintures industrielles. Des considérations économiques motivent l'utilisation de la NMP en combinaison avec d'autres solvants dits cosolvants. De façon générale la performance de décapage des mélanges étudiés est inversement proportionnelle à la polarité des cosolvants. De plus, la performance de décapage augmente en fonction de la volatilité des cosolvants. Les cosolvants étudiés comprennent certains éthers de glycol basés sur le propylène glycol, des mélanges de solvants aromatiques ou de solvants aliphatiques ainsi qu'un produit dérivé d'un ester d'acide gras de tallöl (un dérivé résineux de la fabrication de la pâte de bois par le procédé Kraft) (98).

Johnson propose l'utilisation d'un décapant à base de NMP combinée à la γ -butyrolactone pour un usage domestique sur le bois, le verre et le métal (71).

Walsh a comparé diverses formulations de décapants à base de NMP pour décapier des revêtements à base d'acrylique, d'époxy, de polyuréthane et d'alkyde. Les cosolvants utilisés

comprenaient un mélange d'hydrocarbures aliphatiques, le 3-éthoxypropionate d'éthyle, les esters d'acides dicarboxyliques (DBE), un éther de glycol et des agents épaississants. La NMP décape plus lentement que le dichlorométhane parce que ce dernier est une molécule plus petite, que sa tension de vapeur est plus élevée et sa tension superficielle est inférieure. Par contre la NMP génère moins de vapeur que le dichlorométhane. En modifiant la tension superficielle à la baisse des mélanges de NMP par l'ajout d'un agent tensioactif non ionique, l'auteur a réussi à augmenter la vitesse de décapage des peintures les plus coriaces. La baisse de tension superficielle la plus importante a été mesurée dans le mélange NMP (80 %)/DBE (12 %)/éther monométhyle du tripropylène glycol (7 %). Walsh suggère l'utilisation d'une presse à filtre pour séparer les solvants des boues résiduelles pour ensuite les recycler par distillation. Les formulations à base de NMP possèdent un pouvoir couvrant supérieur à celles basées sur le dichlorométhane (113).

Thompson a testé l'ajout d'une faible quantité d'une petite molécule pour aider la NMP à pénétrer le polymère plus rapidement. Un mélange NMP (90 %)/ acétone (10 %) s'est ainsi avéré efficace pour ramollir des joints en époxy. Toutefois le dichlorométhane est toujours plus rapide pour faire le même travail (100; 101).

Le USEPA a commandité une étude de marché portant sur les décapants domestiques à base de NMP. Le rapport identifie six fabricants de décapants utilisant la NMP (39). Les auteurs résument diverses études comparant l'efficacité des décapants sur le marché étasunien dont l'une qui a comparé l'efficacité d'une quarantaine de décapants commerciaux incluant la NMP (77). L'étude du USEPA analyse également les coûts associés à l'utilisation des gants protecteurs dans le travail de décapage (39).

Dans un rapport de recherche détaillé, Elion et coll. rapportent les résultats d'une étude où la NMP a substitué le dichlorométhane et la soude caustique dans le décapage de pièces métalliques de multiples dimensions dans une base d'entretien des fusiliers marins étasuniens. La plupart des revêtements à décaper étaient constitués de couches d'apprêt, de sous-couches et de peintures de finition résistant aux agents chimiques à base de polyuréthane à deux composants et d'époxy. Certaines pièces étaient recouvertes de Plastisol®, un revêtement de plastique noir très difficile à décaper. Les pièces à décaper comprenaient notamment des sièges et des ailes de carrosserie de véhicules militaires, des fixations et des boîtiers. Le procédé de décapage mis en œuvre comprend un réservoir en acier inoxydable contenant près de 7 000 litres de NMP agitée et chauffée à 66 °C dans lequel les pièces sont trempées pour une période variant de 2 à 3 heures en fonction du revêtement à enlever. Les pièces sont ensuite rincées à l'aide d'un jet de NMP, soumis à un jet d'air, rincées à l'eau et séchées à l'air libre. Un système d'aspiration est en fonction pour recueillir les vapeurs de solvant et une unité de distillation a été installée pour recycler la NMP. Les pertes de NMP par entraînement dans le système d'aspiration et au rinçage exigent l'ajout mensuel d'environ 600 litres de NMP. Auparavant il fallait ajouter 2 000 litres de dichlorométhane par mois dans le réservoir. Les auteurs du rapport présentent un plan d'implantation du nouveau procédé de décapage incluant notamment le rattrapage des équipements, l'entraînement des décapeurs et une analyse des coûts. On retrouve en annexe du rapport un manuel des procédures pour les opérations de décapage à la NMP (41).

4.5 Coûts

Deux revendeurs locaux de NMP ont été contactés afin d'obtenir leur prix de vente. La société Stanchem Inc. (Lachine, QC) offre la NMP dite pure à 7,20 \$/kg pour des quantités variant de 1 à 3 barils de 210 kg. Le grade technique est vendu 5,90 \$/kg pour les mêmes quantités. La société Produits chimiques CCC (St-Laurent, QC) n'offre qu'un seul grade de NMP dit technique au prix de 7,57 \$/kg pour des quantités variant de 1 à 4 barils de 210 kg (enquête téléphonique effectuée le 3 novembre 1997). Callahan rapporte que les décapants à base de NMP chez nos voisins du Sud seraient environ cinq fois plus dispendieux que ceux à base de dichlorométhane; toutefois les quantités utilisées sont moindres (24). Par contre un rapport commandité par le USEPA indique que les décapants à base de NMP ne seraient que deux fois plus dispendieux que les produits traditionnels (39).

5.0 Exposition humaine

Il existe peu de données publiées sur l'exposition humaine à la NMP. Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a mené de 1981 à 1983 une vaste enquête sur les expositions chimiques (NOES, National Occupational Exposure Survey) dans 4 490 lieux de travail étasuniens (93). Une matrice emploi-exposition a été élaborée à partir de cette étude (94). Le nombre de travailleurs potentiellement exposés à la NMP a été extrait de cette matrice. Ainsi, dans les lieux de travail visités, il y avait 6 457 travailleurs exposés à cette substance dans quelque 147 couples activité économique/profession différents. Le NIOSH a estimé à partir de cet échantillon qu'il y aurait environ 71 000 travailleurs exposés à cette substance aux États-Unis (103).

Beaulieu et coll. ont mesuré les concentrations atmosphériques de NMP dans les locaux de travail de deux entreprises de microélectronique (semi-conducteurs) (16). Les auteurs ont effectué vingt-cinq mesurages d'environ huit heures dans chacune des entreprises. La NMP est utilisée dans ces sociétés pour décaper la couche photosensible (« photoresist ») des plaquettes de circuits imprimés (« wafers »), comme solvant du revêtement protecteur (« die-coat »), pour dissoudre par trempage les résidus phénoliques sur les modules après le procédé de capsulage et pour le ramollissement de l'encre en vue de son décapage sur les modules en plastique et en céramique. Les niveaux d'exposition dans la zone respiratoire des travailleurs se situaient entre 0,08 et 6,18 mg/m³ (0,02 et 1,5 ppm). Les niveaux d'exposition en poste fixe pouvaient atteindre un maximum de 342 mg/m³ (83 ppm). Les niveaux les plus élevés pour les travailleurs ont été mesurés lors de l'utilisation des bacs de NMP maintenus à 85 °C pour le trempage des modules à décaper.

Solomon et coll. rapportent des concentrations de 0,2 mg/m³ (0,05 ppm) de NMP dans la zone respiratoire d'un technicien de laboratoire de contrôle de qualité ainsi qu'en poste fixe pour une période d'échantillonnage de deux heures (96). Le travail du technicien consistait à dissoudre des échantillons solides dans la NMP pour ensuite effectuer leur analyse par absorption atomique. Les échantillons étaient parfois constitués de revêtements photosensibles (« photoresist ») utilisés dans l'industrie de la microélectronique.

Anundi et coll. ont mesuré un niveau de 9,9 mg/m³ (2,4 ppm) de NMP sur une période de 15 minutes chez un travailleur affecté au nettoyage de graffitis (8).

Waldrop et Walsh ont mesuré l'exposition ambiante et celle d'un travailleur affecté au dégraissage de pièces métalliques par immersion dans la NMP. Les auteurs rapportent une concentration moyenne de $1,3 \text{ mg/m}^3$ (0,31 ppm) de NMP à 1,5 m de distance de l'appareil de dégraissage en poste fixe. Le dégraisseur était quant à lui exposé à une concentration moyenne de $7,6 \text{ mg/m}^3$ (1,84 ppm) en zone respiratoire. Cette étude ne rapporte pas la durée ni le nombre des prélèvements (107).

Walsh a décrit un dispositif de dégraissage dans lequel des pièces métalliques sont nettoyées à la NMP puis rincées avec de la NMP propre. Les pièces sont ensuite séchées dans une étuve reliée à un système de captage des vapeurs de NMP. Le dispositif de captage est constitué notamment d'un contenant de glace broyée qui fait condenser la NMP. L'auteur a mesuré la concentration moyenne de NMP à un poste fixe situé à 41 cm au dessus du contenant de glace. Il rapporte un niveau de 66 mg/m^3 (16 ppm) de NMP sur une période de 404 minutes (111).

Keifer rapporte des données de mesurage de NMP dans l'air d'une maison ancienne où l'on a décapé de 4 à 6 couches de peinture sur un plancher de pin à l'aide d'un décapant contenant une proportion de 65 à 79 % de NMP. Approximativement 5,7 litres de décapant était appliqué au pinceau sur une surface d'environ 7 m^2 à la fois et après une période variant de 30 à 60 minutes, la surface était ramollie à l'aide d'une ponceuse électrique équipée d'une brosse. La dernière étape consistait à enlever manuellement la boue résiduelle de peinture à l'aide d'une raclette. Lors de la première journée de travail, l'auteur rapporte une concentration moyenne de $13,6 \text{ mg/m}^3$ (3,3 ppm) de NMP dans la zone respiratoire d'un travailleur sur une période de 251 minutes. Deux autres échantillons en poste fixe (sur le manteau de cheminée situé à environ 1,5 m du plancher et sur le rebord de fenêtre situé à environ 0,6 m du plancher) ont également été prélevés avec des résultats de $14,8$ et $16,1 \text{ mg/m}^3$ (3,6 et 3,9 ppm) sur des périodes de 311 et 321 minutes respectivement. Lors d'une deuxième journée de travail, la concentration dans la zone respiratoire du travailleur était de $16,5 \text{ mg/m}^3$ (4,0 ppm) de NMP sur une période de 142 minutes alors que le niveau de l'unique échantillon en poste fixe (rebord de fenêtre) se situait à $31,7 \text{ mg/m}^3$ (7,6 ppm). L'auteur explique les résultats plus élevés lors de la deuxième journée de décapage par le fait que la fenêtre de la pièce était fermée toute la journée (75).

Hervé-Bazin rapporte les données de mesurages de la NMP dans l'industrie française de la fabrication de matériaux composites pré-imprégnés, dans un laboratoire, lors de travaux de peinture en cabine par pulvérisation pneumatique et lors de l'enduction de surfaces dans la passivation du métal. La durée moyenne des 97 prélèvements était de 98 minutes pour une concentration moyenne de $3,0 \text{ mg/m}^3$ (0,7 ppm) de NMP (fourchette : 0 à 16 mg/m^3 ou 0 à 3,8 ppm). L'auteur ne mentionne pas si les prélèvements ont été effectués dans la zone respiratoire des travailleurs ou en poste fixe (60).

6.0 Toxicocinétique

Le D^r Bengt Åkesson a produit en 1994 un document critère sur la NMP pour le Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks of Chemicals (3). Les données qui suivent, dans les sections 6.1 à 12.0, sont en bonne partie issues de son texte qui recense à notre avis la plupart des articles scientifiques pertinents parus jusqu'en 1993. Les mêmes chapitres que ceux du document d'Åkesson ont été adoptés dans ces sections. Les principaux articles de langue anglaise cités par cet auteur ont été étudiés et, pour compléter ce travail, les articles parus depuis 1993 ont été recensés et analysés.

6.1 Absorption

Chez le rat, la NMP est absorbée rapidement à travers la peau, le tractus respiratoire et gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale après application de NMP sur la peau est apparue après une heure chez le rat mâle et deux heures chez la rate. Après application de NMP sur la peau pendant 8 heures, Midgley et coll. rapportent une absorption percutanée de 38 % chez le rat mâle et de 48 % chez la rate (82). La concentration plasmatique maximale pour les rats mâles et femelles est apparue 2 heures après une administration de NMP par intubation gastrique. L'absorption à travers la peau chez l'humain, in vitro, est environ quatre fois plus faible que chez le rat (3). L'absorption de la NMP par voie orale chez l'humain est de 65 % (4).

Dans une étude expérimentale où six hommes ont été exposés pendant 8 heures consécutives lors de quatre journées différentes à des concentrations aériennes de 10, 25 et 50 mg/m³ (2,4, 6, 12 ppm) de NMP (0,90, 2,25 et 4,50 mg/kg de poids corporel par jour), Åkesson et Paulsson rapportent des concentrations plasmatiques moyennes (fourchette) à la fin de l'exposition de 0,33 (0,2 - 4,3) mg/L, 0,99 (0,44 - 2,2) mg/L et 1,6 (1,2 - 2,4) mg/L respectivement (5). La concentration plasmatique diminuait après la fin de l'exposition.

6.2 Distribution

Chez le rat, la distribution se fait rapidement vers tous les organes après administration intraveineuse de NMP marquée au tritium et au carbone 14. Le volume apparent de distribution était de 0,3 - 0,5 L/kg de poids corporel. La mesure de la radioactivité après 6 heures de l'administration initiale indiquait la plus grande accumulation de radioactivité dans le foie et les intestins. Ces accumulations de NMP ne représentaient toutefois que 2 et 3 % de la dose respectivement (117). Après 24 heures la radioactivité était toujours mesurable dans ces organes. La NMP traverse la barrière placentaire; la concentration du sang fœtal est semblable à celle du sang maternel après 6 heures (3). Ces données sont issues d'une expérience où des rates gravides ont été exposées pendant 6 heures par voie aérienne à une concentration de 618 mg/m³ (148 ppm) (~128 mg/kg de poids corporel) de NMP du 19^e au 20^e jour de leur grossesse. Des rates non gravides ont été exposées de la même façon (88).

6.3 Biotransformation

La voie de biotransformation principale de la NMP chez le rat est constituée par son hydroxylation en 5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone (5-HNMP) (3; 118). Ce métabolite urinaire correspond à 70-75 % de la dose. L'isomère de position 3-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone ne serait pas formé. La présence de deux autres métabolites de moindre importance a été rapportée mais ils n'ont pas été identifiés (118). La production de CO₂ par dégradation métabolique de la NMP est négligeable. Le métabolisme presque identique pour les voies d'administration orale et cutanée suggère très peu d'effet de premier passage (3).

Åkesson et Jönsson ont étudié les voies métaboliques de la NMP chez l'humain en administrant 100 mg de la substance par voie orale à trois volontaires (4). La 5-HNMP était le métabolite urinaire le plus important. Les autres métabolites urinaires identifiés étaient, par ordre d'importance, le 2-hydroxy-N-succinimide (2-HMSI) et le N-méthylsuccinimide (MSI). Un tiers de la dose de NMP administrée n'a pas été retrouvée sous forme de NMP, 5HNMP, MSI, ou 2-HMSI. Ce bilan de masse négatif peut s'expliquer par une absorption incomplète dans le tractus gastro-intestinal ou par la présence de métabolites non identifiés (4).

6.4 Excrétion

L'élimination de la NMP chez le rat s'effectue principalement par l'intermédiaire de métabolites polaires excrétés par les reins. Très peu de NMP est excrétée inchangée directement dans l'urine (<1 %). L'excrétion biliaire compte pour environ 2 %. L'élimination de la NMP par l'air expiré est également faible (1-2 %). Aucun métabolite conjugué n'a été retrouvé dans l'urine d'après Wells et Gigenis (3; 117).

Suite à une administration intraveineuse de NMP, Wells et coll. rapportent une demi-vie plasmatique de la NMP chez le rat de 7 à 10 heures. L'excrétion urinaire explique environ 70 % de la dose administrée après 12 heures et 80 % après 24 heures selon Wells et Gigenis (3; 117). Toujours chez le rat, après les phases d'absorption et de distribution, les profils d'élimination de la NMP administrée par voie orale, cutanée ou intraveineuse sont identiques (3).

On rapporte une différence dans l'élimination de la NMP dans le sang entre les rates gravides et non gravides. Les rates non gravides éliminent 0,21 mmol/kg de poids corporel par heure alors que les rates gravides en éliminent 0,11 mmol/kg de poids corporel par heure (88).

Dans l'étude expérimentale humaine rapportée plus haut, Åkesson et Paulsson ont noté que les courbes d'élimination suggèrent un profil non linéaire. À la fin de l'exposition, les demi-vies moyennes (fourchette) de NMP plasmatique étaient de 4,0 (2,9 – 5,8) heures et de 4,5 (3,5 – 6,6) heures dans l'urine. La NMP non métabolisée retrouvée dans les urines recueillies pendant l'exposition et dans les 44 heures suivantes correspondait à environ 2 % de la dose absorbée. À la fin de l'exposition, les auteurs rapportent une excellente corrélation entre l'exposition, la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire de NMP (5).

7.0 Toxicologie générale

7.1 Toxicité aiguë

Åkesson rapporte 16 valeurs de doses létales 50 (LD₅₀) chez l'animal. Par voie intraveineuse, les LD₅₀ vont de 2 300 (rat) à 3 600 (souris) mg/kg de poids corporel. Par voie intrapéritonéale les valeurs vont de 2 500 (rat) à 4 400 (souris) mg/kg. Par voie orale, les valeurs se situent entre 3 900 (rat) et 7 900 (rat) mg/kg. Par voie cutanée, les valeurs vont de 2 000 (lapin) à 10 000 (rat) mg/kg (3).

7.2 Facteurs affectant la toxicité

La NMP possède un flux transcutané relativement élevé. Ursin et coll. rapportent une constante de perméabilité de 171 g/m²/h (102). Il semble que cette facilité à traverser la peau soit également partagée par d'autres solvants aprotiques comme le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide (21). Ces solvants facilitent le passage transcutané des solutés qu'ils véhiculent, augmentant ainsi leur toxicité. La NMP est d'ailleurs utilisée pour l'administration de médicaments vétérinaires par voie cutanée et parentérale (82). On rapporte que la NMP peut augmenter la perméabilité de la peau par un facteur de 500. Cet effet ne serait que temporaire. La pénétration de la substance, accélérée par la NMP, peut être négligeable après que la NMP elle-même ait pénétré (3).

8.0 Effets sur les organes

8.1 Effets sur la peau et les muqueuses

Dix travailleurs sur douze fabriquant des modules de circuits imprimés ont souffert de dermatite de contact irritative sur les mains après avoir manipulé de la NMP pendant un à trois jours. La NMP était utilisée pour coller des couvercles en plastique acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS) sur les modules. Dans la majorité des cas la sévérité des réactions semblait refléter le degré et la durée de contact avec la NMP mais l'exposition n'a pas été caractérisée avec précision (80). Åkesson rapporte des données du fabricant ISP où 50 sujets humains auraient été exposés par voie cutanée pour 15 périodes de 24 heures, causant diverses irritations passagères mineures à modérées. Il n'y aurait eu aucun signe de sensibilisation. D'autres auteurs cités par Åkesson ont rapporté une toxicité cutanée faible à modérée chez l'animal (3).

Åkesson rapporte que la NMP a des effets irritants sur l'œil de lapin (opacité de la cornée, iritis, conjonctivite) mais ne donne pas la cotation des lésions oculaires (3).

Beaulieu et coll. rapportent que les travailleurs de deux entreprises de fabrication de semi-conducteurs se plaignaient d'irritation sévère des yeux et de céphalées lorsqu'exposés, pour certains, à des niveaux de NMP aussi faibles que 3 mg/m³ (0,7 ppm) pour de courtes périodes de temps (30 minutes) (16). Il faut noter cependant que la NMP était chauffée à 85 °C et que les auteurs n'ont pas vérifié la présence de brouillards de NMP. Ils recommandent néanmoins de limiter l'exposition des travailleurs à une concentration moyenne pondérée sur 8 heures de 0,4 mg/m³ (0,1 ppm) de NMP afin d'éviter la survenue de ces problèmes de santé (16).

La NMP n'a causé aucun inconfort aux yeux de volontaires exposés pendant 8 heures à des concentrations aériennes de 10 à 50 mg/m³ (2,4 à 12 ppm) (5).

En conclusion l'on peut affirmer que la NMP utilisée à température ambiante peut causer une dermatite de contact. Elle ne provoque pas chez l'homme d'irritation oculaire à des concentrations aériennes allant jusqu'à 50 mg/m³ (12 ppm) sous forme de vapeur pendant 8 heures.

8.2 Effets sur le système respiratoire

Des chercheurs de la société E.I. du Pont de Nemours ont exposé 60 rats et autant de rates divisés en 4 groupes à un mélange vapeur/aérosol de 0, 100, 500 et 1000 mg/m³ (0, 24, 120, 240 ppm) de NMP à raison de 6 heures par jour, 5 jours par semaine pour 4 semaines (0, 21, 104 et 207 mg/kg de poids corporel par jour) (79). L'aérosol respirable était composé à plus de 95 % de gouttelettes de moins de 10 µm de diamètre. Le corps entier des rats était exposé. Tous les rats exposés à la NMP ont manifesté des signes de léthargie et de respiration irrégulière après environ 3 à 4 heures d'exposition. Ces signes ont généralement persisté jusqu'à la fin de l'exposition. Les rats exposés à 100 et 500 mg/m³ (24 et 120 ppm) ont récupéré 30 à 45 minutes après la fin de l'exposition mais seulement quelques rats exposés à 1000 mg/m³ (240 ppm) ont récupéré 18 heures après la fin de l'exposition. Le niveau de 1000 mg/m³ (240 ppm) a fait augmenter la mortalité : sur un total de 30 rats, 8 sont morts et 5 ont été sacrifiés in extremis durant les 9 premiers jours. Les rats morts souffraient de congestion et d'œdème pulmonaire grave alors que les rats tués à la dernière limite souffraient de pneumonie réticulée hypertrophique et avaient un nombre accru de neutrophiles dans leurs capillaires alvéolaires. Aucun effet délétère sur le système respiratoire n'a été observé chez les rats exposés à 100 et 500 mg/m³ (24 et 120 ppm). Les mêmes auteurs ont exposé 120 rats et 120 rates à un mélange aérosol/vapeur de NMP à chacune des concentrations suivantes pour une période de deux ans dans une chambre d'exposition à raison de 6 heures par jour et 5 jours par semaine : 0, 40 et 400 mg/m³ (0, 9,6, 96 ppm) (0, 8,3, 83 mg/kg de poids corporel par jour). La dimension des gouttelettes n'a pas été mesurée dans cette deuxième expérience mais la quantité d'aérosol décelée aurait été faible (79). On peut néanmoins penser ici à une absorption transcutanée plus ou moins importante en raison de la présence de brouillard de NMP. Les auteurs affirment qu'aucune différence significative n'a été observée dans les lésions pulmonaires entre les rats exposés et le groupe témoin (79).

Åkesson rapporte que des chercheurs russes ont provoqué de l'irritation respiratoire chez des souris en les exposant à 210 mg/m³ (50 ppm) de NMP à raison de 2 heures par jour et 6 jours par semaine pendant un mois (31 mg/kg de poids corporel par jour) (3).

Åkesson et Paulsson, dans leur étude sur des volontaires, ne rapportent aucune différence significative dans les données spirométriques (p. ex. volume expiratoire maximal seconde, capacité vitale) avant et après l'exposition aux divers niveaux de NMP (10 à 50 mg/m³ ou 2,4 à 12 ppm sur 8h) . Afin d'apprécier le degré de perméabilité des fosses nasales pour l'air (rhinométrie) les mêmes auteurs ont effectué des mesures de surfaces et de volumes dans la cavité nasale des volontaires avant et à différents moments après le début de l'exposition à la NMP. La NMP n'aurait pas affecté la géométrie des fosses nasales (5).

En conclusion, lors d'une étude subchronique, un NOAEL (No Observed Adverse Effect Level = niveau sans effet délétère observé) de 104 mg/kg de poids corporel (500 mg/m³ ou 120 ppm) a

été rapporté chez le rat par inhalation pour la congestion et l'œdème pulmonaire ainsi que pour la pneumonie. Dans une étude de toxicité chronique, les mêmes auteurs rapportent un NOAEL de 83 mg/kg de poids corporel (400 mg/m³ ou 96 ppm) chez le rat par inhalation pour les lésions pulmonaires (79). Un LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level = la plus faible dose observée produisant un effet délétère) de 31 mg/kg de poids corporel (210 mg/m³ ou 50 ppm) pour l'irritation respiratoire chez la souris a également été rapporté (3). Des concentrations aériennes de NMP allant jusqu'à 50 mg/m³ (12 ppm) sur 8 heures n'ont pas provoqué de changement dans les données de ventilation pulmonaire chez des volontaires (5).

8.3 Effets sur le foie

Des rats mâles exposés à 400 mg/m³ (96 ppm) (83 mg/kg de poids corporel par jour, 5 j. par sem.) pour une période de 18 mois avaient un niveau de phosphatase alcaline plus élevé que la normale (79).

Åkesson rapporte des données du fabricant ISP où l'on a administré des doses de NMP de 40, 100 et 250 mg/kg de poids corporel par jour pour une période de 90 jours à des rats mâles et femelles dans leur régime alimentaire. Le taux de transaminase glutamique-pyruvique (SGPT) a été augmenté à la dose la plus élevée indiquant la possibilité d'une lésion hépatocellulaire (3).

Citant un document critère de 1990 pour la détermination des valeurs limites allemandes en milieu de travail, Åkesson rapporte que des doses sublétales de NMP (1/5 de la DL₅₀) ont été administrées par voie orale à raison de 1,58 g/kg de poids corporel chez le rat et de 0,7 g/kg de poids corporel chez le lapin pour une période de 1,5 mois. Ces doses ont causé une augmentation de la concentration de glycogène dans le foie, de la bilirubine sérique et du cholestérol sanguin chez les rats. Elles ont provoqué de la dystrophie dans le foie des lapins. Des doses correspondant à un dixième de la DL₅₀ n'ont pas causé ces effets (3).

Citant une étude russe, Åkesson rapporte que des doses orales de NMP chez le rat de 0,025, 0,25 et 2,5 mg/kg de poids corporel par jour pour une période de 6 mois ont entraîné une augmentation du glycogène dans le foie à la dose la plus élevée. Ces doses n'auraient pas causé ces effets chez le lapin (3).

Des doses de NMP de 25, 79 et 250 mg/kg de poids corporel ont été administrées pendant 13 semaines dans le régime alimentaire de chiens mâles et femelles de race beagle. Le cholestérol sérique chez les mâles diminuait en fonction de l'augmentation de la dose de NMP (17).

Åkesson, citant des auteurs italiens, rapporte qu'une dose intraveineuse de NMP de 200 mg/kg de poids corporel chez le rat a provoqué une hyperglycémie (3).

Malek et coll. dans la première d'une série d'études de toxicologie expérimentale commanditées par les fabricants BASF, ISP, ARCO ainsi que par E.I. du Pont de Nemours, ont exposé quotidiennement des rats et des souris par voie orale dans la nourriture à diverses concentrations de NMP pour une période de quatre semaines (81). Les rats mâles ont été exposés aux doses suivantes : 0, 149, 429, 1234 et 2019 mg/kg de poids corporel. Les rates ont été exposées aux doses suivantes : 0, 161, 493, 1548 et 2268 mg/kg de poids corporel. Les souris mâles ont été exposées aux doses suivantes : 0, 130, 720, 2130 et 2670 mg/kg de poids corporel. Les souris

fémmelles ont été exposés aux doses suivantes : 0, 180, 920, 2970 et 4060 mg/kg de poids corporel. Chacun des groupes d'exposition et de témoins était constitué de cinq animaux. Les rats mâles du groupe exposé à la plus forte dose avaient des phosphatases alcalines significativement réduites. Les rats mâles et femelles exposés aux deux doses les plus élevées étaient atteints d'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire. Les rats mâles et femelles les plus fortement exposés avaient une augmentation significative de la concentration du cholestérol sérique ainsi qu'une diminution de la concentration des protéines sériques totales et de l'albumine. Les auteurs rapportent une augmentation significative de la concentration d'urobilinogène urinaire et de bilirubine chez tous les rats exposés à la NMP. Une diminution significative de la glycémie moyenne chez les rats mâles exposés aux deux doses les plus élevée a été rapportée. Les souris femelles exposées à la plus forte dose avaient une activité des phosphatases alcalines sériques significativement plus faible que les témoins (81).

Dans leur étude sur des volontaires ($10 \text{ à } 50 \text{ mg/m}^3$ (2,4 à 12 ppm) x 8h = 0,90 à 4,50 mg/kg de poids corporel), Åkesson et Paulsson ont mesuré avant et après l'exposition à la NMP les paramètres suivants : la bilirubine conjuguée et totale, les phosphatases alcalines, les transaminases sériques, l'aspartate aminotransférase et l'alanine aminotransférase. Aucun de ces paramètres sanguins n'a été affecté par la NMP (5).

Les données animales rapportées dans cette section sur l'hépatotoxicité de la NMP sont résumées en partie dans le tableau II en rapportant les NOAEL retrouvés dans la littérature. Les données de moindre importance du point de vue toxicologique ont été omises (p. ex. une augmentation du glycogène hépatique).

Tableau II
NOAELs pour la toxicité hépatique de la NMP

NOAEL (mg/kg)	Animal	Voie d'administration	Effet ou paramètre	Référence
83 (LOAEL)	rat	Inhalation	Phosphatases alcalines↑	(79)
100	rat	Orale	SGPT↑	(3)
350	lapin	Orale	Dystrophie hépatique	(3)
250 (dose la plus élevée)	beagle	Orale	Histopathologie du foie	(17)
1234	Rat mâle	Orale	Phosphatases alcalines↑	(81)
1234 1548	Rat Rate	Orale	Hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire	(81)
2970	Souris femelle	Orale	Phosphatases alcalines↓	(81)

Il est possible de conclure que la NMP n'est pas hépatotoxique chez l'animal sauf à des doses

élevées. Chez l'humain, les paramètres de toxicité hépatique mesurés chez des volontaires n'ont pas été perturbés après huit heures d'exposition à 50 mg/m^3 (12 ppm) de vapeurs de NMP (5).

8.4 Effets sur les reins

L'inhalation de 40 mg/m^3 (9,6 ppm) de NMP (8,3 mg/kg de poids corporel par jour, 5 j/sem.) a augmenté légèrement l'incidence de néphropathie progressive chronique chez les rats mâles par rapport aux témoins après 12 mois d'exposition. Par contre aucune différence significative n'a été rapportée pour les rats exposés chroniquement à 400 mg/m^3 (96 ppm) (79). Lee et coll. rapportent également, chez les rats qui sont morts ou qui ont été sacrifiés in extremis avant le 18^e mois, de la néphropathie progressive chronique chez 8 des 23 rats à la dose de NMP de 400 mg/m^3 (96 ppm) comparativement à 4 des 19 témoins. Néanmoins il n'y avait pas de différence dans l'incidence ou la sévérité de la néphropathie chronique entre les témoins et les rats exposés lors du sacrifice aux 18^e et 24^e mois. Les rats mâles et femelles exposés à la dose de 400 mg/m^3 (96 ppm) avaient l'urine jaune foncée et les mâles produisaient un plus grand volume d'urine (79).

Becci et coll. ont noté que le nombre de mères de rats produisant de l'urine colorée d'un jaune brillant était directement proportionnelle à la dose administrée de NMP par voie cutanée. Ce type d'urine n'a pas été observé chez les témoins (18).

Dans le même document critère allemand cité plus haut, les auteurs rapporte que des chercheurs ont provoqué de la dystrophie rénale chez des lapins en les exposant par voie orale à 1/5 de la DL_{50} c'est-à-dire 0,7 g/kg de poids corporel pendant 1,5 mois. L'administration orale d'un dixième de la DL_{50} n'a pas eu cet effet (3).

Dans l'expérience de Malek et coll. décrite en 8.3, les auteurs rapportent une augmentation de l'incidence de gonflement de l'épithélium dans la portion distale du tubule rénal chez les souris mâles exposées à 2130 et 2670 mg/kg de poids corporel et à 4060 mg/kg de poids corporel chez la souris femelle. Cette lésion a également été observée chez une souris mâle exposée à 2670 mg/kg qui est décédée pendant l'exposition. De plus les auteurs rapporte une coloration jaune de l'urine des rats exposés à la NMP. Cette coloration serait causée par la présence de métabolites de la NMP (81).

Les principaux NOAELs dérivés de la littérature pour la toxicité rénale sont les suivants : (1) 350 mg/kg chez le lapin par voie orale pour la dystrophie rénale (3); (2) 720 mg/kg chez la souris mâle et 2970 mg/kg chez la souris femelle par voie orale pour le gonflement de l'épithélium dans la portion distale du tubule rénal (81). Il est possible de conclure que la NMP n'est néphrotoxique qu'à des doses élevées.

8.5 Effets sur le tractus gastro-intestinal

Le document critère allemand, cité plus haut, rapporte qu'une administration orale à 1/5 de la DL_{50} (0,7 g/kg de poids corporel), a provoqué une dystrophie de la muqueuse du tractus gastro-intestinal chez le lapin, alors qu'au dixième de la DL_{50} , aucun effet n'aurait été observé (NOAEL = 350 mg/kg) (3). Cet effet n'est cependant pas très grave.

8.6 Effets sur le cœur et le système circulatoire

Une étude italienne citée par Åkesson rapporte qu'une dose intraveineuse de 500 mg/kg de poids corporel chez le rat a causé de l'hypotension et une perturbation importante du rythme cardiaque. Une dose de 200 mg/kg de poids corporel (NOAEL) n'a pas eu d'effet sur l'électrocardiogramme ou sur la tension artérielle (3).

Le document critère allemand cité par Åkesson rapporte qu'une dose orale de NMP de 0,7 g/kg de poids corporel chez le lapin (1/5 de la DL₅₀) pendant 1,5 mois a provoqué la dystrophie du muscle cardiaque. L'administration orale d'une dose équivalente à un dixième de la DL₅₀ n'a pas entraîné cet effet (NOAEL = 350 mg/kg) (3).

En conclusion, la NMP n'a pas d'effets très graves sur le cœur et sur le système circulatoire.

8.7 Effets sur le sang et les organes hématopoïétiques

Citant l'étude de Lee et coll. chez le rat (79), Åkesson rapporte que l'exposition à une concentration aérienne de 1000 mg/m³ (240 ppm) de NMP (207 mg/kg de poids corporel par jour) a causé, après 10 jours d'exposition, l'hypoplasie de la moelle osseuse, l'atrophie de tous les tissus lymphoïdes de la rate et du thymus, a augmenté le nombre relatif et absolu des neutrophiles et a diminué le nombre de lymphocytes. Cet effet était réversible à l'intérieur de 2 semaines après l'arrêt de l'exposition chez les rats survivants (3).

Une étude russe citée par Åkesson rapporte une augmentation du nombre de réticulocytes et de neutrophiles dans le sang de rats exposés à une dose orale de 2,5 mg/kg de poids corporel par jour pendant 6 mois. Cet effet n'a pas été observé aux doses de 0,025 et 0,25 mg/kg de poids corporel par jour ni chez le lapin aux trois mêmes doses (3).

Dans l'étude d'inhalation chronique de Lee et coll. (79) citée par Åkesson, les auteurs rapportent que les rats mâles exposés à 400 mg/m³ (96 ppm) (83 mg/kg par jour x 5j/sem.) présentaient des hématocrites plus élevés que les témoins après 18 mois. Toutefois cet effet n'aurait pas été observé après 24 mois (3).

Une autre étude russe citée par Åkesson rapporte que l'inhalation par des souris de 210 mg/m³ (50 ppm) de NMP à raison de 2 heures par jour (31 mg/kg de poids corporel par jour) et 6 jours par semaine pendant 1 mois a entraîné une augmentation du poids de la rate (3).

Le fabricant ISP cité par Åkesson rapporte que l'administration de NMP dans le régime alimentaire de souris mâles et femelles à des doses de 48, 120 et 300 mg/kg de poids corporel à chaque jour pendant une période de 90 jours a causé une diminution du poids de la rate chez les femelles au niveau d'exposition le plus élevé et chez les mâles aux deux niveaux les plus élevés (3).

Becci et coll. ont administré de la NMP dans le régime alimentaire de chiens mâles et femelles de race beagle à des niveaux de 25, 79 et 250 mg/kg de poids corporel à chaque jour pendant 90 jours. Cette exposition a causé une augmentation significative de la numération des plaquettes chez le beagle mâle à tous les niveaux d'exposition à la 8^e semaine d'exposition et à la 12^e

semaines aux deux niveaux d'exposition les plus élevés. Toutefois les numérations au début et à la toute fin de l'exposition n'étaient pas statistiquement différentes. La numération moyenne a légèrement diminué chez les témoins mâles. L'augmentation de la numération des plaquettes chez les mâles était corrélée avec une augmentation du nombre de mégacaryocytes dans la moelle du sternum des animaux. Les auteurs tempèrent leur propos en affirmant que toutes les numérations de mégacaryocytes ainsi que la moyenne des numérations de plaquettes se situent dans la fourchette des valeurs normales pour ces paramètres chez le beagle dans leur laboratoire. De plus la moyenne des numérations de plaquettes se situent dans la fourchette des valeurs publiées dans la littérature pour cette race de chien (17).

Dans leur étude expérimentale chez des volontaires (10 à 50 mg/m^3 ($2,4$ à 12 ppm) $\times 8 \text{ h} = 0,90$ à $4,50 \text{ mg/kg}$ de poids corporel), Åkesson et Paulsson ont mesuré avant et après l'exposition à la NMP les paramètres sanguins suivants : le nombre de leucocytes, de neutrophiles, d'éosinophiles, de lymphocytes, de basophiles, de monocytes, de thrombocytes ainsi que la concentration sérique d'IgE. Aucun de ces paramètres étaient anormaux suite à l'exposition à la NMP (5).

Dans l'étude de Malek et coll. décrite en 8.3, les auteurs rapportent une diminution significative de la numération des lymphocytes chez les rats mâles exposés à 2019 mg/kg de poids corporel. Les auteurs indiquent également la présence de diverses lésions microscopiques telles qu'une diminution des cellules de la moelle osseuse chez les rats mâles et femelles, une dégénérescence et de l'atrophie des testicules chez les rats mâles et de l'atrophie du thymus chez les rates (81).

Les données présentées dans cette section sur la toxicité de la NMP sur le sang et les organes hématopoïétiques sont résumées dans le tableau III en rapportant les NOAEL dérivés de la littérature.

Tableau III
NOAELs pour la toxicité de la NMP sur
le sang et les organes hématopoïétiques

NOAEL (mg/kg)	Animal	Voie d'administration	Effet ou paramètre	Référence
104	rat	Inhalation	Hypoplasie de la moelle osseuse; atrophie du tissu lymphoïde de la rate; neutrophiles↑ lymphocytes↓	(79)
0,25	rat	Orale	réticulocytes↑ neutrophiles↑	(3)
2,5	lapin	Orale	réticulocytes↑ neutrophiles↑	(3)
31 (LOAEL)	souris	Inhalation	Poids de la rate↑	(3)
120 48	Rate Rat	Orale	Poids de la rate↓	(66)
250 (la dose la plus élevée)	Beagle	Orale	Numération des plaquettes	(17)
1234	Rat mâle	Orale	Numération des lymphocytes↓	(81)

En conclusion, la NMP n'est pas très toxique pour le sang et les organes hématopoïétiques.

8.8 Effets sur le système nerveux central (SNC) et périphérique

Dans une étude par inhalation où des rats ont été exposés sous forme d'un mélange vapeur/aérosol à des concentrations de NMP de 100, 500 et 1000 mg/m³ (24, 120, 240 ppm) pendant 4 semaines à raison de 6 heures par jour et 5 jours par semaine (respectivement 21, 104 et 207 mg/kg de poids corporel par jour), Lee et coll. rapportent que tous les animaux montraient des signes de léthargie et de respiration irrégulière après environ 3 à 4 heures d'exposition. Ces symptômes persistaient généralement jusqu'à la fin de l'exposition. Les rats exposés à 100 et 500 mg/m³ (24 et 120 ppm) ont récupéré 30 à 45 minutes après la fin de l'exposition mais seulement quelques rats exposés à 1000 mg/m³ (240 ppm) ont récupéré 18 heures après la fin de l'exposition (79). L'absorption cutanée de l'aérosol de NMP était possible parce que le corps entier des animaux était exposé.

Dans une étude pour déterminer si la NMP provoque des aberrations structurales et numériques des chromosomes chez la souris, des chercheurs du fabricant BASF rapportent accessoirement que les animaux souffraient de respiration irrégulière suite à l'administration de la NMP par voie orale à des doses de 950, 1900 et 3800 mg/kg de poids corporel. Les auteurs ne précisent pas davantage la nature de ces effets (42).

Dans une étude danoise citée par Åkesson les auteurs ont exposé des rats à une concentration aérienne de NMP de 620 mg/m³ (149 ppm) sur une période de 90 jours à raison de 6 heures par jour et 7 jours par semaine (129 mg/kg de poids corporel par jour). La méthode des potentiels évoqués appliquée à la fin de l'exposition n'a pas fait apparaître d'effet neurotoxique sur le SNC (3).

En résumé, le LOAEL pour les signes cliniques d'une dépression du SNC lorsque des rats sont exposés à la NMP de façon subchronique par voie pulmonaire est de 21 mg/kg de poids corporel (79). Un LOAEL de 950 mg/kg chez la souris par voie orale est également rapporté (3). Enfin, une autre étude subchronique chez le rat à une dose 129 mg/kg de poids corporel par jour (NOAEL) par voie pulmonaire n'a pas mis en évidence d'effet sur le SNC (3).

8.9 Autres données

Åkesson cite diverses autres données chez le rat, la souris et le chien où la NMP a causé des réductions de poids corporel. Une étude aurait documenté une augmentation du poids de la glande thyroïde chez des rates (3).

Dans l'étude de Malek et coll. résumée en 8.3, les auteurs ont rapporté une diminution du poids corporel comparativement aux témoins chez les rats mâles exposés à la NMP à raison de 1234 et 2019 mg/kg de poids corporel et chez les rates exposées à 2268 mg/kg de poids corporel. Les NOAELs sont respectivement de 429 mg/kg et 1548 mg/kg par voie orale (81).

9.0 Immunotoxicité et allergie

Aucune donnée sur l'immunotoxicité ou le potentiel allergisant de la NMP n'a été repérée dans la littérature scientifique.

10.0 Mutagénicité et génotoxicité

Wells et coll. ont examiné le potentiel mutagène de la NMP avec le test d'Ames sur diverses souches de *Salmonella typhimurium* avec microsomes à 6 doses variant de 0,01 à 1000 $\mu\text{mol/plaque}$. La NMP ne s'est pas avérée mutagène lorsque testée en présence d'activation métabolique par la fraction S9 du foie de rat induit par les biphényles polychlorés. Le nombre de mutations réverses était significativement plus élevé pour la NMP comparativement aux témoins pour deux souches mais était moins de deux fois le niveau de bruit de fond et il n'y avait pas de relation dose-réponse. La NMP s'est avérée cytotoxique pour la *Salmonella* aux doses les plus élevées (119).

Åkesson rapporte que la NMP seule ou en combinaison avec d'autres solvants a le pouvoir de provoquer de l'aneuploïdie sous certaines conditions avec la levure *Saccharomyces cerevisiae* (3).

Åkesson rapporte enfin que des chercheurs du fabricant BASF n'ont trouvé aucune augmentation d'hématies nucléées chez la souris ni d'aberrations chromosomiques structurales ou numériques dans la moelle osseuse de hamsters chinois exposés à une dose orale unique allant jusqu'à 3800 mg/kg de poids corporel (3).

On peut conclure que dans l'ensemble la NMP n'est pas mutagène.

11.0 Cancérogénicité

Des chercheurs de la société E.I. Dupont de Nemours ont exposé à un mélange vapeur/aérosol de NMP 120 rats et 120 rates Charles River CD à chacune des concentrations suivantes sur une période de 2 ans à raison de 6 heures par jour et 5 jours par semaine : 0, 40 mg/m^3 , 400 mg/m^3 (0, 9,6, 96 ppm) (0, 8,3, 83 mg/kg de poids corporel par jour). Le corps entier de l'animal était exposé à la NMP par voie aérienne. Les auteurs affirment n'avoir observé aucun effet cancérogène aux concentrations étudiées. Par contre les rates exposées à 400 mg/m^3 (96 ppm) de NMP présentaient une incidence réduite de tumeurs de la glande mammaire ainsi qu'une incidence accrue d'hyperplasie de cette glande. De plus, une incidence légèrement accrue de tumeurs pituitaires a été observée tant chez les mâles que les femelles exposés à 40 mg/m^3 (9,6 ppm) mais pas à 400 mg/m^3 (96 ppm) (79).

Van Esch et Broes ont effectué 9 injections sous-cutanées de 0,025 ml de NMP (855 mg/kg de poids corporel par injection) à 25 souris mâles et 25 souris femelles sur une période de 17 mois (1^{er} jour; 14^e jour; 1,5 mois; 3 mois; 4,5 mois; 6 mois; 10 mois; 14 mois; 17 mois). Les animaux survivants ont été sacrifiés après la 116^e semaine. La NMP était constituée principalement de N-méthyl-2-pyrrolidone avec une fraction non spécifiée de N-méthyl-3-pyrrolidone. Des 49 souris exposées à la NMP et examinées, 21 ont développé des tumeurs (13 adénomes pulmonaires, 2 adénomes de la glande mammaire, 1 adénome rénal, 1 sarcome hypodermique, 1 lymphome des

organes lymphoïdes). Des 49 souris témoins examinées, 33 ont développé des tumeurs (10 adénomes pulmonaires; 2 adénomes et 7 adénocarcinomes de la glande mammaire; 1 adénome, 1 sarcoïde et 1 sarcome rénaux; 1 sarcome hypodermique; 9 lymphomes des organes lymphoïdes; 1 sarcome surrénal) (105).

La NMP n'est pas une substance cancérigène chez l'animal d'après les deux études recensées.

12.0 Toxicologie de la reproduction et du développement

Des rats Wistar ont été exposés à 620 mg/m³ (149 ppm) de vapeur de NMP à raison de 6 heures par jour (129 mg/kg de poids corporel par jour), 7 jours par semaine pour une période de 90 jours afin d'étudier l'effet du solvant sur les testicules et le sperme. Les animaux ont été examinés à l'arrêt de l'exposition et 90 jours plus tard. La NMP n'a causé aucune anomalie histopathologique ni de différence dans le poids des testicules des animaux exposés par rapport aux témoins. De plus il n'y avait pas d'anomalies dans le sperme ni dans la morphologie ou la concentration des gamètes (3).

Lee et coll. ont exposé 75 rates divisées en trois groupes à 0, 100 et 360 mg/m³ (0, 24, 86 ppm) de NMP sous forme d'aérosol (granulométrie non spécifiée) du 6^e au 15^e jour de gestation à raison de 6 heures par jour (0, 21, 75 mg/kg de poids corporel par jour). Le corps entier des animaux était exposé à l'aérosol. La prise de poids des animaux exposés n'était pas différente de celle des témoins. Aucun changement pathologique significatif n'a été observé dans les organes et tissus des rates exposées. Aucun effet n'a été observé sur le résultat de la grossesse, sur le taux de croissance embryonnaire ou sur le développement des organes vitaux ou le squelette des fœtus (79).

Becci et coll. ont exposé des rates par voie cutanée à la NMP afin d'étudier son potentiel tératogène. Afin de déterminer la fourchette de dose à administrer, les auteurs ont exposé des rates à 500, 1100 et 2500 mg/kg de poids corporel par jour du 6^e au 15^e jour de gestation. Les deux doses de NMP les plus élevées ont entraîné une diminution significative de la prise de poids chez les mères. La dose la plus élevée a provoqué la mort de toutes les mères ou l'avortement spontané avant le 20^e jour de gestation. La dose de 1100 mg/kg était embryolétale : un seul fœtus sur 66 n'était pas résorbé. Le niveau de 500 mg/kg n'a pas eu d'effet délétère sur la grossesse, le poids corporel des mères, l'implantation ou la gestation comparativement aux témoins (18). Dans leur étude du potentiel tératogène proprement dit les auteurs ont exposé chaque jour des groupes de 25 rates par voie cutanée à 75, 237 et 750 mg de NMP par kg de poids corporel du 6^e au 15^e jour de gestation. La dose la plus élevée a provoqué une réduction significative du gain pondéral chez les mères. La prise de poids chez les mères exposées aux deux doses les plus faibles était comparable à celle des témoins. La dose de NMP la plus forte a provoqué une baisse significative du nombre de rejetons viables, une augmentation du nombre moyen de résorptions par mère et une diminution du poids fœtal moyen. Il n'y a pas eu d'effet sur la grossesse, l'implantation ni la gestation aux doses les plus faibles comparativement aux témoins. Les fœtus des mères exposées à la plus forte dose de NMP présentaient une incidence accrue d'anomalies squelettiques sévères. Les auteurs suggèrent que ces effets sont reliés à la toxicité maternelle chez les rates exposées à la plus forte dose en raison de la baisse de la prise de poids durant la gestation (18).

Un chercheur allemand a administré à deux souches de souris par voie intrapéritonéale des doses uniques ou successives de NMP, à différentes étapes de la grossesse, variant de 14 à 166 mg/kg de poids corporel. L'auteur conclut à l'embryotoxicité de la NMP en raison de l'augmentation du taux de pertes après l'implantation et/ou de résorptions. L'effet le plus grave suite à une administration unique (166 mg/kg) a été observé le 7^e jour dans la souche de souris AB Jena où 23 % des embryons sont morts. Le seuil d'embryotoxicité pour une dose unique dans cette souche de souris était d'environ 129 mg/kg de poids corporel. La NMP a également provoqué des effets tératogènes sur la souche de souris AB Jena après administration unique ou successive de la substance. Ces effets comprenaient notamment des exencéphalies, des fissures palpébrales, des microphthalmies, des fissures palatines et des ectrodactylies (91). L'absence de données sur la toxicité maternelle diminue l'utilité et la signification de cette étude.

Åkesson rapporte les données issues d'une étude du fabricant allemand BASF soumise par la société Ciba-Geigy au USEPA en vertu du Toxic Substance Control Act (TSCA). Des doses orales répétées de NMP de 1000 mg/kg de poids corporel par jour ont été administrées à des rats du 6^e au 15^e jour de gestation. Ces doses ont provoqué la mort de 95 % des embryons et causé des malformations chez 8 des 15 fœtus survivants ainsi que la réduction du poids corporel des mères. Aucun effet délétère n'a été observé à des doses répétées de 330 mg/kg de poids corporel (3).

Des doses orales de NMP de 40, 125 et 400 mg/kg de poids corporel par jour ont été administrées à des rats du 6^e au 15^e jour de gestation. La dose la plus élevée a été toxique pour les mères, ayant entraîné une baisse de la prise de poids comparativement aux témoins ainsi qu'un poids fœtal réduit et une augmentation de l'incidence de fœtus rabougris. On rapporte un NOAEL de 125 mg/kg de poids corporel par jour pour la toxicité maternelle et fœtale (3).

Dans une étude non publiée du fabricant ISP, des lapines ont été exposées par voie orale à des doses de NMP de 55, 175 et 540 mg/kg de poids corporel du 6^e au 18^e jour de gestation. On rapporte de la toxicité maternelle aux deux plus fortes doses. La dose la plus élevée a provoqué des pertes après l'implantation, une morphologie fœtale altérée ainsi qu'une incidence accrue de malformations cardio-vasculaires et crâniennes. Le NOAEL pour la toxicité sur le développement a été établi dans cette étude à 175 mg/kg alors que le NOAEL pour la toxicité maternelle serait de 55 mg/kg (66).

Le fabricant ISP a produit une autre étude non publiée dans laquelle des rats ont été exposés par la diète à la NMP sur deux générations (66). Des doses de 50, 160 et 500 mg/kg de poids corporel par jour ont été administrées à 30 rats et 30 rates à chacune des doses et générations (3). Il n'y avait pas de différence significative dans les données sur la reproduction pour la première génération. Toutefois les indices d'accouplement et de fertilité des mâles de la deuxième génération étaient plus faibles comparativement aux témoins. De plus, il y avait des différences dans le taux de survie et de croissance à la dose la plus élevée pour toutes les portées. ISP rapporte un NOAEL de 160 mg/kg par jour pour la toxicité parentale, sur la reproduction et le développement (66).

Sur la base d'études non publiées mais qui ont été soumises à cet organisme, le USEPA considère que la NMP présente un risque significatif d'entraîner des effets sur la reproduction et le développement chez l'humain. L'agence étasunienne rapporte un LOAEL de 50 mg/kg/jour

chez le rat sur la base d'une réduction de l'indice de fertilité (104).

Hass et coll. ont exposé des rates à 622 mg/m^3 (149 ppm) de vapeur de NMP à raison de 6 heures par jour du 7^e au 20^e jour de gestation (129 mg/kg de poids corporel par jour). Le corps entier des animaux était exposé aux vapeurs de la substance. Cette exposition n'a pas provoqué de toxicité maternelle. Dans la période précédant le sevrage les rejetons exposés avaient un poids plus petit et leur développement physique était retardé. Des troubles neurocomportementaux sont apparus chez les rejetons mâles exposés à la NMP affectant leur fonction cognitive supérieure (58). Ces effets peuvent être permanents parce qu'ils ont été observés à maturité (3).

Dans une autre étude, Hass et coll. ont exposé des rates à 680 mg/m^3 (163 ppm) de vapeur de NMP à raison de 6 heures par jour du 4^e au 20^e jour de gestation (141 mg/kg de poids corporel par jour). Le corps entier des animaux était exposé aux vapeurs de la substance. Cette exposition n'a pas provoqué de toxicité maternelle. Hass et coll. rapportent une incidence plus élevée de perte avant l'implantation chez le groupe exposé. Le poids foetal moyen, ajusté pour la grandeur de la portée, était significativement réduit après exposition à la NMP. Les auteurs rapportent enfin une augmentation significative de l'incidence du retard d'ossification pour quatre vertèbres cervicales ainsi que pour les os des doigts dans les portées des rats exposés (57).

Un chercheur de la société E.I. du Pont de Nemours a mené une étude multigénérationnelle de toxicité de la NMP sur la reproduction et le développement chez le rat. Les animaux ont été exposés à des concentrations aériennes de 0, 42, 209 et 478 mg/m^3 (0, 10, 50, 115 ppm) de NMP à raison de 6 heures par jour et 7 jours par semaine (0, 9, 43, 99 mg/kg/j). Les rats mâles ont été exposés du 34^e au 134^e jour d'âge. Des rates ont été exposées du 34^e jour d'âge au 20^e jour de grossesse pour l'étude de toxicité sur le développement. D'autres rates ont été exposées du 34^e jour d'âge au 21^e jour post-partum mais avec une interruption du 20^e jour de grossesse au 4^e jour post-partum pour l'étude sur la reproduction. Les animaux exposés à la concentration la plus élevée présentaient une sensibilité diminuée au bruit. Cet effet n'a pas été observé chez les animaux exposés aux autres concentrations. Le seul effet rapporté par l'auteur dans son étude de la toxicité sur le développement est une réduction du poids corporel des fœtus des animaux exposés à 478 mg/m^3 (115 ppm). Cet effet est également apparu dans l'étude de toxicité sur la reproduction de la naissance au 21^e jour post-partum chez les rejetons des rates qui ont continué d'être exposées à 478 mg/m^3 (115 ppm) du 5^e au 21^e jour post-partum. Par la suite, les rejetons mâles et femelles de ce groupe et ceux des autres groupes de l'étude de toxicité sur la reproduction ont survécu, vieilli et se sont accouplés avec d'autres rats non exposés du sexe opposé et ont mis au monde des rejetons chez qui l'auteur n'a pas décelé d'effets délétères (97).

Jacobsen et coll. ont exposé des rates à une concentration aérienne de 680 mg/m^3 (163 ppm) de NMP à raison de 6 heures par jour du 4^e au 20^e jour de grossesse (141 mg/kg/j). Les auteurs n'ont pas décelé de signes de toxicité maternelle. Ils rapportent une augmentation significative des pertes avant l'implantation et de l'incidence du retard d'ossification chez les fœtus (69).

Solomon et coll. rapportent le cas d'une jeune technicienne de laboratoire exposée à la NMP mais aussi à d'autres solvants dans le cadre de ses fonctions à raison de 42 heures par semaine jusqu'à la 20^e semaine de gestation. L'examen du fœtus aux ultrasons révélait un retard de croissance. La femme en question a expulsé un fœtus mort-né à la 31^e semaine de gestation. Les auteurs n'ont pu démontrer que l'avortement et le retard de croissance du fœtus était dû à la NMP

mais concluent néanmoins, sur la base de leur revue de littérature, au potentiel foetotoxique de cette substance chez l'humain (96).

Le tableau IV résume les principales études de toxicité expérimentale de la NMP sur le développement. Le NOAEL pour les effets considérés chez les rejetons (diminution du nombre de fœtus vivants et du poids corporel, augmentation des résorptions et des anomalies squelettiques) ainsi que pour la toxicité maternelle dans l'étude N^o 2 est de 237 mg/kg/j. Le NOAEL pour la toxicité embryo-foetale et maternelle dans l'étude N^o 3 est de 75 mg/kg/j correspondant à la plus forte dose étudiée. Le NOAEL pour la diminution du poids corporel et la toxicité maternelle dans l'étude N^o 5 est de 43 mg/kg/j.

En conclusion, la NMP est embryo- et foetotoxique chez l'animal à des niveaux qui ne sont pas toxiques pour la mère. Par contre il n'y a pas de preuves qu'elle soit tératogène.

Tableau IV : Toxicité de la NMP sur le développement

Animal (N ^o de l'étude)	Voie d'entrée	Dose (mg/kg/j)	Période d'exposition ^a	Toxicité maternelle	Effet(s) sur l'embryon/foetus	Référence
Souris (1)	Intrapéritonéale	14 à 166	Variable	Non rapportée	Perte après l'implantation↑ Résorptions↑ Effets tératogènes↑ (exencéphalies, fissures palpébrales,...)	(91)
Rat (2)	Cutanée	75; 237; 750	6-15	Gain pondéral↓ @ 750 mg/kg	Nombre de fœtus vivants↓ Résorptions↑ Poids corporel↓ Anomalies squelettiques↑ (tous @ 750 mg/kg)	(18)
Rat (3)	Inhalation	21; 75	6-15	Aucune	Aucune	(79)
Rat (4)	Inhalation	141	4-20	Aucune	Perte après l'implantation↑ Retard d'ossification↑	(69)
Rat (5)	Inhalation	9; 43; 99	M ^c 34 ^e – 134 ^e j. F ^d 34 ^e – 20 ^e G ^e F 34 ^e – 21 ^e PP ^f	Réaction au son↓ @ 99 mg/kg	Poids corporel↓ @ 99 mg/kg	(97)
Rat (6)	Inhalation	129	7-20	Aucune	Poids corporel↓ Capacité à réaliser des tâches complexes↓	(58)
Rat (7)	Inhalation	141	4-20	Aucune	Perte avant l'implantation↑ Poids foetal moyen ajusté↓ Retard d'ossification↑	(57)

^a jours de la gestation sauf pour l'étude N^o 5; ^c mâle; ^d femelle; ^e grossesse; ^f post-partum

13.0 Environnement

13.1 Devenir environnemental et niveaux mesurés (air, eau, sol, aliments)

La NMP peut se retrouver dans l'environnement suite à son utilisation industrielle. Les quantités émises dans l'air atmosphérique sont probablement petites en raison de sa faible tension de vapeur. Toutefois le chauffage de la NMP dans certains procédés de décapage pourrait engendrer des concentrations appréciables dans l'air évacué à l'extérieur (104). La plus grande partie de la NMP émise à l'extérieur devrait migrer dans l'eau en raison de sa grande solubilité aqueuse et aussi parce que l'eau est utilisée notamment pour le rinçage des pièces nettoyées ou décapées par la NMP (104).

La NMP a été décelée qualitativement aux États-Unis dans des systèmes d'approvisionnement d'eau potable. Elle a été mesurée dans certains effluents industriels tels que ceux des cornues à schiste bitumineux, à raison de 3 mg/L. Enfin, la NMP a été décelée dans le fumet des avelines rôties (103).

Le USEPA estime que la NMP est biodégradable en quelques semaines. Les données que cette agence a recueillies du fichier BIODEG de la base de données « Environmental Fate Data Bases » du Syracuse Research Corporation dans l'État de New York, indiquent qu'il y a plus de 95 % d'enlèvement de NMP par biodégradation dans les systèmes de traitement des eaux usées (104). Chow et coll. ont également conclu à la biodégradabilité rapide de la NMP dans des conditions semblables mais indiquent la présence d'un produit de dégradation possédant un groupement carbonyle qui aurait une demande chimique en oxygène significative et qui ne se serait pas biodégradable dans les conditions particulières de leur protocole expérimental (29). La volatilisation de la NMP à partir de l'eau serait négligeable. Son potentiel d'adsorption dans les sols et sédiments serait également faible. Le USEPA a estimé que l'exposition humaine à la NMP de la population en général, en provenance de l'eau et de l'air de l'environnement, se situe entre 10^{-5} et 10^{-13} mg/kg/jour (104).

Le tableau V présente les données rapportées par la société BASF concernant la biodégradabilité de la NMP (13).

Tableau V
Biodégradabilité de la NMP (13)

Paramètre	Valeur	Numéro de la norme DIN ^a
BOD ₅ ^b	1 100 mg/ml	DIN 38409 Part 51
COD ^c	1 600 mg/ml	DIN 38409 Part 41
TOC ^d	600 mg/ml	DIN 38409 Part 3
Biodégradabilité	>90 % DOC ^e - dégradation	Test statistique Zahn-Wellens, DIN 38412 Part 25

^a Deutsches Institut für Normung (Institut allemand de normalisation)

^b Biochemical Oxygen Demand, 5 days (Demande biochimique en oxygène, 5 jours)

^c Chemical Oxygen Demand (Demande chimique en oxygène)

^d Total Organic Carbon (Carbone organique total)

^e Dissolved Organic Carbon (Carbone organique dissout)

13.2 Effets environnementaux

Il existe peu de données sur les effets environnementaux de la NMP.

La NMP est considérée comme un composé organique volatil (COV) par le USEPA mais sa faible tension de vapeur devrait l'empêcher de se retrouver en concentrations importantes dans l'atmosphère. Le potentiel de déplétion de la couche d'ozone (PDO) de la NMP est nul (89).

Verschuieren rapporte une LD₀ de 5 000 mg/L chez une espèce d'algue (*Scenedesmus*) (LD₀ = Lethal Dose zero = la plus petite dose à laquelle la mort survient) (106). La banque de données ECDIN rapporte une EC₅₀ de 3 550 mg/L pour l'inhibition de la mobilité de la puce d'eau (*Daphnia magna*) (EC₅₀ = Exposure Concentration fifty = concentration d'exposition causant l'effet considéré chez 50 % de la population étudiée) (40).

Le Ministère de l'environnement de l'Ontario a élaboré un système de pointage pour l'évaluation des effets de diverses substances sur l'environnement dont la NMP. Les scores ont été déterminés à partir de données de la littérature ou à l'aide de modèles QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship = relation quantitative structure-activité). Ces données sont contenues dans la banque de données CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System) fournie par le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (CCHST) sur disque optique compact ou en ligne (<http://www.ccohs.ca>). À titre d'exemple, un modèle QSAR pour la biodégradation estime la demi-vie de la NMP dans l'environnement entre 2 et 15 jours (26).

La demi-vie atmosphérique de la NMP est estimée à 0,78 jour (83). Ce paramètre est défini comme la demi-vie dans l'atmosphère due à la réaction de la substance considérée avec les radicaux hydroxyles (5×10^5 radicaux/cm³) et l'ozone (7×10^{11} molécules/cm³).

Le potentiel de réchauffement global (PRG) est défini comme la propension intégrée dans le temps à réfléchir la radiation infrarouge (« radiative forcing ») d'un dégagement instantané d'un kilogramme de gaz, exprimé relativement à celui du dégagement d'un kg de dioxyde de carbone.

À notre connaissance le PRG de la NMP n'a pas été rapporté dans la littérature. De toute façon, ce paramètre est probablement peu important en raison de la courte demi-vie atmosphérique de la NMP.

Le potentiel de formation d'ozone urbain (PFO) pour la NMP est égal à 0,21 (83). Le PFO représente le potentiel de la vapeur d'un solvant organique à former de l'ozone troposphérique dans un environnement urbain relativement à celui de l'éthylène ($\text{g O}_3/\text{g solvant} \div \text{g O}_3/\text{g éthylène}$).

14.0 Réglementation et recommandations

Cette section présente les règlements fédéraux, du Québec et de la Communauté urbaine de Montréal (CUM) qui s'appliquent à la NMP en milieu de travail et dans l'environnement. Quelques recommandations issues d'organisations professionnelles, ainsi que celles d'un chercheur et d'une société privée, ont également été incluses.

14.1 Milieu de travail

14.1.1 Normes d'exposition professionnelle établies

La N-méthyl-2-pyrrolidone n'est pas réglementée en vertu du Règlement sur la qualité du milieu de travail (RQMT). Aucune autre administration provinciale ou fédérale canadienne ne réglemente spécifiquement cette substance. La NMP n'est pas réglementée aux États-Unis par l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA).

Le tableau VI présente les valeurs limites d'exposition professionnelle adoptées par certains pays européens.

Tableau VI
Valeurs limites d'exposition
professionnelle à la NMP en Europe*

Pays	Conc. moy. 8 heures		Conc. moy. 15 minutes		Référence
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Allemagne** (1995)	20	80	---	---	(30)
Autriche (1987)	100	400	---	---	(32)
Danemark (1994)	50	200	---	---	(57)
France*** (1997)	20	80	---	---	(60)
Pays-Bas (1993)	100	400	---	---	(85)
Royaume-Uni (1997)	100	412	---	---	(59)
Suède (1994)	50	200	75	300	(95)
Suisse (1991)	100	400	---	---	(63)
Russie (1993)	---	---	---	100	(85)

* Certaines valeurs ont été extraites de références plus anciennes (p. ex. Autriche en 1987) de sorte qu'il se peut qu'elles aient été révisées ultérieurement.

** La norme allemande indique également que le respect de cette valeur limite (MAK = Maximum Workplace Concentration) protège l'embryon ou le fœtus et qu'il existe une possibilité d'absorption cutanée. L'annexe C présente le résumé du document critère qui a justifié cette norme.

*** Il s'agit d'une recommandation accompagnée d'une notation « pénétration percutanée ».

14.1.2 Recommandations relatives aux limites d'exposition professionnelle

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) ne propose pas actuellement de recommandation pour la NMP. Elle avait publié un document critère en 1977 où une TLV-TWA (Threshold Limit Value - Time-Weighted Average = Valeur limite d'exposition - moyenne pondérée dans le temps) de 100 ppm était proposée (1).

L'American Industrial Hygiene Association (AIHA) a proposé une valeur limite d'exposition pondérée sur 8 heures de 10 ppm accompagnée d'une notation « peau ». La toxicité sur le développement constitue l'effet critique considéré par l'AIHA pour sa recommandation (2).

Pour protéger la femme enceinte, Jankovic et coll. ont proposé une valeur limite de 0,91 mg/m³ (0,2 ppm) (70). Cette valeur a été dérivée d'une étude de toxicité sur le développement chez la rate gravide par inhalation (58) en appliquant des facteurs de sécurité pour prendre en compte notamment l'extrapolation des données animales vers l'humain et les humains les plus sensibles.

La société Hoechst Celanese (Somerville, NJ) recommande une valeur limite de 5 ppm de NMP pour les travailleurs manipulant leur produit contenant ce solvant (concentration moyenne pondérée sur 8 heures) (61).

14.1.3 Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)

La N-méthyl-2-pyrrolidone est un « produit contrôlé » en vertu du Règlement sur les produits contrôlés (50). Le Service du répertoire toxicologique de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) a assigné la classification B3 du SIMDUT à la NMP, c'est-à-dire « liquide combustible » en raison de son point d'éclair supérieur à 37,8 °C mais inférieur à 93,3 °C (49). Cet organisme a récemment réévalué le potentiel d'irritation oculaire de la NMP sur la base d'un article de Ansell et coll. (7). En conséquence la NMP sera désormais classée D2B pour prendre en compte sa nature irritante pour les yeux (L. Fontaine, CSST, télécopie, le 2 décembre 1997). Le fabricant ISP lui assigne d'ailleurs la classification B3 et D2B c'est-à-dire « liquide combustible » et « irritant des yeux ».

Le Règlement sur les produits contrôlés exige que la fiche signalétique de toute préparation commerciale contenant plus de un pour-cent en poids de NMP fasse mention de la présence de cette substance (49).

14.1.4 Règlement sur les établissements industriels et commerciaux

Les articles suivants du Règlement sur les établissements industriels et commerciaux peuvent s'appliquer aux solvants en général (51) : 9.3.4, 9.4.3, 10.1.1, 10.1.3, 10.1.5, 10.2.1, 10.2.2. L'article 10.1.3 du Règlement stipule notamment que les liquides combustibles doivent être entreposés et manipulés conformément à la norme « Flammable and Combustible Liquids Code NFPA 30 - 1969 ». Les règles de l'art de l'hygiène industrielle exigent par contre de se conformer à la dernière version de cette norme (84).

14.2 Environnement

14.2.1 Canada

14.2.1.1 Liste intérieure des substances (LIS)

La N-méthyl-2-pyrrolidone fait partie de la LIS (43). La LIS a été créée pour répondre à l'une des exigences de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE). Les substances qui font partie de la LIS comprennent celles qui, entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1986, ont été fabriquées ou importées au Canada à raison d'au moins 100 kg par année ou qui servaient à des fins de fabrication commerciale au Canada. Les substances qui n'apparaissent pas sur la LIS sont considérées « nouvelles » au Canada et doivent en conséquence être déclarées en vertu de la LCPE (Règlement concernant la déclaration des substances nouvelles ; Règlement sur les

renseignements concernant les substances nouvelles).

14.2.1.2 Règlement sur le transport des matières dangereuses (TMD)

La NMP n'est pas réglementée en vertu du TMD (25). Le TMD ne réglemente pas les liquides dont le point d'éclair est supérieur à 61 °C comme c'est le cas en Europe. La NMP possède néanmoins un numéro d'identification de produit (NIP = NA1993) car elle est classée comme « liquide combustible » par le US Department of Transport qui régit son transport chez nos voisins du Sud.

14.2.1.3 Liste des substances d'intérêt prioritaire

La LCPE exige que les ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé établissent une liste de substances dont la toxicité doit être évaluée prioritairement conformément à la Loi. La NMP ne figure pas sur la première ni la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire qui comprennent au total 69 substances ou familles de substances (31). Elle aurait été considérée mais rejetée parce qu'elle ne satisfaisait pas aux critères techniques de sélection des substances (76).

14.2.2 Québec

14.2.2.1 Règlement sur la qualité de l'atmosphère

La N-méthyl-2-pyrrolidone n'est pas un « solvant organique photochimiquement réactif » en vertu de la définition restrictive qu'en donne le Règlement sur la qualité de l'atmosphère (52). En conséquence l'article 12c de ce règlement sur les émissions de composés organiques s'applique à savoir qu'il est légalement possible d'émettre dans l'atmosphère plus de 1 400 kilogrammes par jour ou 200 kilogrammes par heure de NMP dans le cas où ce solvant n'est pas soumis à un procédé de cuisson ou n'entre pas en contact avec une flamme. Le projet de modification de ce Règlement n'a toujours pas été adopté (53).

14.2.2.2 Règlement sur les matières dangereuses

Le nouveau Règlement (québécois) sur les matières dangereuses indique qu'une substance est considérée comme « matière toxique » si elle est toxique en vertu du Règlement (canadien) sur les produits contrôlés (SIMDUT) (50; 54). Le Ministère de l'environnement et de la faune (MEF) se réfère au Service du répertoire toxicologique de la CSST pour la classification SIMDUT (S. St-Laurent, conversation téléphonique, le 19 juin 1997). La CSST a récemment révisé la classification SIMDUT de la NMP pour l'inclure dans la catégorie D2B (irritant des yeux) en plus de B3 (liquide combustible). En conséquence la NMP pure doit être considérée comme « matière toxique » en vertu de l'article 3 du Règlement sur les matières dangereuses. Il va sans dire que la NMP contaminée doit être également considérée comme une matière toxique. Pensons par exemple aux boues résiduelles d'un décapage d'une peinture au chromate de plomb.

14.2.3 CUM

14.2.3.1 Règlement relatif à l'assainissement de l'air (Règlement 90)

La N-méthyl-2-pyrrolidone utilisée dans certaines activités commerciales et industrielles telles que l'application de substances organiques au pistolet et le dégraissage de surfaces métalliques, est assujettie à l'article 6 du Règlement 90 (34). Cette disposition du Règlement impose une réduction de l'émission de 90 % ou une émission maximale de 5 kg/heure par usine.

14.2.3.2 Règlement relatif aux rejets des eaux usées dans les réseaux d'égout et les cours d'eau (Règlement 87)

L'article 7, alinéa 1 du Règlement 87 ne donne pas de définition pour « liquide inflammable » (35). Il semble toutefois que le Service de l'environnement de la CUM considérerait que la NMP est couverte par cet article « dans l'esprit du Règlement » (Y. Bourassa, conversation téléphonique, le 16 juin 1997). En conséquence, il serait interdit de rejeter de la NMP dans un réseau d'égout ou dans un cours d'eau sur le territoire de la CUM.

La demande biochimique en oxygène cinq jours (DBO₅) de la NMP est égale à 1100 mg/ml (13). En conséquence, l'article 11, alinéa 5 du Règlement 87 s'applique à cette substance (35). Il est donc interdit de rejeter ce solvant dans un réseau d'égout pluvial de la CUM.

15.0 Prévention

Cette section présente des informations utiles pour préserver la santé et la sécurité des travailleurs exposés à la NMP en situation normale ou accidentelle.

15.1 Premiers secours

Le traitement pour une intoxication aiguë à la NMP est de nature générale. En effet la base de données POISINDEX (Micromedex Inc., Denver, CO) utilisée par le Centre antipoison du Québec réfère à un traitement général de support pour les irritants lorsqu'on l'interroge pour une intoxication à la NMP (Centre antipoison du Québec, renseignement obtenu par téléphone, le 20 août 1997). L'urgentiste ne dispose donc pas de protocole de traitement d'intoxication spécifique à la NMP.

15.1.1 Projection cutanée

Toute projection cutanée exige le déshabillage et l'irrigation abondante uniquement à l'eau tiède de la partie affectée pendant au moins dix minutes. La consultation médicale immédiate sera nécessaire si l'irritation persiste (27).

15.1.2 Projection oculaire

La projection oculaire de NMP exige l'irrigation immédiate de l'œil contaminé uniquement avec de l'eau tiède en abondance pendant dix minutes en maintenant la paupière ouverte. Il faut prendre soin de ne pas faire ruisseler l'eau contaminée dans l'œil non touché. Si l'irritation

persiste, il faut consulter un médecin immédiatement (27).

15.1.3 Inhalation

Lors d'une intoxication par inhalation de vapeurs ou de brouillards de NMP, il faut d'abord enlever la source de contamination et amener la victime à l'air frais. Si la respiration a cessé, une personne compétente (p. ex. secouriste) doit pratiquer la respiration artificielle. Si un arrêt cardiaque est constaté, la réanimation cardiorespiratoire est indiquée (27).

15.1.4 Ingestion

Lorsqu'une personne a ingéré de la NMP, le CCHST recommande d'abord de rincer complètement la bouche de la victime avec de l'eau. Il ne faudrait pas provoquer le vomissement. La victime devrait boire entre 240 et 300 ml d'eau. S'il y a vomissement spontané, il faudrait rincer la bouche et recommencer la prise d'eau (27). Par contre le Service du répertoire toxicologique de la CSST recommande de provoquer le vomissement (V. Buzizi, conversation téléphonique, le 3 septembre 1997). La CSST base sa recommandation à partir d'un guide de mesures d'urgence publié par Santé Canada où l'on recommande d'éliminer le poison en provoquant le vomissement sauf dans les cas où il y a eu ingestion d'hydrocarbures, de corrosifs, de produits moussants ou lorsque la victime souffre de convulsions ou est dans un état comateux (28). Ces contre-indications n'étant pas réunies, la CSST recommande de provoquer le vomissement. Par ailleurs, le CCHST base sa recommandation sur une de ses propres publications qui analyse en détail les consignes de premiers soins en rapport avec les substances toxiques en milieu de travail (23). Le CCHST recommande de ne provoquer le vomissement que dans les cas d'ingestion de substances ayant une grande toxicité aiguë et lorsqu'aucun suivi médical ne peut être assuré rapidement. La première condition n'étant pas satisfaite, le CCHST recommande de s'abstenir de provoquer le vomissement en milieu de travail où les soins médicaux sont généralement accessibles rapidement.

Dans tous les cas le secouriste doit exercer son jugement. Si la victime est inconsciente, il ne faut pas provoquer le vomissement de peur qu'il y ait aspiration du liquide dans les poumons. Si la victime est consciente et que la quantité de NMP ingérée est petite, il n'est pas nécessaire de faire vomir mais il faut faire boire de l'eau à la victime. Si la quantité ingérée est grande, il faut également faire boire de l'eau et tenter de provoquer mécaniquement le vomissement en appliquant le doigt dans la gorge en attendant l'assistance médicale qui pourra administrer un émétique comme le sirop d'ipéca.

15.2 Classifications et moyens de lutte contre les incendies

La NMP est un liquide combustible d'après la National Fire Protection Association (84). Ce n'est donc pas un solvant qui s'enflamme facilement.

La classification NFPA pour la NMP est la suivante (15) :

Health = 2 (modérément toxique)

Flammability = 1 (combustible : point d'éclair > 37,8 °C ; doit être chauffé pour qu'il y ait ignition)

Reactivity = 0 (normalement stable ; ne réagit pas avec l'eau)
Special = NA (non applicable)

La National Paint and Coatings Association aux États-Unis utilise un autre système de classification nommé « Hazardous Material Information System » (HMIS). La classification HMIS de la NMP est la suivante (10) :

Health = 2 (idem à NFPA)
Flammability = 1 (idem à NFPA)
Reactivity = 0 (idem à NFPA)
Personal Protection = X (demander à son superviseur ou à un spécialiste de la sécurité)

Pour une explication plus détaillée des systèmes de classification NFPA et HMIS, le lecteur est référé au site Internet de l'Université du Kentucky à l'adresse W3 suivante : <http://www.chem.uky.edu/resources/nfpa.html>

Lorsque la NMP s'enflamme, elle entretient le feu. Tous les types d'extincteurs sont efficaces contre les feux de NMP. Toutefois les extincteurs chimiques secs sont recommandés parce qu'ils nécessitent moins d'adresse à l'emploi. Les pompiers devraient être équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes. L'eau est également efficace parce que la NMP y est miscible. Les mousses à base d'alcool sont également recommandées (12). Le dioxyde de carbone peut aussi être employé (68).

15.3 Fuites accidentelles

En cas d'une fuite accidentelle de NMP, il faut d'abord éliminer toute source d'ignition. Le personnel affecté au nettoyage doit porter les équipements de protection personnelle (voir plus loin). Il faut également ventiler les locaux et restreindre l'accès aux lieux concernés jusqu'à ce que le nettoyage soit complété. La société ISP conseille d'absorber la NMP avec de la terre, du sable ou autre matériau inerte et non combustible (68). Les nettoyeurs doivent empêcher le liquide d'entrer dans les égouts, les cours d'eau et les espaces confinés et tenter de réduire la fuite si cela est sécuritaire (27). Le fabricant ARCO suggère de couvrir la NMP de mousse d'extinction contre le feu (10).

15.4 Manipulation et stockage

D'après l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) en France, la NMP s'oxyde lentement à l'air et à la lumière avec formation d'hydroperoxydes (64). Ce serait une caractéristique des lactames de favoriser l'apparition de ces peroxydes (21). Les hydroperoxydes sont instables et souvent explosifs (38). Cependant, il n'y aurait pas de cas d'explosion ou de feu rapportés dans la littérature en rapport avec les peroxydes dans la NMP ou d'autres amides (27).

Les contenants de NMP sont normalement fabriqués en acier. L'acier au carbone n° 1020 est satisfaisant pour le stockage. L'acier inoxydable n° 304 et 316 et le nickel sont également acceptables (62). L'aluminium peut être utilisé à la température ambiante seulement (12). La NMP est hygroscopique et doit conséquemment être protégée contre l'humidité. Le stockage sous atmosphère d'azote sec constitue le meilleur moyen de contrôle de l'humidité (12).

Les boyaux de caoutchouc ne sont pas recommandés mais les conduits en acier sont acceptables (62). Les joints d'étanchéité en polytétrafluoroéthylène sont recommandés jusqu'à une température de 260 °C. Les joints d'étanchéité Flexitallic^{mc} (Flexitallic Canada Inc., Sarnia, Ontario) sont conseillés pour les températures plus élevées. Les valves en acier supportant 1 034 kPa (150 psi) sont recommandées. Les valves en laiton ou en bronze sont à éviter (12).

Les recommandations générales pour la manipulation et le stockage des solvants organiques industriels s'appliquent également pour la NMP. À titre d'exemple, pour éviter l'accumulation d'électricité statique, tous les équipements en contact avec la NMP doivent être mis à la terre. Il faut éviter le contact de la NMP avec les étincelles, les flammes et les autres sources d'ignition. Il faut éviter de stocker la NMP près de matériaux incompatibles comme les oxydants, les acides forts et les bases fortes (27).

15.5 Équipement de protection personnelle

La NMP étant un produit irritant et passant facilement à travers la peau, la protection des yeux et de la peau est essentielle. Il est recommandé de porter des lunettes de sécurité résistantes aux solvants. Il est possible qu'une visière soit également nécessaire en fonction des travaux à effectuer (27).

Le matériau recommandé qui fait l'unanimité pour les gants et tabliers est le caoutchouc butyle (copolymère de l'isobutylène et d'isoprène) (80; 121). La société BASF recommande également le Téflon^{md} (polytétrafluoroéthylène) (12). Les gants de latex offriraient une protection limitée selon Zellers et coll. (121). Ils sont recommandés par le fabricant ISP (68) mais déconseillés par Leira et coll. (86). Les gants en Néoprène^{md} (polychloroprène) sont recommandés par Beaulieu et coll. (16) et la société ISP (68) mais non conseillés par Leira et coll. (80). Les gants de caoutchouc butyle, qui semblent offrir le maximum de protection, ne sont par contre d'aucune utilité à une température dépassant 50 °C (121). Les gants et vêtements de protection en chlorure de polyvinyle (PVC) sont particulièrement à éviter. L'ACGIH rapporte les taux de pénétration suivants établis par la société Best pour quatre types de gants : caoutchouc naturel (3,61 µg/cm²/min), Néoprène^{md} (6,01 µg/cm²/min), caoutchouc nitrile (copolymère du butadiène et de l'acrylonitrile) (24,05 µg/cm²/min), PVC (24,05 µg/cm²/min) (92).

La compagnie Safety4 Inc. (Lenexa, KS) propose ses gants « 4H » dont le temps de claquage à la NMP serait plus grand que quatre heures. Ces gants possèdent cinq épaisseurs d'un revêtement de polyéthylène (PE) et de copolymère de l'éthylène et d'alcool vinylique (EVOH). Le lecteur est référé au site Internet du fabricant pour plus d'information (<http://www.safety4.com/index.html>).

Concernant la protection respiratoire, le fabricant BASF recommande l'utilisation d'un respirateur filtrant contre les vapeurs et les brouillards ou un appareil isolant à adduction d'air, approuvés par NIOSH (15).

15.6 Élimination des déchets

La NMP est facilement biodégradable et peut être expédiée vers une entreprise de traitement des effluents industriels qui utilise le procédé des boues activées (12). L'incinération est également

recommandée (12). Il faut évidemment prendre en compte la composition du déchet à éliminer (p. ex. boues de décapage de peinture contenant du chromate de plomb).

15.7 Recyclage

Le fabricant ARCO affirme qu'il est possible de recycler la NMP par distillation (9). Il semble que cette pratique soit courante dans l'industrie électronique de fabrication des semi-conducteurs (16).

15.8 Échantillonnage et analyse

Cette section présente les méthodes d'échantillonnage et d'analyse de la NMP dans l'air des lieux de travail ainsi que dans l'urine et le sang humains.

15.8.1 Air des lieux de travail

Åkesson rapporte qu'il est possible d'échantillonner la NMP dans l'air par adsorption sur gel de silice, sur la résine Amberlite^{md} XAD-7, sur le charbon actif ou par absorption dans une solution acide (3). La NMP est désorbée des adsorbants solides ou extraite de la solution absorbante à l'aide d'un solvant organique (p. ex. acétate d'éthyle, dichlorométhane, toluène). L'analyse de la NMP est alors effectuée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme ou à l'aide d'un détecteur azote-phosphore. Les concentrations minimales mesurables de NMP dans l'air avec ces méthodes seraient $\leq 0,1 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm) (15 minutes, 0,200 L/min) (3).

Beaulieu et coll. ont modifié la méthode générale de NIOSH pour les solvants en échantillonnant à l'aide de tubes de charbon actif et en désorbant avec un mélange de N,N-diméthylformamide et d'eau. Ils disent obtenir une désorption « acceptable » (16).

OSHA possède une méthode d'échantillonnage et d'analyse pour la NMP. L'échantillonnage se fait à l'aide de tubes de charbon actif et la désorption est effectuée avec un mélange 95:5 de dichlorométhane/méthanol. La chromatographie en phase gazeuse avec détection à ionisation de flamme est utilisée pour l'analyse. Pour plus de renseignement, le lecteur est référé au site Internet de OSHA à Salt Lake City, Utah :

http://www.osha-slc.gov/ChemSamp_data/CH_254480.html.

15.8.2 Analyse dans les milieux biologiques

Åkesson et Paulsson ont mesuré la NMP dans le plasma et l'urine chez l'humain par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur azote-phosphore. La limite de détection dans ces deux matrices était d'environ $0,01 \mu\text{g/L}$ (5). Åkesson et Jönsson ont identifié les principaux métabolites urinaires de la NMP chez l'humain (4). Les auteurs ont utilisé la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pour la détection simultanée des deux plus importants métabolites, soit la 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidone (5-HNMP) et le 2-hydroxy-N-méthylsuccinimide (2-HMSI). La limite de détection rapportée pour ces substances dans l'urine était de $0,2 \mu\text{g}$ par ml d'urine (74). Le même groupe de chercheurs a développé une méthode pour la détermination de la 5-HNMP et du 2-HMSI plasmatiques. Cette

méthode fait appel à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse suite à une étape de purification et de dérivation. La limite de détection dans le plasma pour la 5-HNMP était de 6 ng/ml et de 4 ng/ml pour le 2-HMSI (73). Les auteurs proposent d'utiliser leurs méthodes pour la surveillance biologique de l'exposition des travailleurs exposés professionnellement à la NMP (73; 74). Ces méthodes de surveillance de l'exposition sont intéressantes car elles intègrent toutes les voies d'entrées de la NMP dans l'organisme. Or, on sait que la NMP passe facilement à travers la peau.

15.8.3 Environnement

Il existe des méthodes d'analyse de la NMP dans les effluents industriels (64; 103).

15.9 Surveillance médicale

D'après l'INRS, «aucun examen particulier n'est nécessaire avant l'utilisation de cette substance ou lors des examens systématiques suivants» (64). Le médecin du travail devrait toutefois se référer au protocole général de surveillance médicale pour les solvants industriels élaboré pour les équipes du réseau public de santé au travail québécois (33).

16.0 Discussion

16.1 Aspect technique

La NMP est un solvant de plus en plus utilisé notamment en raison des problèmes de toxicité reliés aux divers hydrocarbures chlorés comme le dichlorométhane et pour remplacer des solvants interdits en vertu du Protocole de Montréal pour la protection de la couche d'ozone stratosphérique ou sévèrement contrôlés afin de réduire le smog urbain.

Les propriétés physico-chimiques de la NMP en font un solvant aux multiples usages. C'est un solvant puissant (indice Kauri-butanol > 300) qui dissout un grand nombre de polymères et même la calamine. La NMP peut notamment substituer le dichlorométhane dans le décapage de peintures sur le métal et le bois, le 1,1,1-trichloroéthane, le trichloroéthylène et le perchloroéthylène dans le dégraissage des pièces métalliques et les CFCs dans le nettoyage des modules de circuits imprimés.

La tension de vapeur élevée de la NMP est à la fois utile et contraignante : les pertes de solvant par évaporation sont réduites au minimum mais cela peut entraîner des étapes supplémentaires pour le séchage ou le rinçage dans les procédés de nettoyage des surfaces métalliques. Cette caractéristique est également un facteur de protection des travailleurs qui sont peu exposés par voie aérienne comparativement à un solvant comme le dichlorométhane dont la tension de vapeur est 1750 fois plus élevée que celle de la NMP à 20 °C (104). Ceci n'implique pas qu'un système d'aspiration des vapeurs à la source soit inutile d'autant plus que la NMP est parfois chauffée pour atteindre son efficacité maximum. De plus, un brouillard de NMP pourrait se former par condensation des vapeurs au dessus de la surface du liquide chauffé. Or, on sait que les liquides finement dispersés en aérosol peuvent prendre feu à une température inférieure à leur point d'éclair (55).

La NMP est souvent utilisée en mélange avec d'autres solvants. L'ajout d'un diluant peut réduire le coût de fabrication. L'ajout de solvants vrais peut aider à décaper plus rapidement ou solubiliser des salissures non solubles normalement dans la NMP. De plus, l'utilisation de bains aux ultrasons augmente l'efficacité de nettoyage de la NMP.

Le point d'éclair élevé de la NMP la range parmi les substances combustibles qui ne s'enflamment pas facilement. Elle est totalement soluble dans l'eau, simplifiant ainsi son rinçage et facilitant la mise au point de nettoyeurs destinés à enlever des salissures organiques et inorganiques. Elle est facilement biodégradable à l'encontre des solvants chlorés et fluorés qu'elle vise à remplacer.

16.2 Hygiène et toxicologie industrielles

Il existe peu de données d'hygiène et de toxicologie industrielles sur la NMP. Les données sur l'exposition des travailleurs sont rares. Ce manque de données est peut-être dû au fait qu'aucune réglementation nord-américaine ne limite les niveaux permis dans l'air des lieux de travail. Seuls quelques pays européens ont des normes à cet effet.

Les données animales et humaines sur la toxicocinétique de la NMP indiquent que cette substance est rapidement absorbée par toutes les voies d'entrée (intraveineuse, orale, cutanée et pulmonaire). La NMP passe à travers la barrière placentaire. Ravn-Jonsen et coll. ont mesuré une vitesse d'élimination sanguine de la NMP deux fois moins grande chez la rate gravide comparativement à la rate non gravide dans une étude de cinétique par voie respiratoire (88). Il y aurait donc une diminution des capacités métaboliques durant la grossesse. La NMP est biotransformée et éliminée principalement sous la forme des métabolites urinaires 5-HNMP et 2-HMSI.

Les données présentées sur la toxicité aiguë indiquent que la NMP est « légèrement toxique » par voie orale chez l'animal si l'on se fie à la classification de la toxicité orale suggérée par Lauwerys (78).

Åkesson considère que la NMP a un potentiel de toxicité systémique sur le système respiratoire, hématopoïétique et lymphatique (3). Or cette toxicité était provoquée par de fortes doses d'exposition. De plus la toxicité cardiaque, intestinale et rénale était peu spécifique.

Les études de toxicité subchronique chez l'animal indiquent un potentiel de toxicité sur le système respiratoire, hématopoïétique et lymphatique mais seulement à de très fortes doses. Ces données de toxicité subchronique suggèrent que la NMP pourrait causer des effets délétères chez l'humain (3). Une étude subchronique récente rapporte en plus un gonflement de l'épithélium du tubule rénal chez la souris exposée à la NMP par la nourriture (81).

Les données expérimentales rapportées par Åkesson sur les effets irritants de la NMP sur l'œil de lapin semblent indiquer que les expériences originales étaient conformes aux Lignes directrices de l'OCDE et qu'il serait justifiable de classer la NMP comme un irritant oculaire en vertu du SIMDUT (3; 86). C'est d'ailleurs la conclusion à laquelle le Service du répertoire toxicologique de la CSST est récemment arrivée (L. Fontaine, télécopie, le 2 décembre 1997).

La toxicité cutanée chez l'animal est faible à modérée mais l'expérience humaine en entreprise indique nettement sa capacité à provoquer des dermatites de contact irritatives (80). De plus la NMP passe facilement à travers la peau et peut ainsi entraîner d'autres substances toxiques dans l'organisme. Le contact cutané est donc à proscrire totalement.

Il existe des différences dans l'appréciation de la toxicité de la NMP par voie aérienne chez l'animal. Ainsi Lee et coll. indiquent que l'inhalation de 100 ou 500 mg/m³ (24 ou 120 ppm) de NMP pendant 4 semaines chez le rat a provoqué de la léthargie et une respiration irrégulière alors que l'inhalation de 400 mg/m³ (96 ppm) pendant 2 ans n'aurait pas causés ces effets (79). Les auteurs qui ont révisé ces études s'entendent pour expliquer ce phénomène par une différence dans les procédés utilisés pour générer les expositions à la NMP. La faible tension de vapeur de la NMP et ses propriétés hygroscopiques font que la NMP peut exister sous la forme d'un mélange aérosol/vapeur. La nature physique du mélange n'est pas toujours spécifiée dans les études rapportées. La toxicité de la NMP par inhalation pourrait être différente en fonction de l'endroit du dépôt de la NMP dans l'arbre respiratoire (3; 37).

Les données humaines sont également contradictoires. L'expérience de Åkesson et Paulsson chez des volontaires n'a pas provoqué d'irritation des voies respiratoires supérieures ni des yeux à des doses allant jusqu'à 50 mg/m³ (12 ppm) pendant 4 périodes de 8 heures (5). Par contre Beaulieu et coll. rapportent que des travailleurs exposés à des concentrations aussi faibles que 3 mg/m³ (0,7 ppm) pendant 30 minutes ont souffert d'irritation sévère des yeux et de céphalées (16). Hervé-Bazin émet des réserves sur l'étude de Beaulieu et coll. (16) quant à la caractérisation de l'exposition à la NMP en fonction des effets rapportés chez les travailleurs (60). Hervé-Bazin mentionne que les niveaux d'exposition des travailleurs à la NMP dans cette étude sont faibles alors que les concentrations en postes fixes sont élevées. Il postule que les symptômes d'irritation rapportés par les auteurs pourraient être dus à des pics de concentration. De plus, la présence d'aérosols de NMP n'a pas été vérifiée (60).

La seule étude publiée sur le potentiel cancérigène de la NMP est négative (79). Par contre, Åkesson affirme qu'il n'est pas possible de porter un jugement sur le potentiel oncogène de cette substance dans cette étude en raison de l'absence de données détaillées qui permettraient de faire une évaluation complète (3). Par ailleurs, l'étude de Van Esch et Broes n'était pas principalement destinée à tester le potentiel cancérigène de la NMP (105). Il s'agissait d'une étude de la toxicité à long terme du chlorpropham (CIPC) et du propham (IPC) chez la souris et le hamster. La NMP a été utilisée comme solvant du CIPC lors de son injection hypodermique chez la souris. Néanmoins, la NMP seule a été injectée à des souris comme groupe témoin. De plus, les auteurs avaient également un autre groupe témoin constitué de souris n'ayant pas reçu d'injection. Il est donc possible de comparer le groupe exposé à la NMP avec celui n'ayant reçu aucune injection. Néanmoins, cette étude négative ne peut constituer une étude valable du potentiel cancérigène de la NMP chez la souris. D'abord la NMP utilisée n'était pas pure. En l'absence de données sur la toxicité de la *N-méthyl-3-pyrrolidone* (constituant l'impureté dans la NMP), il est difficile de conclure sur sa contribution à la survenue des tumeurs observées. Deuxièmement, l'exposition à la NMP n'était pas chronique mais ponctuelle et espacée. Or, la NMP étant rapidement métabolisée et éliminée, il est certain que sous les conditions d'exposition choisies, la présence de NMP et de ses métabolites dans l'organisme n'a été que transitoire, ce qui ne correspond pas au protocole d'étude de cancérogenèse classique (87). À titre de comparaison, dans l'étude de cancérogenèse de Lee et coll., les auteurs ont exposé leurs rats à une concentration de 400 mg/m³

(96 ppm) de NMP, ce qui correspond à une dose d'environ 5 mg par jour. Ainsi la dose hebdomadaire (5 jours par semaine) de NMP dans leur étude est comparable aux doses hypodermiques ponctuelles de Van Esch et Broes (0,025 ml = 26 mg) (79). Or Lee et coll. ont exposé les animaux à ce régime pendant 2 ans alors que Van Esch et Broes n'ont effectué au total que 9 injections sur une période de 17 mois.

Dans les études animales de la toxicité sur le développement, les auteurs ne s'entendent pas toujours sur la définition de toxicité maternelle. C'est le cas notamment pour l'étude de Becci et coll. où les auteurs affirment qu'il y avait toxicité maternelle chez les rates exposées à la plus forte dose de NMP en raison de la baisse de prise de poids durant la gestation. Åkesson note au sujet de cette étude que le nombre accru de résorptions ainsi que la baisse générale du poids des fœtus peut expliquer la baisse du poids maternel et suggère ainsi que la toxicité maternelle serait contestable (3). Parfois les auteurs n'indiquent pas s'il y a eu toxicité maternelle, ce qui est une lacune sérieuse pour l'interprétation des données comme le note Åkesson (3) en rapport avec l'étude de Schmidt (91).

L'interprétation des résultats des études sur le développement quant à la détermination du NOAEL est également matière à litige. Ainsi dans une étude du fabricant ISP résumée dans la section 12.0 (66), Åkesson, citant le USEPA, affirme que les données sur les animaux exposés aux deux plus faibles doses ne permettraient pas de déterminer un NOAEL (3).

Les deux études de Hass et coll. chez la rate ont mis en évidence des troubles neurocomportementaux, des retards d'ossification des vertèbres cervicales et des doigts ainsi qu'une baisse du poids fœtal moyen chez les rejets. Les expositions étudiées n'auraient pas provoqué de toxicité maternelle (57; 58). Jankovic et coll. ont utilisé l'étude de 1994 de Hass et coll. pour proposer une valeur limite d'exposition acceptable pour la femme enceinte en milieu de travail. Les auteurs ont appliqué les facteurs de sécurité suivants pour déterminer une valeur limite de $0,91 \text{ mg/m}^3$ (0,2 ppm) : 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'humain, 10 pour l'humain le plus sensible et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL, l'étude de Hass et coll. n'ayant utilisé qu'une seule concentration d'exposition à la NMP (70).

Une seule étude de cas a été rapportée jusqu'ici chez l'humain concernant la possibilité du potentiel foetotoxique de la NMP (96). Les conclusions de cette étude ont été critiquées par Bower, un toxicologue représentant un regroupement de fabricants de NMP. Celui-ci insiste notamment sur le fait que la NMP ne serait foetotoxique qu'à des doses élevées chez l'animal, tout en produisant, dans la majorité des cas, de la toxicité maternelle (20). Par contre Bower ne traite pas des études danoises de Hass et coll.

La TLV proposée par l'ACGIH en 1977 n'est jamais apparue dans le « TLV Booklet ». Cette recommandation de 400 mg/m^3 ($\approx 100 \text{ ppm}$) semblait reposer essentiellement sur un résumé de données toxicologiques fourni par le fabricant ISP (anciennement GAF) (1). Cette TLV aurait par après été retirée suite au raisonnement suivant : la tension de vapeur de la NMP étant très faible, la TLV telle que proposée n'aurait jamais été atteinte en milieu de travail (72). Cependant, en utilisant l'équation des gaz parfaits, on peut calculer que la concentration de vapeur saturante de NMP dans l'air sec serait de $1\,290 \text{ mg/m}^3$ (310 ppm), ce qui est bien au delà de la TLV proposée.

La MAK allemande de 80 mg/m³ (20 ppm) n'est pas formellement expliquée dans le document critère qui la justifie. On ne mentionne pas les facteurs de sécurité qui ont été appliqués ni quelles données animales ont servi à dériver la norme. Cette norme ne s'applique qu'aux vapeurs de NMP (37). La même remarque s'applique pour la proposition récente d'une norme française (60).

17.0 Axes potentiels de recherche

Åkesson propose plusieurs pistes de recherche concernant la toxicologie de la NMP (3). Certaines sont présentées ici. Il note que les études des effets de la NMP sur les humains sont contradictoires. C'est le cas notamment lorsque l'on compare les données expérimentales aux données recueillies en milieu de travail. Il serait souhaitable de mener d'autres études en milieu de travail où les niveaux d'exposition des travailleurs à la NMP seraient mesurés concurremment à une enquête sur l'irritation des yeux, de la peau et autres symptômes d'inconfort. Une cartographie de l'exposition humaine serait également appropriée afin de mieux apprécier les circonstances et les modes d'exposition à la NMP dans différentes situations professionnelles.

Le fort potentiel de pénétration cutané de la NMP milite en faveur d'études pour déterminer la vitesse du passage transcutané et les facteurs qui pourraient l'affecter. Ces études sont d'autant plus nécessaires que la NMP risque de faire pénétrer dans l'organisme d'autres substances toxiques présentes dans le milieu de travail. On pourrait également penser à une étude expérimentale chez des volontaires en chambre d'inhalation sous atmosphère contrôlée de NMP afin d'étudier la contribution relative à l'exposition de l'absorption pulmonaire versus cutanée où des témoins respirent de l'air pure dans la même chambre d'inhalation. Cette étude pourrait être couplée à une recherche sur la surveillance biologique de l'exposition par la mesure des métabolites urinaires comme indicateurs d'exposition et pour étudier la contribution cutanée à l'exposition.

Les suggestions des fabricants sont parfois contradictoires concernant le matériel le plus apte à protéger les travailleurs. Une étude systématique des divers matériaux de protection pourrait être initiée pour résoudre cette contradiction.

Le potentiel foetotoxique de la NMP doit être étudié plus à fond afin de quantifier le risque d'effets délétères sur le développement et la reproduction.

Des études sur le potentiel cancérigène de la NMP sont nécessaires car une seule étude à cet effet a été menée jusqu'à aujourd'hui.

Des études sur les effets de la NMP sur le système immunitaire et son potentiel allergène seraient souhaitables.

Pour répondre au manque d'information toxicologique rapporté par le USEPA, un regroupement de fabricants de NMP a mis sur pieds un programme de recherche sur cette substance. Malek affirme à cet effet que plusieurs études de toxicité subchronique et chronique ont été initiées récemment (81).

18.0 Conclusion

La NMP est un substitut acceptable pour des solvants toxiques comme le dichlorométhane mais elle n'est pas sans danger. On a rapporté en milieu de travail qu'elle irrite la peau, les yeux et les voies respiratoires. Il est donc justifiable de recommander que les lieux de travail soient bien ventilés pour sa mise en œuvre.

La NMP est un solvant très efficace qui passe facilement à travers la peau et peut entraîner d'autres substances dans l'organisme. Les gants et tabliers doivent être fabriqués en caoutchouc butyle. Le port des lunettes protectrices est essentiel.

Le potentiel foetotoxique de la NMP chez l'animal milite en faveur d'une attention particulière à protéger la travailleuse enceinte.

Souvent la substitution de produits dangereux implique divers compromis. C'est le cas pour la substitution par la NMP. Les projets de substitution doivent être bien planifiés pour être menés à terme avec succès (24). Gérin et coll. ont présenté à cet effet une liste de facteurs à prendre en compte lors d'une analyse de substitution, démarche systématique nécessaire à l'atteinte des objectifs de nature technique et sanitaire (48).

19.0 Remerciement

Les auteurs remercient le D^r Jules Brodeur, professeur émérite au Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu de l'Université de Montréal pour sa relecture critique de la partie toxicologique de cette monographie.

20.0 Bibliographie

- [1] ACGIH (1977) *N-Methyl-2-Pyrrolidone*. In: **Documentation of the Threshold Limit Values**, pp. 418-419. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati
 - [2] AIHA (1998) *Workplace Environmental Exposure Level Guide : N-Methyl-2-Pyrrolidone*. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA
 - [3] Åkesson, B. (1994) Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 115. N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP). **Arbete och Hälsa** (40):1-24
 - [4] Åkesson, B.; Jönsson, B.A.G. (1997) Major Metabolic Pathway for N-Methyl-2-Pyrrolidone in Humans. **Drug Metabolism and Disposition** 25(2):267-269
 - [5] Åkesson, B.; Paulsson, K. (1997) Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. **Occupational and Environmental Medicine** 54(4):236-240
 - [6] Anderson, L.R.; Liu, K.C. (1996) *Pyrrole and Pyrrole Derivatives*. In: **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. Fourth Edition. Volume 20**, pp. 697-720. J.I. Kroschwitz; M. Howe-Grant, Ed. John Wiley & Sons, New York, NY
 - [7] Ansell, J.M.; Fowler, J.A. (1988) The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones. **Food and Chemical Toxicology** 26:475-479
 - [8] Anundi, H.; Lind, M.L.; Friis, L.; Itkes, N.; Langworth, S.; Edling, C. (1993) High exposures to organic solvents among graffiti removers. **International Archives of Occupational and Environmental Health** 65(4):247-251
-

- [9] ARCO (1993) **NMP/GBL The Replacement Solvents**. ARCO Chemical Company (Literature No. OP1531193-5M), Newtown Square, PA
- [10] ARCO (1996) **Material Safety Data Sheet : N-Methyl Pyrrolidone**. ARCO Chemical Company (MSDS No. G000678-1-OSHA-AE Ver. No. 3), Newtown Square, PA
- [11] BASF (1990) **N-Methylpyrrolidone (NMP)**. BASF Aktiengesellschaft, Marketing Intermediates, Ludwigshafen am Rhein
- [12] BASF (1990) **N-Methylpyrrolidone Handling and Storage**. BASF Corporation, Chemical Intermediates, Parsippany, NJ
- [13] BASF (1991) **N-Methylpyrrolidone (NMP) Biodegradability**. BASF Aktiengesellschaft, Marketing Intermediates, Ludwigshafen am Rhein
- [14] BASF (1995) **N-Methyl-2-pyrrolidone Technical Data Sheet**. BASF Corporation, Chemicals Division, Mount Olive, N.J.
- [15] BASF (1996) **Material Safety Data Sheet : NMP (Product ID: NCI 584384)**. BASF Corporation, Mount Olive, NJ
- [16] Beaulieu, H.J.; Schmerber, K.R. (1991) M-PyrolTM (NMP) Use in the Microelectronics Industry. **Applied Occupational and Environmental Health** 6(10):874-880
- [17] Becci, P.J.; Gephart, L.A.; Koschier, F.J.; Johnson, W.D.; Burnette, L.W. (1983) Subchronic Feeding Study in Beagle Dogs of N-Methylpyrrolidone. **Journal of Applied Toxicology** 3(2):83-86
- [18] Becci, P.J.; Knickerbocker, M.J.; Reagan, E.L.; Parent, R.A.; Burnette, L.W. (1982) Teratogenicity Study of N-Methylpyrrolidone after Dermal Application to Sprague-Dawley Rats. **Fundamental and Applied Toxicology** 2(3-4):73-76
- [19] Bégin, D. (1995) Utilisation des solvants et exposition professionnelle au Québec. **Travail et Santé** 11(2):13-15
- [19a] Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (1990) **Toxicological Evaluations 1 : Potential Health Hazards of Existing Chemicals**. pp. 133-153. BG Chemie. Springer-Verlag, Berlin
- [20] Bower, D.B. (1997) Stillbirth After Occupational Exposure to N-Methyl-2-Pyrrolidone. Letter to the Editor. **Journal of Occupational and Environmental Medicine** 39(5):393-394
- [21] Bretherick, L. (1990) **Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards**. Butterworths, London, UK
- [22] Butler, J.M. (1993) *Advantage of Semi-Aqueous, Water Miscible Cleaning of Printed Wire Assemblies*. In: **The 1993 International CFC and Halon Alternatives Conference - Stratospheric Ozone Protection for the 90's**, Washington, DC, pp. 706-715. The Alliance for Responsible CFC Policy, Frederick, MD, 20-22 October 1993
- [23] Callaghan, J.M.; Cooper, D.M. (1991) **Fiche technique sur la sécurité des substances - Guide pratique pour l'élaboration des consignes de premiers soins**. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (P91-4F), Hamilton
- [24] Callahan, M.S.; Green, B. (1995) **Hazardous Solvent Source Reduction**. McGraw-Hill, New York
- [25] CANUTEC (1992) **Marchandises dangereuses : guide de premières mesures d'urgence 1992**. Transport Canada, Ottawa
- [26] Michigan Department of Natural Resources / Ministère de l'environnement de l'Ontario (1993) **Chemical Evaluation Search and Retrieval System (CD-ROM No. A2 (93-1))**. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton
- [27] CCOHS (1997) **CCINFO CD-ROM No. 97-2 CHEMINFO : 1-Methyl-2-pyrrolidinone**. Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Hamilton
-

- [28] Centre antipoison de l'Hôpital Sainte-Justine (1985) **Le traitement d'urgence des intoxications**. Santé et Bien-être social Canada, 3^e édition (N^o de cat. H49-14/1985F), Ottawa
- [29] Chow, S.T.; Ng, T.L. (1983) The biodegradation of *n*-methyl-2-pyrrolidone in water by sewage bacteria. **Water Research** 17(1):267-269
- [30] Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (1995) **List of MAK and BAT Values 1995**. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim
- [31] Conover, S.A.M.; présidente (1995) **Rapport de la Commission consultative sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE)**. Environnement Canada, Hull
- [32] Cook, W.A. (1987) **Occupational Exposure Limits - Worldwide**. American Industrial Hygiene Association, Akron, OH
- [33] CSST/CPST (1985) **Guide intérimaire de surveillance médico-environnementale des travailleurs exposés à des solvants industriels**. Commission de la santé et de la sécurité du travail et Comité provincial en santé au travail de l'Association des directeurs de département de santé communautaire, Montréal
- [34] CUM (1987) **Règlement relatif à l'assainissement de l'air et remplaçant les règlements 44 et 44-1 de la Communauté (Règlement 90)**. Communauté urbaine de Montréal, Montréal
- [35] CUM (1988) **Règlement relatif aux rejets des eaux usées dans les réseaux d'égout et des cours d'eau (Règlement 87)**. Communauté urbaine de Montréal, Montréal
- [36] Derelanko, M.J. (1995) *Risk Assessment*. In: **CRC Handbook of Toxicology**, pp. 591-676. M.J. Derelanko; M.A. Hollinger, Ed. CRC Press, Boca Raton, FL
- [37] Deutsche Forschungsgemeinschaft (1994) **N-Methyl-2-pyrrolidon (Dampf)**. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Bonn, Federal Republic of Germany
- [38] Dufour, J.C. (1994) Chronique santé et sécurité : Dégradation des produits chimiques. Formation de peroxydes. **Chimiste** 9(2):18-19
- [39] Eastern Research Group Inc. (1993) **RM2 Scoping - Consumer Paint Stripping Products Containing N-Methylpyrrolidone - Draft Final Report (22 January 1993)**. United States Environmental Protection Agency; Office of Pollution Prevention & Toxics; Economics, Exposure and Technology Division, Washington, DC
- [40] ECDIN (1997) **Environmental Chemicals Data and Information Network**. Commission of European Communities, Joint Research Centre, Environmental Research Programme, Ispra Establishment (<http://ulisse.etoit.eudra.org/Ecdin/Ecdin.html>), Ispra, Italia
- [41] Elion, J.M.; Flanagan, J.B.; Turner, J.H.; Hanley, J.T.; Hill, E.A. (1996) **Pollution Prevention Demonstration and Evaluation of Paint Application Equipment and Alternatives to Methylene Chloride and Methyl Ethyl Ketone**. Performed by Research Triangle Institute (Research Triangle Park, NC) for United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA-600/R-96-117; NTIS : PB97-104632), Washington, DC
- [42] Engelhardt, G.; Fleig, H. (1993) 1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. **Mutation Research** 298(3):149-155
- [43] Environnement Canada (1992) **Liste intérieure des substances**. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (Disque optique compact A2 (92-4)), Hamilton
- [44] Farhi, R.; Morel, C.; Chéron, J. (1986) **Matières plastiques et adjuvants: Hygiène et sécurité**. Institut national de recherche et de sécurité, Paris
- [45] Flick, E.W. (1991) **Industrial Solvents Handbook**. Noyes Data Corporation, Park Ridge, NJ
-

- [46] Frazier, L.M.; Hage, M.L. (1998) **Reproductive Hazards of the Workplace**. Van Nostrand Reinhold, New York, NY
- [47] Gastauer, C.D. (1995) *Substitute for Removal of Excess Sealants and Adhesives*. In: **4th Annual Air Force Worldwide Pollution Prevention Conference and Exhibition**, San Antonio, Texas, pp. 114-116. Headquarters Air Force Center for Environmental Excellence, Brooks Air Force Base, Texas, 14-17 August 1995
- [48] Gérin, M.; Bégin, D.; Goupil, J.; Garneau, R.; Sacks, S. (1995) **Substitution des solvants en milieu de travail : élaboration d'un outil pour l'intervention**. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (rapport no. R-098), Montréal
- [49] Giroux, D.; Malo, S. (1997) **SIMDUT - Classification de certaines substances chimiques**. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Service du répertoire toxicologique (Document No. : RT-12), Montréal
- [50] Gouvernement du Canada (1988) Règlement sur les produits contrôlés (DORS/88-66). **Gazette du Canada Partie II 122(2):551-589**
- [51] Gouvernement du Québec (1983) **Règlement sur les établissements industriels et commerciaux (R.R.Q., c. S-2.1, r. 9)**. Éditeur officiel, Québec
- [52] Gouvernement du Québec (1993) **Règlement sur la qualité de l'atmosphère (c. Q-2, r.20)**. Éditeur officiel, Québec
- [53] Gouvernement du Québec (1995) **Projet de règlement modifiant le règlement sur la qualité de l'atmosphère (R.20). Version technique finale**. Direction de la coordination réglementaire, Direction générale des politiques; Ministère de l'Environnement et de la Faune, Sainte-Foy
- [54] Gouvernement du Québec (1997) Règlement sur les matières dangereuses et modifiant diverses dispositions réglementaires. **Gazette officielle du Québec 129(45):6681-6714**
- [55] Harihara Iyer, C.R. (1973) *Substances inflammables*. In: **Encyclopédie de médecine, d'hygiène et de sécurité du travail - Volume 1**, pp. 857-860. Bureau international du travail, Genève
- [56] Harreus, A.L. (1993) *2-Pyrrolidone*. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Volume A22**, pp. 457-463. B.H. Elvers, S.; Russey, W.; Schulz, G., Ed. VCH, Weinheim
- [57] Hass, U.; Jakobsen, B.M.; Lund, S.P. (1995) Developmental Toxicity of Inhaled N-Methylpyrrolidone in the Rat. **Pharmacology and Toxicology 76(6):406-409**
- [58] Hass, U.; Lund, S.P.; Elsner, J. (1994) Effects of Prenatal Exposure to N-methylpyrrolidone on Postnatal Development and Behavior in Rats. **Neurotoxicology and Teratology 16(3):241-249**
- [59] Health and Safety Executive (1997) *Occupational exposure limits 1997*. In: **Handbook of occupational hygiene (Instalment 55)**, pp. 13.1-56q. B. Harvey, Ed. Croner Publications Limited, Kingston upon Thames, Surrey, UK
- [60] Hervé-Bazin, B. (1997) Proposition d'une valeur limite d'exposition professionnelle à la N-méthylpyrrolidinone (NMP). **Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail (168 (3^e trimestre)):507-514**
- [61] Hoechst (1995) **Material Safety Data Sheet : AZ 300T Photoresist Stripper**. Hoechst Celanese Corporation, AZ Photoresist Products (MSDS No. 500070E7, 15 May 1995), Somerville, NJ
- [62] Hort, E.V. (1982) *Pyrrole and Pyrrole Derivatives*. In: **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. Third Edition. Volume 19**, pp. 499-520. M. Grayson, Ed. John Wiley & Sons, New York
-

- [62a] IARC (1998) Re-evaluation of Some Industrial Chemicals. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. Volume 71. International Agency for Research on Cancer, Lyon
- [63] ILO (1991) **Occupational Exposure Limits for Airborne Toxic Substances**. Occupational Safety and Health Series No. 37. International Labour Organization, Geneva
- [64] INRS (1986) Fiche toxicologique N^o 213 : N-méthyl-2-pyrrolidone. **Cahiers de notes documentaires** N^o 122:91-94
- [65] INRS (1996) Valeurs limites d'exposition professionnelles aux substances dangereuses de l'ACGIH aux États-Unis et de la Commission MAK en Allemagne. **Cahiers de notes documentaires** N^o 163 (2^e trimestre):197-227
- [66] ISP (1992) **Toxicity Overview : N-methyl-2-pyrrolidone**. International Specialty Products, Wayne, NJ
- [67] ISP (1994) **M-Pyrol[®] (N-Methyl-2-pyrrolidone) Replaces Toxic Solvents - Reduces VOC Emissions**. International Specialty Products, Wayne, NJ
- [68] ISP (1995) **Material Safety Data Sheet : M-Pyrol**. ISP (Canada) Inc. (MSDS No. 1 1 72755 5), Mississauga
- [69] Jakobsen, B.M.; Hass, U. (1990) Prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone inhalation in rats: A teratogenicity study. **Teratology** **42**(42):18a-19a
- [70] Jankovic, J.; Drake, F. (1996) A Screening Method for Occupational Reproductive Health Risk. **American Industrial Hygiene Association Journal** **57**(7):641-649
- [71] Johnson, S. (1991) *Woodfinisher's Pride: An Alternative to Current Chemical Paint Strippers*. In: **Reducing Risk in Paint Stripping**, Washington, DC, pp. 185-190. Economics and Technology Division; Office of Toxic Substances; United States Environmental Protection Agency, 1991
- [72] Jones, M.B. (1989) Applied IH Questions & Answers. **Applied Industrial Hygiene** **4**(1):R-10
- [73] Jönsson, B.A.G.; Åkesson, B. (1997) Analysis of 5-Hydroxy-N-Methyl-2-Pyrrolidone and 2-Hydroxy-N-Methylsuccinimide in Plasma. **Chromatographia** **46**(3/4):141-144
- [74] Jönsson, B.A.G.; Åkesson, B. (1997) Determination of 5-hydroxy-N-methylpyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human urine. **Journal of Chromatography - Biomedical Applications** **694**(2):351-357
- [75] Kiefer, M. (1994) **NIOSH Health Hazard Evaluation Report HETA 93-0844-2411, Rosebud Company, Atlanta, Georgia**. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio
- [76] Koniecki, D.; Newhook, R.; Long, G.; Conilh de Beyssac, B.; Socha, A. (1997) Screening Candidate Substances for the Second Priority Substances List Under the Canadian Environmental Protection Act. **Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews Part C of Journal of Environmental Science and Health** **C15**(1):41-59
- [77] Krier, B. (1992) Getting under the surface of today's finish removers. **Wood Magazine** (53):54-59
- [78] Lauwerys, R.R. (1990) **Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles**. Masson, Paris
- [79] Lee, K.P.; Chromey, N.C.; Culik, R.; Barnes, J.R.; Schneider, P.W. (1987) Toxicity of N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): Teratogenic, Subchronic, and Two-Year Inhalation Studies. **Fundamental and Applied Toxicology** **9**(2):222-235
- [80] Leira, H.L.; Tiltnes, A.; Svendsen, K.; Vetlesen, L. (1992) Irritant cutaneous reactions to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). **Contact Dermatitis** **27**(3):148-150
-

- [81] Malek, D.E.; Malley, L.A.; Slone, T.W.; Elliott, G.S.; Kennedy, G.L.; Mellert, W.; Deckardt, K.; Gembardt, C.; Hildebrand, B.; Murphy, S.R.; Bower, D.B.; Wright, G.A. (1997) Repeated Dose Toxicity Study (28 Days) in Rats and Mice with N-Methylpyrrolidone (NMP). **Drug and Chemical Toxicology** 20(1&2):63-77
- [82] Midgley, I.; Hood, A.J.; Chasseaud, L.F.; Brindley, C.J.; Baughman, S.; Allan, G. (1992) Percutaneous Absorption of Co-administered N-methyl-2-[¹⁴C]pyrrolidinone and 2-[¹⁴C]Pyrrolidinone in the Rat. **Food and Chemical Toxicology** 30(1):57-64
- [83] NCMS (1997) **SOLV-DB**. National Center for Manufacturing Sciences (<http://solvdb.ncms.org/index.html>), Ann Arbor
- [84] NFPA (1996) **Flammable and Combustible Liquids Code - NFPA 30**. National Fire Protection Association, Quincy, MA
- [85] NIOSH (1997) **Registry of Toxic Effects of Chemical Substances**. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (Disque optique compact numéro C2 (97-3)), Hamilton
- [86] OCDE (1993) *Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux (No. 405 adopté le 24 février 1987)*. In: **Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques**. Organisation de coopération et de développement économique, Paris
- [87] Pitot III, H.C.; Dragan, Y.P. (1996) *Chemical Carcinogenesis*. In: **Casarett and Doull's Toxicology : The Basic Science of Poisons**, pp. 201-267. C.D. Klaassen, Ed. McGraw-Hill, New York, NY
- [88] Ravn-Jonsen, A.; Edelfors, S.; Hass, U.; Lund, S.P. (1992) The kinetic of N-methyl-2-pyrrolidinone in pregnant rats and their foetuses compared with non-pregnant rats (Poster presentation at the Sixth International Congress of Toxicology, Rome, 28 June - 3 July 1992). **Toxicology Letters** (Supplement):136
- [89] Research Triangle Institute (1994) **Solvent Alternatives Guide (SAGE)**. United States National Technical Information Service (PB94-501764), Springfield, VA
- [90] Richer, J.C. (1993) **Compendium de terminologie chimique et lexique anglais/français**. Secrétariat d'État du Canada et Union internationale de chimie pure et appliquée, Ottawa
- [91] Schmidt, R. (1975) **Experimental investigation about the embryotoxic and teratogenic effect of N-Methyl-Pyrrolidone (NMP)**. BASF Corporation, Chemicals Division (Traduction américaine d'une étude commanditée par la maison-mère allemande; NTIS No. OTS0513411-6), Wyandotte, Michigan
- [92] Schwope, A.D.; Costas, P.P.; Jackson, J.O.; Stull, J.O.; Weitzman, D.J. (1987) **Guidelines for the Selection of Chemical Protective Clothing**. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati
- [93] Seta, J.A.; Sundin, D.S.; Pedersen, D.H. (1988) **National Occupational Exposure Survey Field Guidelines**. National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 88-106), Cincinnati
- [94] Sieber, K.; Seta, J.; Young, R. (1992) *A Job Exposure Matrix for Identification of Potential Exposures in Occupational Settings*. In: **9th International Symposium: Epidemiology in Occupational Health (23-24 September 1992)**, Cincinnati, Ohio, pp. 259. National Institute for Occupational Safety and Health and University of Cincinnati, Book of Abstracts, p 259
- [95] SNBOHS (1994) **Occupational exposure limit values : ordinance of the Swedish National Board of Occupational Safety and Health containing provisions on occupational exposure limit values, together with general recommendations on the implementation of the provisions**. Swedish National Board of Occupational Safety and Health, Solna
-

- [96] Solomon, G.M.; Morse, E.P.; Garbo, M.J.; Milton, D.K. (1996) Stillbirth after Occupational Exposure to N-Methyl-2-Pyrrolidone. **Journal of Occupational and Environmental Medicine** **38**(7):705-713
- [97] Staples, R.E. (1990) **1-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP): Reproductive and Developmental Toxicity in the Rat**. E.I. du Pont de Nemours and Company, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine Report No. 294-90 (NTIS No. OTS0555618), Newark, Delaware
- [98] Sullivan, C.J. (1991) *NMP Formulations for Stripping in the OEM Market Sector*. In: **Reducing Risk in Paint Stripping**, Washington, DC, pp. 39-43. Economics and Technology Division; Office of Toxic Substances; United States Environmental Protection Agency, 1991
- [99] Thom, J.; Higgins, T. (1995) *Solvents Used for Cleaning, Refrigeration, Firefighting, and Other Uses*. In: **Pollution Prevention Handbook**, pp. 199-243. T.E. Higgins, Ed. Lewis Publishers, Boca Raton, FL
- [100] Thompson, L.M. (1991) *Degreasing Alternatives for Environmental Compliance*. In: **Waste Reduction Assessment and Technology Transfer (WRATT II) - Solvents: The Good, the Bad and the Banned (Videoconference Tape No. 4)**, pp. The University of Tennessee, Center for Industrial Services, Nashville, TN
- [101] Thompson, L.M.; Simandi, R.R.; Richard, H.L. (1990) *Chlorinated Solvent Substitution Program at the Oak Ridge Y-12 Plant*. In: **The First International Workshop on Solvent Substitution**, Phoenix, AZ, pp. 134-141. Noyes Data Corporation, Park Ridge, NJ, 1993
- [102] Ursin, C.; Hansen, C.M.; Van Dyk, J.W.; Jensen, P.O.; Christensen, I.J.; Ebbehøj, J. (1995) Permeability of Commercial Solvents Through Living Human Skin. **American Industrial Hygiene Association Journal** **56**(7):651-660
- [103] US National Library of Medicine (1997) **Hazardous Substances Data Bank (HSDB)**. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail (Disque optique compact D2, 97-2), Hamilton
- [104] USEPA (1993) **Lifecycle Analysis and Pollution Prevention Assessment for N-Methylpyrrolidone (NMP) in Paint Stripping**. United States Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics (Public RM2 Administrative Record Document AR075-32, 8 September 1993), Washington, DC
- [105] Van Esch, G.J.; Kroes, R. (1972) Long-term Toxicity Studies of Chlorprophan and Prophan in Mice and Hamsters. **Food and Cosmetics Toxicology** **10**:373-381
- [106] Verschueren, K. (1996) **Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals**. Van Nostrand Reinhold, New York, NY
- [107] Waldrop, M.W.; Walsh, W.C. (1993) *Modification of a Vapor Degreasing Machine for Immersion Cleaning using N-methylpyrrolidone*. In: **The 1993 International CFC and Halon Alternatives Conference - Stratospheric Ozone Protection for the 90's**, Washington, DC, pp. 586-594. Alliance for Responsible CFC Policy, Frederick, MD, 20-22 October 1993
- [108] Walsh, W.C. (199?) **N-Methyl Pyrrolidone (NMP Technical Tips) : Cleaning of a Chlorinated Paraffin/Metal Stearate Based Drawing Compound Off of 1000 Foot Long Coils of 0.25 inch, 316 Stainless Steel Tubing**. BASF Corporation Chemicals Division, Parsippany, NJ
- [109] Walsh, W.C. (199?) **N-Methyl Pyrrolidone (NMP Technical Tips) : Maintenance Cleaning of Aircraft Ball Bearing Assemblies**. BASF Corporation Chemicals Division, Parsippany, NJ
- [110] Walsh, W.C. (199?) **N-Methyl Pyrrolidone (NMP Technical Tips) : Removal of Paints and Coatings from NMP Soluble Plastics**. BASF Corporation Chemicals Division, Parsippany, NJ
-

- [111] Walsh, W.C. (199?) **Removal of N-Methyl Pyrrolidone From Metal Parts Using A Centrifugal Dryer**. BASF Corporation, Chemical Division, Parsippany, NJ
- [112] Walsh, W.C. (199?) **Replacement of MEK with N-Methyl Pyrrolidone (NMP) in Coatings Plant Resin Clean Up Operations**. BASF Corporation Chemicals Division, Mount Olive, NJ
- [113] Walsh, W.C. (1991) *Surface Tension Modification of NMP-based Paint Strippers*. In: **Reducing Risk in Paint Stripping**, Washington, DC, pp. 177-184. Economics and Technology Division; Office of Toxic Substances; United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1991
- [114] Walsh, W.C. (1992) *Degreasing and Solvent Regeneration in Metal Parts Cleaning using N-Methylpyrrolidone*. In: **The 1992 International CFC and Halon Alternatives Conference - Stratospheric Ozone Protection for the 90's**, Washington, DC, pp. 461-469. The Alliance for Responsible CFC Policy, Frederick, MD, 29 September - 1 October 1992
- [115] Walsh, W.C.; Waldrop, M.; Atkins, R. (199?) **A Process to Vacuum Vapor Degrease Metal Parts with N-Methyl Pyrrolidone**. BASF Corporation Chemicals Division, Mount Olive, NJ
- [116] Weast, R.C.; Astle, M.J. (1982) **CRC Handbook of Chemistry and Physics. 63rd Edition**. CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.
- [117] Wells, D.A.; Gigenis, G.A. (1988) Disposition and Metabolism of Double-Labeled [³H and ¹⁴C] N-methyl-2-pyrrolidone in the Rat. **Drug Metabolism and Disposition** 16(2):243-249
- [118] Wells, D.A.; Hawi, A.A.; Digenis, G.A. (1992) Isolation and Identification of the Major Urinary Metabolite of N-Methylpyrrolidone in the Rat. **Drug Metabolism and Disposition** 20(1):124-126
- [119] Wells, D.A.; Thomas, H.F.; Digenis, G.A. (1988) Mutagenicity and Cytotoxicity of N-Methyl-2-pyrrolidinone and 4-(Methylamino)butanoic Acid in the Salmonella/Microsome Assay. **Journal of Applied Toxicology** 8(2):135-139
- [120] Williams, M.E.; Baldwin, D.G.; Manz, P.C. (1995) **Semiconductor Industrial Hygiene Handbook - Monitoring, Ventilation, Equipment and Ergonomics**. Noyes Publications, Park Ridge, NJ
- [121] Zellers, E.T.; Sulewski, R. (1993) Modeling the Temperature Dependence of N-Methylpyrrolidone Permeation Through Butyl- and Natural-Rubber Gloves. **American Industrial Hygiene Association Journal** 54(9):465-479
-

Annexe A

Propriétés physico-chimiques de la N-méthyl-2-pyrrolidone

Propriété	Valeur	Référence
Synonyme	1-Méthyl-2-pyrrolidone, 1-Méthyl-2-pyrrolidinone, N-Méthylpyrrolidone, NMP, M-Pyrol [®]	(85)
Numéro CAS	872-50-4	(85)
Numéro RTECS	UY5790000	(85)
Numéro EINECS	212-828-1	(40)
Formule moléculaire	C ₅ H ₉ NO	(56)
Masse moléculaire	99,13	(56)
État physique	Liquide	(56)
Apparence	Transparent	Répertoire toxicologique
Couleur	Incolore	(56)
Odeur	légère odeur d'amine	(56)
Densité	1,0260 g/ml @ 25 °C	(116)
Poids spécifique	1,027 (25 °C / 4 °C)	(45)
Point de fusion	- 23 °C	(116)
Point d'ébullition	202 °C	(116)
Tension de vapeur	0,039 kPa (0,29 mm Hg) @ 20 °C 0,045 kPa (0,33 mm Hg) @ 25 °C 5 mm Hg @ 60 °C 100 mm Hg @ 121 °C	(3) (104)
Densité de vapeur	3,4 (air = 1)	(64)
Taux d'évaporation	360 (éther = 1)	(11)
Point d'éclair (pur)	91 °C (coupelle fermée)	(56)
Point d'éclair (2 % H ₂ O)	93 °C (coupelle fermée)	(11)
Point d'éclair (5 % H ₂ O)	97 °C (coupelle fermée)	(11)
Point d'éclair (10 % H ₂ O)	104 °C (coupelle fermée)	(11)
Point d'éclair (20 % H ₂ O)	118 °C (coupelle fermée)	(11)
Limite inférieure d'inflammabilité	1,3 % Vol.	(56)
Limite supérieure d'inflammabilité	9,5 % Vol.	(56)
Température d'auto-ignition	245 °C	(56)
Coefficient de partage octanol/eau (K _{ow})	0,42	(3)
pH (10 % NMP pure en poids dans l'eau)	7,7 - 8	(15)
Solubilité dans l'eau	Soluble en toute proportion	(27)

Propriété	Valeur	Référence
Solubilité dans les autres liquides	Soluble dans les alcools, les cétones, les éthers, l'acétate d'éthyle et les hydrocarbures aromatiques; modérément soluble dans les hydrocarbures aliphatiques	(64)
Paramètres de solubilité De Hansen	$\delta_d : 8,8 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2}$ ou $18,0 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$ $\delta_p : 6,0 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2}$ ou $12,3 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$ $\delta_h : 3,5 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2}$ ou $7,2 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$ $\delta_o : 11,2 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2}$ ou $22,9 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$	(12; 67)
Stabilité	Stable jusqu'à 315 °C sous atmosphère inerte; hygroscopique	(64)
Incompatibilité	Agents oxydants, acides forts	(15)
Réactivité	Les acides et les bases fortes hydrolysent la NMP en acide 4-méthylaminobutyrique	(64)
Polymérisation	Non	(15)
Constante diélectrique	32 @ 23 °C	(56)
Indice Kauri-butanol	> 300	(12)
Coefficient de Henry	$1,56 \times 10^{-8} \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mole}$	(83)
Température critique	451 °C	(56)
Pression critique	4,78 Mpa	(56)
Chaleur latente de vaporisation	550 kJ/kg @ 20 °C	(56)
Chaleur de combustion	30 500 kJ/kg	(12)
Chaleur spécifique	1,78 kJ/kg·K @ 25 °C	(56)
Conductibilité thermique	0,163 W/m·K @ 25 °C	(12)
Tension superficielle	0,041 N/m @ 25 °C	(56)
Viscosité	1,796 mPa·s @ 20 °C 1,666 cP @ 20 °C	(56) (83)
Indice de réfraction	1,47	(12)
Facteur de conversion @ 20 °C	1 ppm = 4,12 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,24 ppm	(3)

Annexe B

Adresses des fabricants* et revendeurs de N-méthyl-2-pyrrolidone

ARCO Chemical Canada Inc.
100 Consilium Place, suite 306
Scarborough, Ontario M1H 3E3

Téléphone : 416-296-9864
Télécopie : 416-296-9834

BASF Corporation
3000 Continental Drive North
Mount Olive, New Jersey 07828-1234

Téléphone : 201-426-4735
Télécopie : 201-426-4732

ISP (Canada) Inc.
1075 The Queensway East
Mississauga, Ontario L4Y 4C1

Téléphone : 905-277-0381; 1-800-465-5094
Télécopie : 905-272-0552

Pour identifier les distributeurs ou revendeurs locaux de NMP, consulter la rubrique « 5974.035 Produits et préparations chimiques industriels » dans :

Répertoire des produits disponibles au Québec
Centre de recherche industrielle du Québec
333, rue Franquet
Sainte-Foy (Québec)
G1V 4C7

Téléphone : 1-800-463-3390

* Liste exhaustive de fabricants pour l'Amérique du Nord seulement

Annexe C

Évaluation de la Commission allemande MAK^{1,2} (37)

L'utilisation de la NMP comme substitut pour les hydrocarbures chlorés et les données additionnelles sur cette substance depuis 1988 requièrent une nouvelle évaluation de la valeur MAK. Par dessus tout il y a des résultats additionnels sur les effets d'une exposition par inhalation. Une attention particulière doit être apportée au fait que la NMP forme un aérosol lorsqu'elle est en phase gazeuse en fonction de sa concentration, du degré d'humidité et de la température et peut ainsi se condenser sur la peau. La NMP pénètre facilement à travers la peau.

Dans une étude expérimentale où des rats ont été exposés à la NMP uniquement par le nez et la tête, une concentration minimale de 7 000 mg/m³ était létale pour les animaux en moins de deux jours. Une concentration de 4 000 mg/m³ a provoqué une réduction du poids des testicules et des altérations histologiques à l'épithélium des testicules en moins de 14 jours. Les mêmes résultats ont été obtenus avec une concentration de 3 000 mg/m³ en moins de 13 semaines. Aucun effet n'a été observé à une concentration de 500 mg/m³. Toutefois, une concentration de 478 mg/m³ (116 ml/m³) dans une étude multigénérationnelle a provoqué un retard de la prise de poids chez les jeunes animaux ainsi qu'une diminution de la sensibilité au bruit. Aucun effet n'a été observé à une concentration de 206 mg/m³ (50 ppm).

Pour ces raisons une valeur MAK de 80 mg/m³ (20 ml/m³) de vapeur de NMP a été établie.

La valeur MAK pour la NMP en 1989 était de 400 mg/m³ (100 ml/m³) et la substance appartenait au groupe D de risque pour la grossesse³. La raison pour cette classification était que des études expérimentales adéquates faisaient défaut pour un classement C⁴. Ces études sont maintenant disponibles chez la rate et la lapine. Aucun effet délétère chez le fœtus n'a pu être observé lorsque des rates ont été exposées par le corps entier à une concentration de 360 mg/m³ de NMP et à une concentration de 500 mg/m³ (90 % d'aérosol) chez la lapine par une exposition uniquement par le nez et la tête. Ces effets ont été observés à une concentration de 1 000 mg/m³ de NMP chez la lapine et à 680 mg/m³ chez la rate. Les rejets des rates dont le corps entier avait été exposé à 622 mg/m³ de NMP ont manifesté un retard de développement. L'effet d'une absorption cutanée ne peut être exclu lors d'études exposant le corps entier. Toutes les données disponibles en provenance d'études menées sur la toxicité de la reproduction de la NMP par voie orale, cutanée et spécialement par voie respiratoire chez la lapine et la rate aboutissent à un classement dans le groupe C de risque pour la grossesse et une valeur MAK de 80 mg/m³, conditionnelle à l'absence d'absorption cutanée.

Le danger d'une absorption cutanée exige la notation « H » pour la NMP⁵.

Les effets toxiques de la NMP suite à son absorption sont déterminants pour l'établissement de la valeur MAK et en raison d'une demi-vie d'élimination > 2 heures, la catégorie « II, 2 » de limitation de pics⁶ est indiquée.

Notes

¹ avec la permission de la Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Oberschleissheim, Allemagne

² « La valeur MAK est définie comme la concentration maximale d'une substance chimique (gaz, vapeur ou poussière) dans l'air du lieu de travail qui ne provoque pas d'effets défavorables sur la santé du travailleur ou de nuisance inacceptable lorsque la personne est exposée de manière répétée pendant de longues périodes (semaines de 40 h ou de 42 h, la moyenne étant effectuée sur quatre semaines dans les entreprises à quatre équipes tournantes). Ces valeurs MAK sont établies sur la base des effets toxiques des substances. Lorsque c'est possible, l'aspect pratique industriel et les modèles d'exposition résultants sont également pris en considération. Les critères scientifiques pour la prévention des effets défavorables sur la santé sont décisifs mais pas la faisabilité technique ou économique » (65).

³ Groupe D = Les données disponibles n'autorisent pas une conclusion sûre.

⁴ Groupe C = Il n'y a pas lieu de craindre un risque pour le fœtus si les valeurs MAK ou BAT sont respectées (BAT = indices biologiques d'exposition).

⁵ H = Pénétration cutanée.

⁶ II, 2 = Le dépassement de la norme est limité à deux pics d'une durée maximale de 30 minutes à une concentration moyenne pondérée de cinq fois la MAK pour chaque jour de travail.

N.B. La traduction du texte allemand a été réalisée par Mme Ulrike Brockstedt, stagiaire postdoctorale au Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu de l'Université de Montréal.

Le lecteur est référé à la publication annuelle en anglais des valeurs MAK allemandes pour obtenir plus de détails sur leur détermination et les diverses notations qui les accompagnent (30). L'INRS en France produit régulièrement une traduction de ce texte (65).
