



1

2

3

4

---

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

5

6

7

8

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la  
recommandation de valeurs biologiques de référence pour le  
2-méthoxy-1-propanol (n° CAS 1589-47-5) et  
l'acétate de 2-méthoxypropyle (n° CAS 70657-70-4)**

9

10

11

12

**Mission permanente VLEP  
Saisine n° 2012-SA-0073**

13

14

## **RAPPORT d'expertise collective**

15

16

17

**Comité d'experts spécialisé « Valeurs Sanitaires de Référence »**

**Groupe de travail « Indicateurs Biologiques d'Exposition »**

**Octobre 2019**



## 1 Mots clés

---

2 Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux  
3 d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, propylene glycol methyl éther, 2-méthoxy-1-  
4 propanol, PGME, 1PG2ME

5

## 6 Keywords

---

7 Biological limit value, biological indicators of exposure, biomarker of exposure, limit values, exposure  
8 levels, occupational, chemical agents, propylene glycol methyl ether, 2-methoxy-1-propanol, PGME,  
9 1PG2ME

10

# 1 Présentation des intervenants

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

## 5 **GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)**

---

### 6 **Président**

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

### 9 **Membres**

10 Mme Caroline MARIE-DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé  
11 travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique.

12 Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et  
13 environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE,  
14 biomarqueurs d'effets.

15 Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie,  
16 surveillance biologique.

17 Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada)  
18 – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

19 M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et  
20 d'Exposition Dermique – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation.

21 M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie,  
22 IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

23 M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux  
24 Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

25 Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) -  
26 Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

## 27 **GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2017 - 2020)**

---

### 28 **Président**

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

### 31 **Membres**

32 M. Jean-Philippe Antignac – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences : Toxicologie  
33 analytique, Biométrie, Santé environnement - Santé publique

34 M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences :  
35 Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique

36 M. R. Garnier - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie  
37 médicale – Médecine du travail

38 M, Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation  
39 PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

- 1 Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie,  
2 santé environnement, santé travail, surveillance biologique.
- 3 Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada)  
4 – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.
- 5 M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie,  
6 IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions
- 7 M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux  
8 Substances Organiques (INRS) – Compétences : Chimie analytique, biométrie, IBE, santé  
9 travail, évaluation des expositions.
- 10 Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) -  
11 Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.
- 12 Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique,  
13 modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

#### 14 **COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**

---

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

- 16 ■ CES « Valeurs sanitaires de référence » – 2017-2020

##### 17 **Président**

18 M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la  
19 Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

##### 20 **Membres**

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

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

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

27 Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

- 1 Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France (anciennement  
2 Institut de Veille sanitaire) Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement,  
3 toxicologie générale et évaluation des risques
- 4 Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme,  
5 perturbateurs endocriniens
- 6 M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à  
7 l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie  
8 analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité
- 9 Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire  
10 de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe  
11 « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble  
12 Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle
- 13 Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine  
14 du travail, toxicologie, IBE – Décédée en mars 2019
- 15 Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et  
16 Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences :  
17 Toxicologie, Génotoxicité, QSAR
- 18 M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences  
19 et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Compétences : Neurotoxicité,  
20 comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale
- 21 M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur  
22 es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie
- 23 M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science,  
24 physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité
- 25 M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE,  
26 hygiène industrielle, métrologie des polluants
- 27 M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux  
28 Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques  
29 professionnels

30

## 31 **PARTICIPATION ANSES**

---

### 32 **Coordination scientifique**

33 Mme Farida LAMKARKACH

34 Mme Fatoumata Sissoko

35

### 36 **Contribution scientifique**

37 Mme Farida LAMKARKACH

38 Mme Eva OUGIER

39 M. Christophe ROUSSELLE

40

### 41 **Secrétariat administratif**

42 Mme Patricia RAHYR

43

1	<b>SOMMAIRE</b>	
2	<b>Présentation des intervenants.....</b>	<b>44</b>
3	<b>Expertise collective : synthèse et conclusions.....</b>	<b>1010</b>
4	<b>Rapport d'expertise collective .....</b>	<b>2222</b>
5	<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>2323</b>
6	<b>Liste des figures .....</b>	<b>2424</b>
7	<b>1 Identification de la substance.....</b>	<b>2525</b>
8	<b>2 Résumé du profil toxicologique.....</b>	<b>2727</b>
9	<b>3 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance</b>	
10	<b>chimique en cause.....</b>	<b>2929</b>
11	<b>3.1 Absorption.....</b>	<b>2929</b>
12	3.1.1 Pulmonaire.....	2929
13	3.1.2 Cutanée.....	2929
14	3.1.3 Orale .....	2929
15	<b>3.2 Distribution.....</b>	<b>2929</b>
16	<b>3.3 Métabolisme .....</b>	<b>3030</b>
17	<b>3.4 Excrétion.....</b>	<b>3131</b>
18	<b>4 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et</b>	
19	<b>indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique ...</b>	<b>3232</b>
20	<b>4.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles.....</b>	<b>3232</b>
21	4.1.1 Informations générales .....	3333
22	4.1.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique	
23	des expositions professionnelles .....	3535
24	<b>4.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles .....</b>	<b>3636</b>
25	<b>5 Informations concernant le 2-MPA urinaire comme pertinents pour la</b>	
26	<b>surveillance biologique des professionnels exposés.....</b>	<b>3737</b>
27	<b>5.1 Données bibliographiques sur la relation entre les niveaux biologiques et les effets</b>	
28	<b>sur la santé pour le 2-MPA .....</b>	<b>3737</b>
29	<b>5.2 Données bibliographiques sur les relations entre les concentrations</b>	
30	<b>atmosphériques de PGME et le 2-MPA urinaire .....</b>	<b>3838</b>
31	<b>5.3 Facteurs pouvant affecter l'interprétation des dosages du 2-MPA .....</b>	<b>3939</b>
32	<b>5.4 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques</b>	
33	<b>pour le 2-MPA.....</b>	<b>3939</b>
34	5.4.1 Moment de prélèvement .....	3939
35	5.4.2 Méthodes de prélèvement .....	3939

1	5.4.3 Conservation, transport des prélèvements .....	<a href="#">3939</a>
2	<b>6 Biométrie</b> .....	<a href="#">4040</a>
3	<b>7 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence</b> .....	<a href="#">4141</a>
4	<b>7.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues</b> .....	<a href="#">4141</a>
5	7.1.1 Valeur limite biologique.....	<a href="#">4141</a>
6	7.1.2 Valeurs biologiques de référence .....	<a href="#">4141</a>
7	<b>7.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques le</b>	
8	<b>2-MPA</b> .....	<a href="#">4242</a>
9	<b>7.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats</b> .....	<a href="#">4242</a>
10	<b>8 Conclusions de l'expertise collective</b> .....	<a href="#">4242</a>
11	<b>Références bibliographiques</b> .....	<a href="#">4343</a>
12	<b>ANNEXES</b> .....	<a href="#">4646</a>
13	<b>Annexe 1 : Schéma métabolique du PGME<math>\alpha</math></b> .....	<a href="#">4747</a>
14	<b>Annexe 2: Analyse de l'étude de Cordier <i>et al.</i> (2012)</b> .....	<a href="#">4848</a>
15	<b>Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport</b> .....	<a href="#">5252</a>

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer

## 1 Préambule

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

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

10 L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites  
11 d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail  
12 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

13 La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des  
14 valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette  
15 mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les  
16 valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

17 Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques  
18 jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition  
19 à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et  
20 pendant la durée d'une vie de travail.

21 Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un  
22 effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à  
23 partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne  
24 correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la  
25 concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur  
26 une exposition à la VLEP-8h).

27 Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque  
28 l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB  
29 seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque  
30 individuel (ERI)  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances  
31 cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet  
32 qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de  
33 fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettront aux préventeurs  
34 de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

35 Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs  
36 retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la  
37 population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la  
38 substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition  
39 d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs  
40 biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les  
41 indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de  
42 population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique  
43 considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites  
44 préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré  
45 (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

46 Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également  
47 renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner  
48 succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de  
49 détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

# Expertise collective : synthèse et conclusions

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

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques pour le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME<sub>β</sub> ; CAS 1589-47-5) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA<sub>β</sub> ; CAS 70657-70-4)

Le document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et des groupes de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »

## Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie le 3 février 2012 par la Direction générale du travail (DGT) afin de mener des travaux d'expertise nécessaires à la recommandation du suivi biologique en milieu professionnel du 2-méthoxy-1-propanol et de son acétate, l'acétate de 2-méthoxypropyle. Il existe deux isomères du propylène glycol monométhyléther (PGME), le 1-méthoxy-2-propanol (2PG1ME ou PGME<sub>α</sub>, CAS n° 107-98-2) et le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME<sub>β</sub>, CAS n° 1589-47-5), les acétates respectifs étant l'acétate de 1-méthoxy-2-propanol (2PG1MEA ou PGMA<sub>α</sub>, CAS n° 108-65-6) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA<sub>β</sub>, CAS n° 70657-70-4). Dans ce rapport le 1-méthoxy-2-propanol et son acétate seront désignés respectivement par les abréviations PGME<sub>α</sub> et PGMA<sub>α</sub>, tandis que le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate seront désignés par les abréviations PGME<sub>β</sub> et PGMA<sub>β</sub>.

Le PGME<sub>β</sub> et son acétate étant classés reprotoxiques (catégorie 1B) par le règlement CLP<sup>1</sup>, la présence de PGME<sub>β</sub> et/ou PGMA<sub>β</sub> dans la forme commerciale du PGME entraîne une classification reprotoxique 1B lorsque sa concentration est au moins égale 0,3 %<sup>2</sup>.

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le PGME<sub>β</sub> et son acétate. Cependant l'isomère majoritaire, le PGME<sub>α</sub> et son acétate disposent depuis 2007

<sup>1</sup> RÈGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

<sup>2</sup> Ainsi les concentrations en impureté bêta dans les mélanges commerciaux sont passées de 5% à 0,5% en 1998 (avec sa classification en tant que reprotoxique R2) et ensuite à 0,3% avec l'application du règlement CLP en 2008

1 de valeurs limites contraignantes, à savoir une VLEP-8h de 50 ppm et une VLCT-15 min de 100  
2 ppm<sup>3</sup>.

3 Dans un avis publié en 2008 (AFSSET 2008<sup>4</sup>), l'AFSSET a recommandé, pour « limiter le risque  
4 d'exposition en milieu professionnel, de renforcer la surveillance professionnelle biologique par  
5 le développement d'indicateurs pour l'acide 2-méthoxypropionique (2-MPA), métabolite principal  
6 du 1PG2ME et de son acétate, et par sa mesure urinaire systématique, à la place de la mesure  
7 atmosphérique, pour pouvoir évaluer les expositions globales des travailleurs ».

8 Aussi la DGT a demandé à l'Anses d'évaluer cette substance afin d'établir la pertinence de  
9 recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs et l'établissement de valeurs limites  
10 biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu(s).

11

## 12 **Contexte scientifique**

13 Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode  
14 complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents  
15 chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant  
16 toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube  
17 digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique  
18 et :

- 19 - lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- 20 - et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- 21 - et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences  
22 interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de  
23 dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

24 En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu  
25 professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites  
26 biologiques.

27

### 28 Définitions du CES

29 Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites,  
30 dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé  
31 par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition  
32 dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

33 Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition  
34 pertinents.

35 En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la  
36 même signification :

- 37 - si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une  
38 relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la

---

<sup>3</sup> Article R.4412-149 du Code du travail

<sup>4</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). (2008). Les éthers de glycol. Synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France. Septembre 2008, accessible via le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003et0016Ra-3.pdf>

1 base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux  
2 de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;  
3 - en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera  
4 calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est  
5 exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données  
6 quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite  
7 biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent  
8 pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces  
9 substances sur les lieux de travail.

10 Le CES recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence  
11 (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont  
12 les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les  
13 indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement  
14 exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

15 Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ;  
16 elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques  
17 d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement  
18 intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB (Anses, 2017).

19

## 20 Organisation de l'expertise

21 L'Anses a confié aux comités d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs  
22 limites à des agents chimiques en milieu professionnel » puis « Valeurs sanitaires de référence »  
23 l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT)  
24 « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction. Les travaux d'expertise du  
25 groupe de travail ont été soumis régulièrement aux CES (tant sur les aspects méthodologiques  
26 que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et  
27 éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

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

31

## 32 Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

36 Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses  
37 ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

38

## 39 Description de la méthode

40 Un agent de l'Anses et un rapporteur au sein de ce GT ont réalisé un rapport de synthèse sur les  
41 indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et  
42 de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents.

43 Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition pour le PGME<sub>B</sub> et son  
44 acétate est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue  
45 sur cette substance jusqu'à fin 2018. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases  
46 de données suivantes : Medline, Scopus et la Banque de données en santé publique.

1 Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du PGME<sub>β</sub>  
2 ont été recensés à partir notamment des mots clés suivants : « propylene glycol methyl ether »  
3 « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring », « urine », « blood », « occupational »,  
4 « analysis method ».

5 Le rapporteur a réévalué les articles sources ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il  
6 l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

7  
8 Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par  
9 le CES « Valeurs sanitaires de référence » (mandat 2017-2020) le 18 octobre 2019.

10

## 11 **Résultat de l'expertise collective**

12

### 13 **Données de toxicocinétique**

#### 14 **Absorption**

15 Il existe très peu de données concernant l'absorption du PGME<sub>β</sub>. Cependant comme tout éther  
16 de glycol, il est facilement absorbé par voie orale et respiratoire.

17 Le PGME<sub>β</sub> peut être absorbé par voie pulmonaire sous forme d'aérosols.  
18 Concernant la voie orale, une étude chez l'animal rapporte une rapide absorption du PGME<sub>β</sub>  
19 (Tmax dans le sang <1h) (Carney et al. 2003).

20

#### 21 **Distribution**

22 Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

23 Chez l'animal (après exposition par voie orale), la distribution se fait dans le sang et la peau et,  
24 en quantité plus faible, dans les autres tissus (foie, rein, cerveau, testicules et graisses) (Miller et  
25 al. 1986).

26 Il est admis un passage de la barrière placentaire.

27

#### 28 **Métabolisation**

29 Chez l'Homme, la transformation du PGME<sub>β</sub> en acide 2-méthoxypropionique ou 2-MPA (principal  
30 métabolite du PGME<sub>β</sub> et non produit par la métabolisation du PGME<sub>α</sub>) est semblable à celle qui  
31 est observée chez l'animal (Miller et al. 1986), de l'ordre de 70% (Devanthery et al. 2003).

32 La figure 1 représente le schéma métabolique du PGME<sub>β</sub> et de son acétate. Le PGMA est  
33 rapidement hydrolysé (carboxylases) pour donner du PGME et de l'acide acétique chez le rat  
34 dans une étude *in vitro* (Stott et al. 1985).

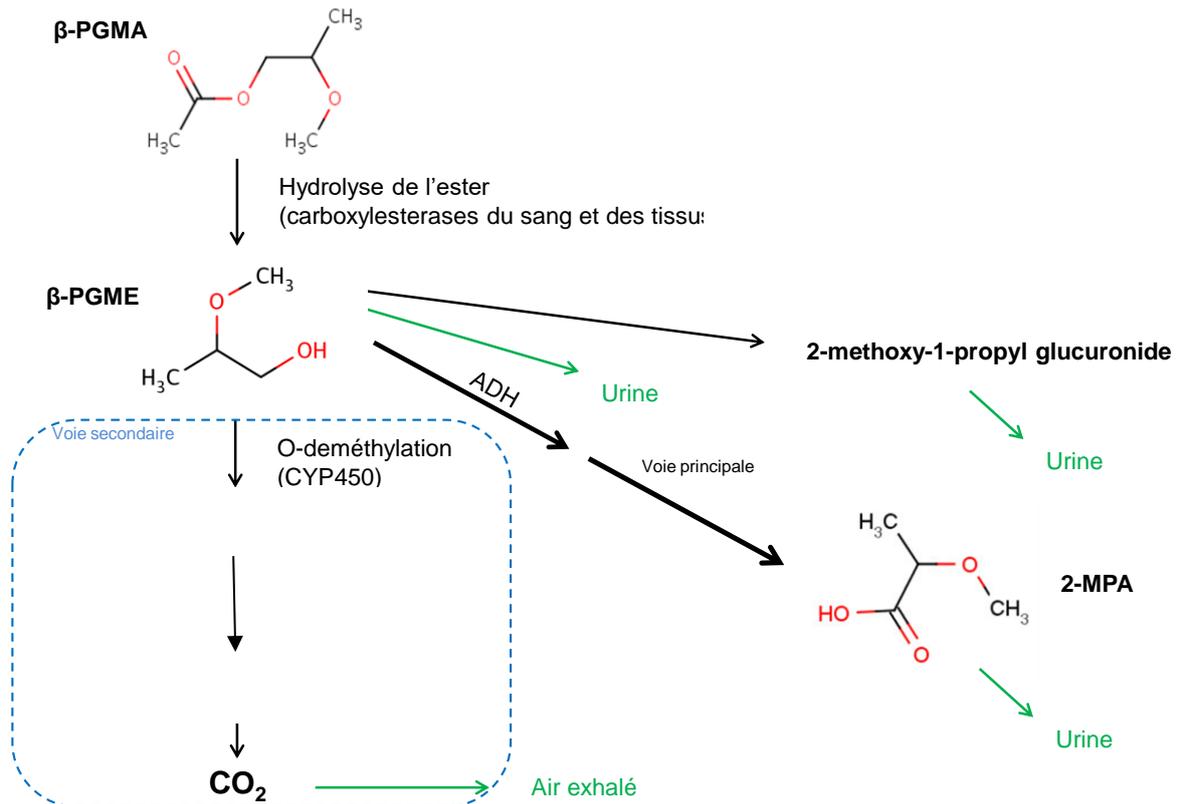


Figure 1 : Schéma métabolique du PGME<sub>β</sub> (adapté de Miller *et al.* 1986)

## Excrétion

Dans une étude réalisée chez des volontaires (n=6) exposés à des concentrations de 15, 50 et 95 ppm de PGME (avec 0,3% de PGME<sub>β</sub>) sous forme de vapeurs (exposition par voie cutanée et respiratoire), les auteurs ont calculé un pourcentage d'élimination urinaire de 63-68% de la dose absorbée (pour les concentrations de 95 et 50 ppm respectivement). Pour estimer l'exposition cutanée, les 6 volontaires ont immergé une main (surface exposée non spécifiée<sup>5</sup>) dans une solution aqueuse de PGME (PGME à 10% de PGME<sub>β</sub>). La concentration de 2-MPA mesurée dans l'urine variait d'une valeur inférieure à la limite de détection (LOD = 0,10 mg/L) à 2,01 mg/L.

Les auteurs ont attribué la présence de 2-MPA dans les urines avant l'exposition des volontaires à une exposition antérieure (professionnelle et/ou environnementale), et à la longue demi-vie d'élimination du métabolite. Dans une étude de terrain, Laitinen (1997) a rapporté une demi-vie du 2-MPA urinaire de 15h.

Dans l'étude de Miller *et al.* (1986) les auteurs rapportent que le principal métabolite du PGME<sub>β</sub> était le 2-MPA urinaire. Dans l'urine, les auteurs ont également identifié la présence de PGME<sub>β</sub> sous forme glucuroconjuguée (en faible quantité). Par ailleurs, ils n'ont pas détecté de PGME<sub>β</sub> libre ni de propylène glycol.

<sup>5</sup> de l'ordre de 500 à 700 cm<sup>2</sup> (Berode *et al.* 1985)

## 1 **Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet**

### 2 *Indicateurs biologiques d'exposition (IBE)*

3 L'analyse des données de la littérature a permis d'identifier 2 IBE potentiels :

- 4 - le 2-MPA urinaire
- 5 - le PGME $\beta$  urinaire

6 Cependant en raison d'un manque de données sur le PGME $\beta$  urinaire, cet IBE n'a pas été retenu.

7 Les avantages du 2-MPA, seul IBE pour lequel il existe des données sont décrits ci-dessous :

- 8 - il existe des corrélations entre la concentration urinaire de 2-MPA et la concentration
- 9 atmosphérique en PGME ;
- 10 - des relations entre la concentration de 2-MPA et des effets sanitaires ont été rapportées

11 Cet IBE présente toutefois les inconvénients suivants :

- 12 - il existe de fortes variations interindividuelles
- 13 - de façon plus générale, l'exposition simultanée aux alcools est susceptible d'inhiber
- 14 partiellement la formation et l'élimination des métabolites acides des éthers de glycol.

15

16 **Le 2-MPA urinaire, métabolite majoritaire du PGME $\beta$ , semble pertinent comme IBE à retenir**

17 **pour l'isomère  $\beta$  du PGME et de son acétate.**

18

### 19 *Indicateurs biologiques d'effet*

20 Aucun indicateur biologique d'effets précoces n'a été retrouvé dans la littérature.

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

1 **Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés**  
 2 **comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés**  
 3

Nom	Acide 2-Méthoxypropionique (2-MPA) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	DPGME et TPGME <sup>6</sup>
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires <sup>7</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes de terrain :</li> </ul> <p><u>Laitinen (1997b)</u>            26 peintres : exposition à <math>5,5 \pm 9,5</math> ppm de PGMA (moyenne et médiane à 1,03) avec &lt; 2,5% de PGMA<math>_{\beta}</math>            2-MPA : moyenne arithmétique à <math>1,3 \pm 1,6</math> mmol/mol créat en fin de poste (FP) et une médiane à 0,53 mmol/mol créat</p> <p><u>Anundi et al. (2000)</u>            38 nettoyeurs de graffiti (dont 2 femmes) : exposition moyenne arithmétique à <math>5,2 \pm 6,2</math> mg/m<sup>3</sup> (<math>1,4 \pm 1,7</math> ppm) de PGME<math>_{\alpha}</math> avec un pourcentage de PGME<math>_{\beta}</math> non renseigné ; une moyenne géométrique et une valeur maximale, respectivement à 2,82 et 32,78 mg/m<sup>3</sup>            2-MPA : moyenne arithmétique à 6,81 <math>\mu</math>mol/L (0,71 mg/L) (FP)</p> <p><u>Ben-Brik et al. (2004)*</u> France 2000-2001            54 agents municipaux de Paris : pour des expositions non renseignées à du PGME<math>_{\alpha}</math> avec 0,5-5% de PGME<math>_{\beta}</math>            2-MPA : 2 échantillons prélevés par sujet : moyennes arithmétiques de <math>1,24 \pm 0,80</math> (1<sup>er</sup> échantillon urinaire) et <math>1,33 \pm 0,98</math> mmol/mol créat (2<sup>ème</sup> échantillon urinaire) fin de semaine/fin de poste (FS/FP) (à un mois d'intervalle)</p> <p><u>Multigner et al. (2007)*</u> France 2000-2001<sup>8</sup>            45 agents municipaux de Paris : pour des niveaux d'expositions non renseignés à du PGME<math>_{\alpha}</math> avec 0,5-5% de PGME<math>_{\beta}</math>.            2-MPA : médiane 1,21 mg/g créat. (&lt; LOD-5,14) (FS/FP)</p> <p><u>Crucq et Pereira (2016)</u>            Peintres en carrosserie (n= ? – 46 échantillons) : pour un niveau d'exposition non renseignée à du PGME, avec un pourcentage de PGME<math>_{\beta}</math> non renseigné            2-MPA : Moyenne arithmétique à 0,35 mg/L et médiane à 0,13 mg/L (max 2,63 mg/L) (moment de prélèvement NR)</p>

<sup>6</sup> Concernant la spécificité de cet IBE, selon le rapport ECETOC (2005), les auteurs suggèrent que l'éther monoéthylique du dipropylène glycol (DPGME) et l'éther monoéthylique du tripropylène glycol (TPGME), également constitué de mélanges d'isomères, pourraient conduire à la formation de 2-MPA. L'INRS (2010c) rapporte que le DPGME pourrait théoriquement conduire à la formation de 61% de PGME $_{\beta}$  et de 39% de PGME $_{\alpha}$  (en considérant un clivage métabolique de 100%) ; une étude chez le rat et le lapin (Breslin et al., 1996) ne semble pas confirmer ces pourcentages.

<sup>7</sup> Valeurs telles que rapportées par les auteurs. Aucune publication ne précise si les concentrations rapportées sont celles du 2-MPA libre ou total

<sup>8</sup> Il s'agit des mêmes sujets que dans l'étude de Ben-Brick et al. 2004

Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes sur volontaires :</li> </ul> <p><u>Devanthery et al. (2003)</u> 6 volontaires exposés à 15, 50 et 95 ppm de PGME contenant 0,3% de PGME<math>\beta</math>. 2-MPA : <math>0,73 \pm 0,12</math> et <math>2,21 \pm 0,35</math> mg/L pour des expositions à 50 et 95 ppm. A 15 ppm, les niveaux excrétés sont inférieurs au bruit de fond qui peut atteindre 0,30 mg/L. Les urines ont été collectées toutes les 2h (à l'extérieur de la chambre) et <i>ad lib</i> après l'exposition (jusqu'au matin)</p>
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>Poids moléculaire 2-MPA : 104,1 Poids moléculaire créatinine: 113,12 1 mg/L = 9,6 <math>\mu</math>mol/L 1 <math>\mu</math>g/g créatinine = 1,087 <math>\mu</math>mol/mol de créatinine</p>
Concentrations dans la population générale <sup>10</sup>	<p><u>Ben Brick et al. (2004)*</u> : 55 agents municipaux non exposés professionnellement 2-MPA : moyennes arithmétiques de <math>1,02 \pm 0,52</math> à <math>1,12 \pm 0,98</math> mmol/mol créat</p> <p><u>Multigner et al. (2007)*</u> : 53 agents municipaux non exposés professionnellement 2-MPA : 100% des prélèvements supérieurs à la LOQ (0,05 mg/L), médiane à 1,12 mg/g créat et valeur maximale à 2,50 mg/g créat. France 2000-2001.</p>

<sup>9</sup> Valeurs telles que rapportées par les auteurs. Aucune publication ne précise si les concentrations rapportées sont celles du 2-MPA libre ou total

<sup>10</sup> ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

<p>Concentrations dans la population générale<sup>9</sup></p>	<p><u>PELAGIE</u> (<i>Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance</i>) - France, 2002-2006 3421 femmes enceintes Exposition évaluée par auto-questionnaires et matrice emploi-exposition</p> <p>1- <u>Labat et al. (2008)</u> : étude pilote sur 200 sujets (sélectionnés selon leurs expositions professionnelles<sup>11</sup>) 22,5% (45/200) supérieures à la LOQ de 0,05 mg/L, moyenne géométrique à 0,43 mg/g créatinine et valeur maximale à 8,75 mg/g créat,</p> <p>2- <u>Cordier et al. (2012)*</u> : Etude cas-témoins (94 cas et 580 contrôles) 5% (30/580) supérieures à la LOD<sup>12</sup> de 0,05 mg/L, médiane &lt; LOD et valeur maximale à 0,72 mg/L</p> <p>3- <u>Garlantézec et al. (2012)*</u> : 6% (31/451) supérieures à la LOD de 0,05 mg/L, médiane &lt; 0,05 mg/L et valeur maximale à 0,72 mg/L. Moyenne géométrique calculée à 0,15 mg/L pour les valeurs supérieures ou égales à la LOD<sup>12</sup></p> <p>4- <u>Garlantézec et al. (2013)*</u> : 6,9% (29/519) supérieures à la LOD<sup>12</sup> de 0,05 mg/L, médiane &lt; LOD et valeur maximale à 0,76 mg/L. Médiane calculée à 0,13 mg/L pour les valeurs supérieures ou égales à la LOD<sup>13</sup></p> <p><u>Frömmé (2013)</u> : Population générale allemande : n=44 (31 femmes et 13 hommes) 2-MPA : 34% &gt; LOQ de 0,01 mg/L, médiane à 0,01 mg/g créat (&lt; 0,01 mg/L), valeur maximale à 0,13 mg/g créat (0,08 mg/L) et 95<sup>ème</sup> percentile à 0,04 mg/g créat (0,02 mg/L).</p> <p><u>Nisse et al. (2017)*</u> : Enquête IMEPOGE (imprégnation de la population générale à différents polluants environnementaux) en France, 2008-2010 N= 2000 sujets (hommes et femmes) 2-MPA détecté (&gt; 0,01 mg/L) dans 70% des urines recueillies chez 120 sujets mais pas de quantification possible (&lt; 0,05 mg/L)</p> <p><u>Warenbourg et al. (2017)*</u> : Etude cas-témoins de la cohorte mères-enfants EDEN (Etude des déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant en France, 2002-2006) et PELAGIE N = 29 cas et 86 témoins</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-EDEN : 25,4% (17/67) supérieures à la LOD de 0,05 mg/L avec une, médiane &lt; 0,05 mg/L</li> </ul> <p>2-PELAGIE, 2,1% (1/48) supérieures à la LOD avec une médiane &lt; LOD.</p>
---	--

<sup>11</sup> Les auteurs ont été contactés et ont précisé que pour l'étude pilote PELAGIE (Labat et al 2008), les sujets ont été sélectionnés selon leur exposition professionnelle aux solvants afin de procéder aux analyses avec les niveaux de métabolites urinaires les plus élevés

<sup>12</sup> Les auteurs ont été contactés et ont précisé qu'il s'agissait d'une limite de quantification (Cf Labat et al 2008, étude Pilote de PELAGIE)

<sup>13</sup> Les sujets des études de Garlantézec et al. 2012 et 2013 sont similaires

Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USA - ACGIH (BEI)</li> </ul>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) :	France : biomarqueur proposé mais valeur non déterminée ** Suisse : NR Belgique: NR

1

2 \* les analyses ont été réalisées par le même laboratoire d'analyse (Laboratoire de Toxicologie et Génopathies - CHRU Lille)

3 \*\* selon Biotox : « Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations urinaires de 2-MPA sont inférieures à 0,30

4 mg/L (limite de détection à 0,1 mg/L). »

5

6 Etude de la relation entre les concentrations de 2-MPA urinaire et les effets sanitaires

7 En 2012, Cordier *et al.* ont évalué les expositions professionnelles aux solvants chez des femmes  
8 enceintes dans une étude cas-témoin (avec 94 cas et 580 témoins) nichée dans la cohorte  
9 PELAGIE. Les malformations ont été étudiées par des équipes d'obstétriciens et de pédiatres (un  
10 suivi de 2 ans a permis de retrouver des malformations ultérieures). Aussi, 94 enfants ont été  
11 identifiés avec des malformations majeures.

12 Les auteurs ont évalué les expositions professionnelles via trois méthodes :

- 13 - Une matrice emploi-exposition
- 14 - Un auto-questionnaire
- 15 - Des mesures d'indicateurs biologiques urinaires

16 Les auteurs rapportent que le risque de malformations fœtales augmentait de façon linéaire avec  
17 l'exposition professionnelle aux solvants évaluée via la matrice ou l'auto-questionnaire. Ils  
18 précisent que les expositions non professionnelles ont également été évaluées via un  
19 questionnaire mais celles-ci n'étaient pas associées à un risque de malformation majeure.

20 Pour le 2-MPA, un OR de 2,9 (IC à 95% : [1,2-6,8]) est observé pour l'ensemble des  
21 malformations (lorsque la concentration de 2-MPA est supérieure à la LOQ (0,05 mg/L)). Les  
22 auteurs ne rapportent pas d'OR statistiquement significatif pour le risque de malformations  
23 majeures concernant les autres métabolites des éthers de glycol. Les auteurs précisent avoir  
24 effectué des ajustements (âge maternel à l'inclusion, niveau d'éducation, consommation d'alcool  
25 et de tabac et supplémentation en acide folique).

26

27

28 Etude des corrélations entre les concentrations de 2-MPA urinaire et les concentrations  
29 atmosphériques

30 L'étude de Laitinen *et al.* (1997b) réalisée sur des travailleurs de sérigraphie (n=54) a permis  
31 d'établir une corrélation linéaire entre le 2-MPA excrété et l'exposition professionnelle au PGMA :

32 
$$Y = 0,16 x + 0,26 \quad R^2=0,78 \quad (n = 26)$$

33 où « y » représente le 2-MPA urinaire en mmol/mol créatinine, et « x » est l'exposition pondérée  
34 sur 8 heures au PGMA<sub>α</sub> en ppm

35 Anundi *et al.* (2000) ont réalisé une étude en Suède chez des nettoyeurs de graffiti (n = 38, 36  
36 hommes et 2 femmes). Le 2-MPA a été détecté dans presque tous les échantillons d'urine, y

1 compris ceux de 18 témoins non exposés professionnellement. La moyenne arithmétique des  
2 concentrations urinaires de 2-MPA était de 6,81  $\mu\text{mol/L}$  (0,71 mg/l), la concentration  
3 atmosphérique de PGME $_{\alpha}$  chez les nettoyeurs de graffiti était de 2,82 mg/m<sup>3</sup> soit 0.77 ppm  
4 (moyenne géométrique) . La concentration de 2-MPA était significativement plus élevée chez les  
5 38 nettoyeurs de graffiti que chez les 18 personnes travaillant dans des bureaux et considérés  
6 comme non exposés ( $p = 0,0002$ ).

7 Dans l'étude de Dévanthéry et al. (2003), les concentrations urinaires de 2-MPA avant exposition  
8 au PGME variaient entre une valeur inférieure à la limite de détection de 0,10 mg/L et 0,30 mg/L.  
9 La concentration urinaire de 2-MPA avait atteint son maximum à la fin de l'exposition et était  
10 comprise entre 1,19 et 3,29 mg/L (pour une exposition de 50 et 95 ppm de PGME contenant 0,5%  
11 de PGME $_{\beta}$ ). Les concentrations urinaires de 2-MPA montrent une corrélation avec l'exposition au  
12 PGME.

13 **La proportion d'isomère  $\beta$  présent dans la forme commercialisée du PGME a été très**  
14 **variable d'un produit à l'autre et le PGME $_{\beta}$  ne dispose pas de VLEP. Aussi, les études**  
15 **rapportant des corrélations entre le PGME $_{\alpha}$  atmosphérique et le 2-MPA ne permettent pas**  
16 **d'en déduire une relation entre le PGME $_{\beta}$  et le 2-MPA avec certitude. Cela ne permet pas**  
17 **de dériver une valeur biologique limite pour l'exposition à l'isomère  $\beta$ .**

18

19

## 20 **Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence**

### 21 Valeur limite biologique

22 Seule l'étude de Cordier *et al.* 2012 chez la femme enceinte permet de mettre en évidence une  
23 augmentation statistiquement significative des malformations suite à une exposition au PGME $_{\beta}$ ,  
24 malgré les niveaux urinaires faibles mesurés.

25 Les résultats de cette étude (décrites plus haut) permettent d'identifier la limite de quantification  
26 de 0,05 mg.L<sup>-1</sup> de 2-MPA urinaire comme LOAEL pour les effets sur le développement  
27 (malformations majeures) du PGME $_{\beta}$ .

28 Les sujets de l'étude étant des femmes enceintes, il n'apparaît pas pertinent d'appliquer un  
29 facteur d'ajustement interindividuel puisqu'il s'agit de la population la plus sensible en milieu de  
30 travail. En appliquant un facteur d'ajustement pour passer d'un LOAEL à un NOAEL de 3, la  
31 valeur limite biologique recommandée est de 0,017 mg.L<sup>-1</sup> arrondie à 0,02 mg.L<sup>-1</sup>.

32 **La VLB recommandée par le CES pour le 2-MPA urinaire sur un prélèvement de fin de**  
33 **poste est de 0,02 mg.L<sup>-1</sup>.**

34

### 35 Valeur biologique de référence

36 Les récentes études réalisées sur de larges cohortes (Warembourg *et al.* 2017, Nisse *et al.* 2017)  
37 ne peuvent être retenues en raison d'un taux de détection trop faible alors que les études plus  
38 anciennes ne sont certainement plus représentatives de l'exposition actuelle.

39 **Concernant le 2-MPA, aucune VBR ne peut donc être recommandée.**

40

## 41 **Conclusions de l'expertise collective**

### 42 2-MPA urinaire – Fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire

**0,02 mg.L<sup>-1</sup>**

Valeur biologique de référence

**aucune**

43

1 **Les limites de quantification des méthodes d'analyse devraient être améliorées pour**  
2 **permettre une quantification adéquate du 2-MPA urinaire.**

3 **Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des**  
4 **résultats**

5 Le prélèvement doit être effectué en fin de poste et de préférence en fin de semaine de travail. Il  
6 est recommandé de réaliser le transport rapidement à une température de 4°C. Si le transport  
7 est effectué à température ambiante, il est préférable d'acidifier les échantillons urinaires lors du  
8 prélèvement. A l'arrivée au laboratoire, les échantillons urinaires sont conservés à – 20 °C jusqu'à  
9 leur analyse.

10 Les conditions d'échantillonnages ainsi que la consommation d'alcool peuvent interférer dans les  
11 résultats du dosage de 2-MPA.

12

13 **Biométrie**

14 Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées et décrites dans le tableau  
15 ci-dessous pour le 2-MPA. L'objectif n'est pas ici de recommander une méthode pour le dosage mais de  
16 renseigner certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques.

17

2-MPA urinaire			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	Analyse en GC-MS, après hydrolyse acide et dérivatisation avec MTBSTFA*	GC-MS mode NCI après estérification avec PFBBr**.	Analyse en GC-MS, après hydrolyse acide et dérivatisation avec MTBSTFA
Références bibliographiques	DFG, 2006	Labat <i>et al.</i> , 2008	Frömme <i>et al.</i> , 2013
Ajustement pH		6	5-7
Limite détection	0,05 mg.L <sup>-1</sup>	0,01 mg.L <sup>-1</sup>	NR
Limite de quantification	NR	0,05 mg.L <sup>-1</sup>	0,01 mg.L <sup>-1</sup>
Fidélité	Répétabilité (CV %) : 6,6 et 2,9 pour 1 et 20 mg.L <sup>-1</sup> , respectivement	Répétabilité (CV %) < 10 pour 0,5 mg.L <sup>-1</sup>	NR
Justesse	Taux de récupération (%) : 87,5 ; 82,5 et 79,9 pour 1, 10 et 50 mg.L <sup>-1</sup> , respectivement	NR	NR
Standard Interne	Acide pentafluorophénoxyacétique	Acide 2-pentoxyacétique	Acide pentafluorophénoxyacétique
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	Non	Non	Non

18

19 \* MTBSTFAS : *N-tert.*-Butyldiméthylsilyl-*N*-méthyltrifluoroacétamide

20 \*\* PFBBr : Bromure de pentafluorobenzyle

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

---

## Rapport d'expertise collective

---

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer

## 1 Abréviations

- 2
- 3 ACGIH : American conference of governmental industrial hygienists
- 4 ADH : aldéhyde désydrégénase
- 5 BEI : biological exposure index
- 6 BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte
- 7 CAS : Chemical abstract service
- 8 CES : Comité d'experts spécialisés
- 9 CIRC : Centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais
- 10 CLP : Classification Labelling and Packaging
- 11 CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique
- 12 CV : coefficient de variation
- 13 CYP450 : cytochrome P450
- 14 DFG : Deutsche Forschung Gemeinschaft (Allemagne)
- 15 DP : début de poste
- 16 DS : début de semaine
- 17 FIOH : Finnish institute of occupational health
- 18 FP : fin de poste
- 19 FS : fin de semaine
- 20 IBE : indicateur biologique d'exposition
- 21 IC : intervalle de confiance
- 22 INRS : Institut national de recherche et de sécurité (France)
- 23 IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
- 24 kPa : kilopascal
- 25 MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
- 26 NIOSH : national institute for occupational safety and health (USA)
- 27 NOAEL : no observed adverse effect level
- 28 NR : non renseigné
- 29 OR : Odds ratio
- 30 PGME : propylène glycol mono méthyl éther
- 31 PGMA : acétate du propylène glycol mono méthyl éther
- 32 PGME<sub>α</sub> : 1-Méthoxy-2-propanol
- 33 PGMA<sub>α</sub> : acétate du 1-méthoxy-2-propanol
- 34 PGME<sub>β</sub> : 2-Méthoxy-1-propanol
- 35 PGMA<sub>β</sub> : acétate de 2-méthoxy-1-propanol
- 36 PM : poids moléculaire
- 37 ppm : parties par millions
- 38 SM : spectrométrie de masse (MS en anglais)
- 39 VBR : valeur biologique de référence
- 40 VLB : valeur limite biologique
- 41 VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle
- 42 VME : valeur moyenne d'exposition
- 43

## 44 Liste des tableaux

- 45 Tableau 1 : informations générales sur le PGME<sub>α</sub> et le PGME<sub>β</sub> ainsi que leurs acétates respectifs
- 46 ..... [2525](#)
- 47 Tableau 2 : résumé des avantages et inconvénients du 2-MPA urinaire..... [3636](#)

48

## Liste des figures

1		
2		
3	Figure 1 : Schéma métabolique du PGME $\beta$ (adapté de Miller <i>et al.</i> 1986) .....	<a href="#">1414</a>
4	Figure 2 : Schéma métabolique du PGME $\beta$ (adapté de Miller <i>et al.</i> 1986) .....	<a href="#">3131</a>
5	Figure 3 : Schéma métabolique du PGME $\alpha$ et son acétate .....	<a href="#">4747</a>
6		

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer

# 1 Identification de la substance

Il existe deux isomères du propylène glycol monométhyléther (PGME), le 1-méthoxy-2-propanol (2PG1ME ou PGME $_{\alpha}$ , CAS no. 107-98-2) et le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME $_{\beta}$ , CAS no. 1589-47-5), les acétates respectifs étant l'acétate de 1-méthoxy-2-propanol (2PG1MEA ou PGMA $_{\alpha}$ , CAS no. 108-65-6) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA $_{\beta}$ , CAS no. 70657-70-4). Ils sont utilisés principalement comme solvants dans l'industrie des peintures, vernis, laques et encres d'imprimerie. Ils entrent également dans la formulation de produits d'entretien ménager et industriel, dégraissants pour pièces métalliques et colles. On les retrouve dans l'industrie électronique, l'industrie du cuir, les produits phytopharmaceutiques, les cosmétiques (INRS 2010a).

Dans ce rapport le 1-méthoxy-2-propanol et son acétate seront désignés respectivement par les abréviations PGME $_{\alpha}$  et PGMA $_{\alpha}$ , tandis que le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate seront désignés par les abréviations PGME $_{\beta}$  et PGMA $_{\beta}$ .

Les isomères  $\beta$  du PGME et PGMA ne sont pas commercialisés mais présents en tant qu'impuretés dans les formes commerciales qui sont composées majoritairement de PGME $_{\alpha}$  ou PGMA $_{\alpha}$ . Le PGME $_{\beta}$  et son acétate sont classés reprotoxiques (catégorie 1B) par le règlement CLP<sup>14</sup>. Avec l'application de ce règlement, la présence de PGME $_{\beta}$  et/ou PGMA $_{\beta}$  dans la forme commerciale du PGME entraîne une classification reprotoxique 1B lorsque sa concentration est au moins égale 0,3 %<sup>15</sup>. Il est important de préciser qu'en milieu professionnel, les produits classés CMR catégorie 1 doivent être substitués alors que pour le grand public, ils sont interdits à la commercialisation.

Le tableau ci-dessous résume les informations générales sur les isomères  $\alpha$  et  $\beta$  du PGME et les acétates respectifs.

**Tableau 1 : informations générales sur le PGME $_{\alpha}$  et le PGME $_{\beta}$  ainsi que leurs acétates respectifs**

Substances	1-Méthoxy-2-propanol (PGME $_{\alpha}$ )	Acétate du 1-méthoxy-2-propanol (PGMA $_{\alpha}$ )	2-Méthoxy-1-propanol (PGME $_{\beta}$ )	Acétate de 2-méthoxy-1-propanol (PGMA $_{\beta}$ )
Synonymes	1-Méthoxy-2-propanol Ether monométhylé du propylène glycol	Acétate de 2-Méthoxy-1-méthyléther Acétate de l'éther monométhylé du propylène-glycol	Ether 2-méthylé du propylène glycol 1-propylène glycol 2-méthyl éther	Acétate de propylène glycol-2-méthyléther
Numéro CAS	107-98-2	108-65-6	1589-47-5	70657-70-4

<sup>14</sup> RÈGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

<sup>15</sup> Ainsi les concentrations en impureté bêta dans les mélanges commerciaux sont passées de 5% à 0,5% en 1998 (avec sa classification en tant que reprotoxique R2) et ensuite à 0,3% avec l'application du règlement CLP (2008)

Formule				
Classification CLP	H226 (Liquide et vapeurs inflammables)  H336 (Peut provoquer somnolence ou vertiges)	H226 (Liquide et vapeurs inflammables)	H226 (Liquide et vapeurs inflammables)  H315 (Provoque une irritation cutanée)  H318 (Provoque des lésions oculaires graves)  H335 (Peut irriter les voies respiratoires)  H360D (Peut nuire à la fertilité ou au fœtus)	H226 (Liquide et vapeurs inflammables)  H335 (Provoque une irritation cutanée)  H360D (Provoque des lésions oculaires graves)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

**Ce rapport d'expertise collective traite uniquement du PGME<sub>β</sub> et de son acétate.**

## 2 Résumé du profil toxicologique

Le PGME $\beta$  est reconnu comme agent reprotoxique (classification 1B ou H360D selon le CLP). Des études chez l'animal mettent en avant les effets sur la reproduction et le développement d'une exposition par voie orale ou respiratoire au PGME (technique ou PGME $\beta$ ). Ces études sont décrites dans ce chapitre.

Aucun autre effet sanitaire en lien avec des expositions au PGME $\beta$  n'a été rapporté dans la littérature.

### Chez l'Homme

Des études ont été menées sur les effets reprotoxiques du PGME $\beta$  chez l'homme et chez la femme (ces études sont décrites plus en détail dans le chapitre 5.2)

Multigner *et al.* (2007) ont recherché des effets sur la reproduction associée à l'exposition à des éthers de glycol dans une cohorte de salariés de la ville de Paris. Dans cette étude réalisée sur 109 hommes (recrutés entre 2000 et 2001). Les expositions professionnelles ont été évaluées entre 1990 et 2000 à l'aide d'un auto-questionnaire (sur les utilisations de produits contenant des éthers de glycol) et par l'expertise d'un hygiéniste industriel. Les auteurs de l'étude ont mesuré 6 acides alkoxy-carboxyliques dont le 2-MPA (principal métabolite du PGME $\beta$  et non produit par la métabolisation du PGME $\alpha$ ), dans les urines (98 échantillons dont 50 pour les sujets non exposés et 48 pour les sujets exposés). Ils ont également réalisé d'autres prélèvements afin d'évaluer la qualité du sperme. Ils indiquent l'absence d'effet détectable de l'exposition au PGME sur la qualité du sperme des travailleurs. En outre, les auteurs de cette étude précisent que les concentrations en 2-MPA mesurées dans la population exposée et la population non exposée n'étaient pas différentes.

Chez la femme, les données de la cohorte PELAGIE<sup>16</sup> (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) a permis d'analyser les conséquences à long terme des expositions prénatales et pendant l'enfance à divers contaminants environnementaux et professionnels sur la grossesse et le développement l'enfant. Cette étude a inclus 3421 femmes enceintes recrutées au cours de leur première visite prénatale (auprès de gynécologues-obstétriciens ou échographistes) en Bretagne. Les enfants ont également été suivis. Des études cas-témoins nichées dans cette cohorte sont décrites dans ce rapport (notamment celles de Cordier *et al.* 2012 et Garlantézec *et al.* 2012 et 2013). En 2012, Cordier *et al.* ont évalué les expositions professionnelles aux solvants chez des femmes enceintes dans une étude cas-témoin (avec 580 témoins et 94 cas) nichée dans la cohorte PELAGIE. Les auteurs ont évalué les effets des expositions professionnelles via trois méthodes, l'utilisation d'une matrice emploi-exposition, un auto-questionnaire et les mesures d'indicateurs biologiques urinaires. Ils ont observé une association positive entre la détection de 2-MPA dans les urines et le risque de malformations fœtales majeures, en particulier, défaut de l'appareil urinaire. Ils rapportent un OR de 2,9 (avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,2 et 6,8) pour le risque de malformation fœtale associé à un niveau de 2-MPA dans les urines supérieur à 0,05 mg.L<sup>-1</sup>.

Très récemment, Warembourg *et al.* (2017) ont récemment publié les résultats d'une étude incluant 5303 femmes enceintes chez lesquelles différents éthers de glycol ou métabolites d'éthers de glycols ont été mesurés dans les urines (acide méthoxyacétique (MAA), acide phénoxyacétique (PhAA), 2-MPA...), dans le cadre des études PELAGIE et EDEN. Quatorze cas

<sup>16</sup> <http://www.pelagie-inserm.fr/index.php/pelagie>

1 de cryptorchidie et 15 cas d'hypospadias ont été observés chez les nouveau-nés. Aucune relation  
2 statistiquement significative n'a été mise en évidence avec le risque de malformation dans les  
3 groupes où les concentrations de 2-MPA ont été dosées ; le 75<sup>ème</sup> percentile des concentrations  
4 urinaires en 2-MPA était de 0,05 mg/L pour l'étude Eden (n=67) et inférieure à 0,05 mg/L (limite  
5 de détection) pour l'étude Pelagie (n=48).

## 7 Chez l'animal

8 Merkle *et al.* (1987) ont exposé des rates et lapines gestantes au PGMA<sub>β</sub> par inhalation (corps  
9 entier). Les rates étaient exposées à des concentrations de 0, 110, 550 et 2700 ppm (plus  
10 précisément à 0 ; 0,6 ; 3 ; 14,9 mg.L<sup>-1</sup>) de PGMA<sub>β</sub>, 6h par jour, du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation.  
11 Les auteurs ont rapporté des malformations vertébrales sur les portées des rates à 2700 ppm.  
12 La toxicité maternelle apparaissait à 550 ppm (baisse significative du poids, sédation, respiration  
13 pulsatoire durant l'exposition mais qui redevenait normale à la fin de l'exposition). Les lapines  
14 étaient exposées à des concentrations de 0, 36, 145 et 550 ppm (0 ; 0,2 ; 0,8 ; 3 mg.L<sup>-1</sup>) 6h par  
15 jour du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation. Une augmentation du risque de malformations plus  
16 prononcées chez la lapine que chez la rate a été observée, à partir de 550 ppm en l'absence de  
17 toxicité maternelle à cette dose. La cinétique d'élimination plus lente chez le lapin que le rat  
18 expliquerait la différence de sensibilité observée.

19 Hellwig *et al.* (1994) ont rapporté une foetotoxicité (augmentation du nombre de morts fœtales in  
20 utéro et du taux de malformations) dans la descendance de lapines. Les animaux (12 femelles  
21 par groupe) étaient exposés 6h par jour pendant la gestation (du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation)  
22 par inhalation (corps entier) à des concentrations de 0, 145, 225, 350 et 545 ppm de PGME<sub>β</sub>. Une  
23 toxicité maternelle à 545 ppm au 12<sup>ème</sup> jour de gestation a été observée et était caractérisée par  
24 une diminution du poids corporel. A 545 ppm, les auteurs rapportent 100 % de fœtus portant des  
25 malformations. A partir de 225 ppm, ils notent des malformations des doigts, des côtes et du  
26 sternum ainsi qu'une augmentation du nombre de morts fœtales.

27 Les auteurs ont rappelé la présence d'une toxicité maternelle à 545 ppm de PGME<sub>β</sub> dans leur  
28 étude alors que Merkle *et al.* (1987) (même condition d'exposition, 6h/jour par inhalation) ne  
29 relevaient pas de toxicité maternelle à la même dose de PGMA<sub>β</sub> chez le lapin. Ils ont expliqué  
30 que cette différence pourrait être due à des propriétés plus irritantes du PGME que de son acétate  
31 (et/ou par les différences mineures de cinétique entre l'alcool et l'acétate).

32 Carney *et al.* (1999) ont exposé des rats adultes (mâles et femelles) à 0, 300, 1000 et 3000 ppm  
33 de vapeurs de PGME contenant entre 1,86 et 1,90 % d'impureté PGME<sub>β</sub>, 6h par jour 5 jours par  
34 semaine (corps entier). Ils rapportent une atteinte significative de la fertilité chez le rat (femelles)  
35 ainsi qu'une réduction de la taille des portées de même que de la survie de la progéniture à 3000  
36 ppm. Ils précisent néanmoins que ces effets étaient accompagnés d'une toxicité maternelle (telle  
37 que la baisse de la fertilité, diminution de la taille des ovaires) très importante (NOEL de 300  
38 ppm). Les auteurs estiment un NOEL à 1000 ppm de PGME pour les effets sur la fertilité et sur  
39 la reproduction.

40 Carney *et al.* (2003) ont exposé dans une étude par gavage, un groupe de 20 lapines, gravides  
41 à une gamme de doses de 0, 10, 26 et 78 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de 2-MPA (7-19 jours de gestation). Ils  
42 rapportent que l'incidence de malformations des fœtus augmentait statistiquement à la plus haute  
43 dose. Ils précisent que la seule malformation spécifique observée sur plus d'un fœtus à cette  
44 dose (78 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) était des côtes soudées (observée sur 3 portées). D'autres types de  
45 malformations sont rapportés pour cette dose mais avec une seule observation (vésicule biliaire  
46 ectopique, spina bifida, queue courte, scoliose, héli vertébrée, oligodactylie). Concernant la  
47 toxicité maternelle, les auteurs décrivent une toxicité maternelle chez les animaux exposés à  
48 78 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> de 2-MPA notamment caractérisée par une diminution du poids corporel, une  
49 diminution significative du poids des reins, la perte de portées entières chez 3 lapines. A la dose  
50 de 26 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> une toxicité maternelle a également été mise en évidence mais avec une sévérité  
51 moindre (diminution du gain de poids faible mais statistiquement significative). Ils établissent un

1 LOEL<sup>17</sup> pour une toxicité sur le développement pour le 2-MPA à 78 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Les auteurs  
2 concluent à un risque négligeable pour le développement du fœtus au regard des faibles  
3 quantités de PGME<sub>β</sub> contenues dans les produits commerciaux. Dans la même étude, les auteurs  
4 ont testé, in vitro, les effets du 2-MPA et du PGME<sub>β</sub> sur le développement prénatal sur un modèle  
5 de culture d'embryons entiers de lapins. Les auteurs rapportent que ni le 2-MPA (1,0 ou 5,0 mM)  
6 ni le PGME<sub>β</sub> (0,5 ou 2,0 mM) n'ont provoqué d'effet indésirable.

7 Une étude de 3 générations sur le rat mâle, exposé oralement à deux solutions de PGME  
8 commercial avec 0,5 et 1,5 % d'impureté β, a mis en évidence une diminution significative du  
9 nombre de spermatozoïdes épидидymaires (1<sup>ère</sup> génération) à partir de 14,5 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>  
10 correspondant à la solution contenant 0,5% de PGME<sub>β</sub> (Lemazurier et al. 2005).

11

## 12 **3 Données de cinétique et de toxicodynamie** 13 **relatives à la substance chimique en cause**

14

15 Il existe peu de données de toxicocinétique concernant le PGME<sub>β</sub>.

### 16 **3.1 Absorption**

17 Les éthers de glycol et leurs acétates sont facilement absorbés par voie orale et par inhalation.  
18 L'absorption cutanée est également importante (Dugard *et al.* 1984).

19

#### 20 **3.1.1 Pulmonaire**

21 Le PGME<sub>β</sub>, bien que peu volatil peut être absorbé par voie pulmonaire sous forme d'aérosols  
22 (INRS 2014).

23

#### 24 **3.1.2 Cutanée**

25 Il n'existe pas de donnée spécifique au PGME<sub>β</sub>.

26

#### 27 **3.1.3 Orale**

28 Aucune donnée d'absorption par voie orale n'est disponible chez l'humain.

29 Carney *et al.* (2003) ont effectué une étude toxicocinétique chez des lapines (n=3 par groupe).  
30 Deux groupes ont reçu 67,5 et 270 mg/kg de poids corporel de PGME<sub>β</sub> par gavage. Les auteurs  
31 rapportent une rapide absorption du PGME<sub>β</sub> (Tmax de PGME<sub>β</sub> dans le sang < 1h).

## 32 **3.2 Distribution**

33 Aucune donnée d'absorption par voie orale n'est disponible chez l'humain.

34 Miller *et al.* (1986) ont exposé des rats mâles à 1 et 8,7 mmol.kg<sup>-1</sup> de PGME<sub>β</sub> marqué au carbone  
35 14 (<sup>14</sup>C). Les auteurs rapportent que les concentrations les plus élevées de radioactivité se  
36 trouvaient dans le sang et dans la peau 48h après l'exposition. Pour les animaux exposés à la  
37 plus forte dose, les quantités de radioactivité étaient légèrement plus élevées dans la peau que

---

<sup>17</sup> Tel que rapporté par les auteurs

1 dans le sang. Dans les deux cas, les auteurs retrouvent des quantités beaucoup plus faibles dans  
2 les autres tissus (foie, rein, cerveau, testicules, graisses).  
3 Malgré l'absence de donnée, il est admis un passage de la barrière foeto-placentaire pour les  
4 éthers de glycol (INRS, 2010b).

5

### 6 3.3 Métabolisme

7

#### 8 *Chez l'Homme*

9 Chez l'Homme, la transformation du PGME $\beta$  en acide 2-méthoxypropionique ou 2-MPA (principal  
10 métabolite du PGME $\beta$  et non produit par la métabolisation du PGME $\alpha$ ) est semblable à celle qui  
11 est observée chez l'animal, de l'ordre de 70% (Devanthery *et al.* 2003).

12

#### 13 *Chez l'animal*

14 Miller *et al.* (1986) ont étudié la distribution et le métabolisme du PGME $\beta$  chez le rat. Ils ont exposé  
15 des rats Fischer 344 par voie orale à du PGME $\beta$  marqué avec du  $^{14}\text{C}$  (1 et 8,7 mmol/kg de poids  
16 corporel) et procédé à l'analyse de l'air expiré, des tissus, des selles et des urines et ainsi isolé  
17 et identifié les métabolites. Quarante-huit heures après l'administration, 71 à 77 % de la  
18 radioactivité étaient présents dans l'urine, correspondant à respectivement 79 à 93 % d'acide 2-  
19 méthoxypropionique ou 2-MPA et 3 à 4 % de PGME $\beta$  sous forme glucuroconjuguée (2-méthoxy-  
20 1-propanol glucuronide) ; 10 et 17 % pour respectivement la plus forte et la plus faible doses  
21 étaient éliminés sous forme de dioxyde de carbone dans l'air exhalé.

22 Carney *et al.* (2003) ont étudié la toxicocinétique du PGME $\beta$  et montré sa conversion rapide en  
23 2-MPA. Suite à l'administration par voie orale de PGME $\beta$  à des lapines (67,5 et 270 mg.kg $^{-1}$ ), les  
24 concentrations dans le sang ont atteint leur maximum très rapidement (Tmax<1h) ; 4-8 heures  
25 après l'exposition, le PGME $\beta$  n'était plus détectable dans le sang (LOD = 50 ng/g sang). Les  
26 auteurs ont rapporté des temps de demi-vies de 0,5h et de 0,7h pour respectivement les doses  
27 de 67,5 et 270 mg.kg $^{-1}$  de PGME $\beta$ . En administrant par gavage 78 mg/kg de 2-MPA (0,75  
28 mmol/kg), la concentration sanguine de 2-MPA était maximale après 2-4h et presque identique à  
29 la concentration obtenue par gavage de 67,5 mg/kg de PGME $\beta$  (0,75 mmol/kg). La demi-vie  
30 sanguine du 2-MPA était relativement longue avec 33 et 44 heures pour respectivement des  
31 doses de 26 et 78 mg/kg de 2-MPA et 37 et 38h pour respectivement des doses de 67,5 et 270  
32 mg.kg $^{-1}$  de PGME $\beta$ .

33

34 La figure 1 représente le schéma métabolique du PGME $\beta$  et de son acétate. Le PGMA est  
35 rapidement hydrolysé (carboxylases) pour donner du PGME et de l'acide acétique chez le rat  
36 dans une étude *in vitro* (Stott *et al.* 1985). A titre de comparaison, le schéma métabolique du  
37 PGME  $\alpha$  est disponible en annexe (annexe 1).

38

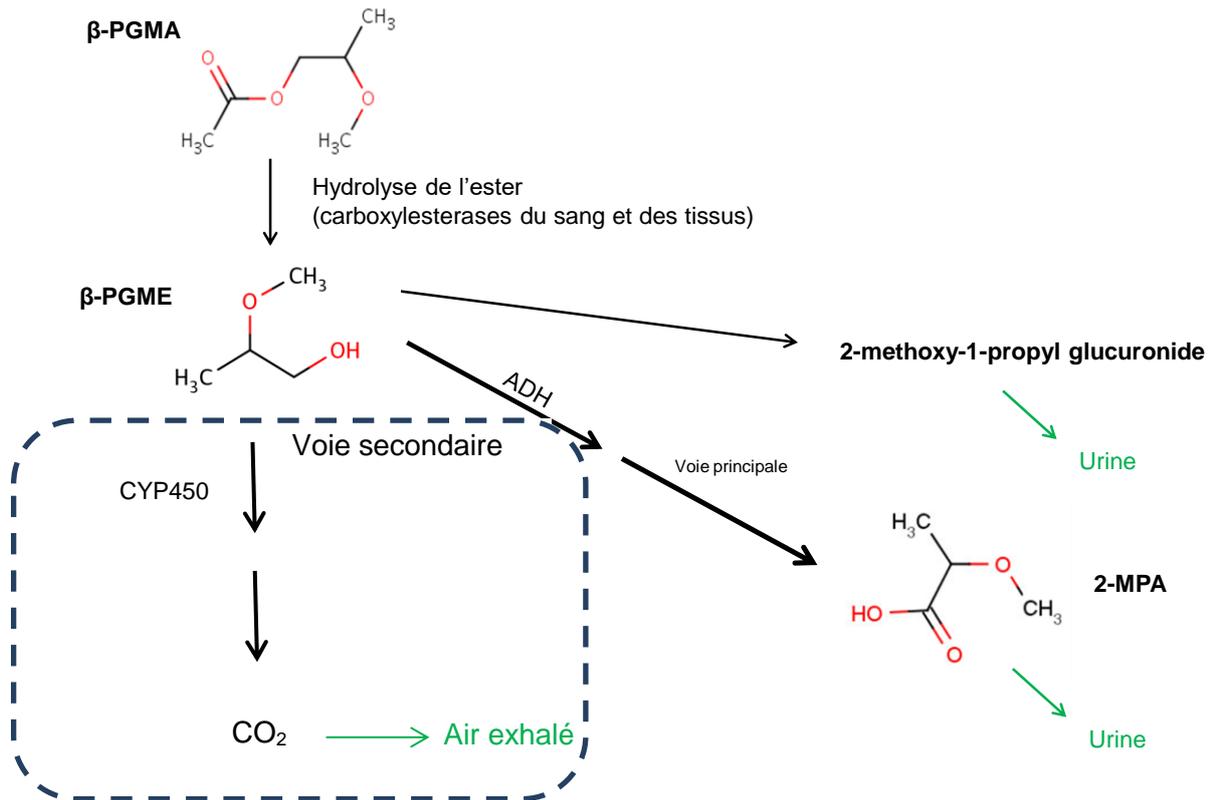
39

40

41

42

43



ADH : Aldéhyde désydogénase  
CYP450 : cytochrome P450

Figure 2 : Schéma métabolique du PGME<sub>β</sub> (adapté de Miller *et al.* 1986)

### 3.4 Excrétion

#### Chez l'Homme

Devanthery *et al.* (2003) ont exposé 6 hommes volontaires à du PGME commercial (majoritairement composé de l'isomère α avec 0,3 % d'isomère β) pendant 6h avec une pause de 30 minutes à la moitié de la période (soit 5h30 d'exposition effective). Chaque sujet a été exposé au total 6 fois, à 15, 50 et 95 ppm de PGME<sub>α</sub> avec et sans protection des voies respiratoires. Pour l'exposition sans protection des voies respiratoires (exposition aux vapeurs par les voies cutanée et respiratoire), la concentration urinaire de 2-MPA atteignait son maximum à la fin de l'exposition (5h30) et variait entre 0,73 et 2.21 mg/L (pour respectivement 50 et 95 ppm). Les concentrations urinaires de 2-MPA mesurées avant l'exposition étaient toutes inférieures ou égales à 0,30 mg/L. Les auteurs ont calculé un pourcentage d'élimination urinaire de 63-68 % sous forme de 2-MPA.

Pour estimer l'exposition cutanée, les 6 volontaires ont immergé une main (surface exposée non spécifiée<sup>18</sup>) dans une solution aqueuse de PGME<sub>α</sub> (10%) pendant 30 minutes puis une heure, et 2 volontaires parmi les 6 ont immergé une main dans une solution aqueuse de PGME (30 %)

<sup>18</sup> de l'ordre de 500 à 700 cm<sup>2</sup> (Berode *et al.* 1985)

1 pendant 1 heure. La concentration de 2-MPA mesurée dans l'urine variait d'une valeur inférieure  
2 à la limite de détection (LOD = 0,10 mg/L) à 2,01 mg/L (pour les 6 volontaires ayant immergé leur  
3 main dans la solution aqueuse à 10% de PGME<sub>α</sub> contenant 0,3% de PGME<sub>β</sub>).

4 Les auteurs ont attribué la présence de 2-MPA dans les urines avant l'exposition des volontaires  
5 à une exposition antérieure professionnelle et/ou environnementale, et à la longue demi-vie  
6 d'élimination du métabolite. Dans une étude de terrain, Laitinen (1997) a rapporté une demi-vie  
7 du 2-MPA urinaire de 15h.

8

#### 9 *Chez l'animal*

10 Dans l'étude de Miller *et al.* (1986) décrite précédemment, les auteurs ont identifié la présence  
11 de 2-MPA (majoritaire), le PGME<sub>β</sub> sous forme glucuroconjuguée représentant un très faible  
12 pourcentage.

13

14

## 15 **4 Identification des différents indicateurs** 16 **biologiques d'exposition et indicateurs** 17 **biologiques d'effets associés à la substance** 18 **chimique**

19

### 20 **4.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles**

21

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Acide 2-Méthoxypropionique (2-MPA)	Urine
PGME <sub>β</sub>	Urine

22

23 **Il existe très peu de données sur le PGME<sub>β</sub> urinaire, cet IBE ne sera donc pas**  
24 **traité par la suite.**

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

1  
2

## 4.1.1 Informations générales

Nom	Acide 2-Méthoxypropionique (2-MPA) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	DPGME et TPGME <sup>19</sup>
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires <sup>20</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes de terrain : <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Laitinen (1997b)</u> 26 peintres : exposition à 5,5 ± 9,5 ppm de PGMA (moyenne et une médiane à 1,03) avec &lt; 2,5% de PGMA<sub>β</sub> 2-MPA : moyenne arithmétique à 1,3 ± 1,6 mmol/mol créat) en fin de poste (FP) et une médiane à 0,53 mmol/mol créat</li> <li><u>Anundi et al. (2000)</u> 38 nettoyeurs de graffiti (dont 2 femmes) : exposition moyenne arithmétique à 5,2 ± 6,2 mg/m<sup>3</sup> (1,4 ± 1,7 ppm) de PGME<sub>α</sub> avec un pourcentage de PGME<sub>β</sub> non renseigné ; une moyenne géométrique et une valeur maximale, respectivement à 2,82 et 32,78 mg/m<sup>3</sup> 2-MPA : moyenne arithmétique à 6,81 μmol/L (0,71 mg/L) FP</li> <li><u>Ben-Brik et al. (2004)* France 2000-2001</u> 54 agents municipaux de Paris : pour des expositions non renseignées à du PGME<sub>α</sub> avec 0,5-5% de PGME<sub>β</sub> 2-MPA : 2 échantillons prélevés par sujet : moyennes arithmétiques de 1,24 ± 0,80 (1<sup>er</sup> échantillon urinaire) et 1,33 ± 0,98 mmol/mol créat (2<sup>ème</sup> échantillon urinaire) fin de semaine (FS) (à un mois d'intervalle)</li> <li><u>Crucq et Pereira (2016)</u> Peintres en carrosserie (n= ? – 46 échantillons) : pour une exposition non renseignée à du PGME, avec un pourcentage de PGME<sub>β</sub> non renseigné 2-MPA : Moyenne arithmétique à 0,35 mg/L et médiane à 0,13 mg/L (max 2,63 mg/L)</li> </ul> </li> <li>• Etudes sur volontaires : <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Devanbéry et al. (2003)</u> 6 volontaires exposés à 15, 50 et 95 ppm de PGME contenant 0,3% de PGME<sub>β</sub>. 2-MPA : 0,73 ± 0,12 et 2,21 ± 0,35 mg/L pour des expositions à 50 et 95 ppm. A 15 ppm, les niveaux excrétés sont inférieurs au bruit de fond pouvant atteindre en moyenne 0,30 mg/L.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>19</sup> Concernant la spécificité de cet IBE, selon le rapport ECETOC (2005), les auteurs suggèrent que le dipropylène monométhyléther (DPGME) et le tripropylène glycol monométhyléther (TPGME), également constitué de mélanges d'isomères, pourrait conduire à la formation de 2-MPA. L'INRS (2010c) rapporte que le DPGME pourrait théoriquement conduire à la formation de 61% de PGME<sub>β</sub> et de 39% de PGME<sub>α</sub> (en considérant un clivage métabolique de 100%) ; une étude chez le rat et le lapin (Breslin et al., 1996) ne semble pas confirmer ces pourcentages.

<sup>20</sup> Valeurs telles que rapportées par les auteurs. Aucune publication ne précise si les concentrations rapportées sont celles du 2-MPA libre ou total

Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	Poids moléculaire 2-MPA : 104,1 Poids moléculaire créatinine: 113,12 1 mg/L = 9,6 µmol/L 1 µg/g créatinine = 1,087 µmol/mol de créatinine
Concentrations dans la population générale <sup>21</sup>	<p><u>Ben Brick et al. (2004)*</u> : 55 agents municipaux non exposés professionnellement          2-MPA : moyennes arithmétiques de 1,02 ± 0,52 à 1,12 ± 0,98 mmol/mol créat</p> <p><u>Multigner et al. (2007)*</u> :          53 agents municipaux non exposés professionnellement          2-MPA : 100% des prélèvements supérieurs à la LOQ (0,05 mg/L), médiane à 1,12 mg/g créat et valeur maximale à 2,50 mg/g créat. France 2000-2001.</p> <p><u>Cohorte PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens, Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance)</u> - France, 2002-2006          3421 femmes enceintes          Exposition évaluée par auto-questionnaires et matrice emploi-exposition</p> <p>1- <u>Labat et al. (2008)</u> : étude pilote sur 200 sujets sélectionnés selon leurs expositions professionnelles<sup>22</sup>)          22,5% (45/200) supérieures à la LOQ de 0,05 mg/L, moyenne géométrique à 0,43 mg/g créatinine et valeur maximale à 8,75 mg/g créat.</p> <p>2- <u>Cordier et al. (2012)*</u> : Etude cas-témoins (79 cas de malformations fœtales et 580 contrôles)          5% (30/580) supérieures à la LOD<sup>23</sup> de 0,05 mg/L, médiane &lt; LOD et valeur maximale à 0,72 mg/L</p> <p>3- <u>Garlantézec et al. (2012)*</u> : 6% (31/451) supérieures à la LOD<sup>11</sup> de 0,05 mg/L, médiane &lt; 0,05 mg/L et valeur maximale à 0,72 mg/L. Moyenne géométrique calculée à 0,15 mg/L pour les valeurs supérieures ou égales à la LOD</p> <p>4- <u>Garlantézec et al. (2013)*</u><sup>24</sup> : 6,9% (29/519) supérieures à la LOD<sup>11</sup> de 0,05 mg/L, médiane &lt; LOD et valeur maximale à 0,76 mg/L. Médiane calculée à 0,13 mg/L pour les valeurs supérieures ou égales à la LOD</p>

<sup>21</sup> ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

<sup>22</sup> Les auteurs ont été contactés et ont précisé que pour l'étude pilote PELAGIE (Labat et al 2008), les sujets avaient été sélectionnés selon leur exposition professionnelle aux solvants afin de procéder aux analyses avec les niveaux de métabolites urinaires les plus élevés

<sup>23</sup> Les auteurs ont été contactés et ont précisé qu'il s'agissait d'une limite de quantification (Cf Labat et al 2008, étude Pilote de PELAGIE)

<sup>24</sup> Les sujets des études de Garlantézec et al. 2012 et 2013 sont similaires

Concentrations dans la population générale <sup>25</sup>	<p><u>Fromme (2013) :</u> Population générale allemande : n=44 (31 femmes et 13 hommes) 2-MPA : 34% &gt; LOQ de 0,01 mg/L, médiane à 0,01 mg/g créat (&lt; 0,01 mg/L), valeur maximale à 0,13 mg/g créat (0,08 mg/L) et 95<sup>ème</sup> percentile à 0,04 mg/g créat (0,02 mg/L).</p> <p><u>Nisse et al. (2017)* :</u> Enquête IMEPOGE (imprégnation de la population générale à différents polluants environnementaux) en France, 2008-2010 N= 2000 sujets (hommes et femmes) 2-MPA détecté (&gt; 0,01 mg/L) dans 70% des urines recueillies chez 120 sujets mais pas de quantification possible (&lt; 0,05 mg/L)</p> <p><u>Warenbourg et al. (2017)* :</u> Etude cas-témoins de la cohorte mères-enfants EDEN (Etude des déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant en France, 2002-2006) et PELAGIE N = 29 cas et 86 témoins</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-EDEN : 25,4% (17/67) supérieures à la LOD de 0,05 mg/L avec une, médiane &lt; 0,05 mg/L</li> <li>▪ 2-PELAGIE, 2,1% (1/48) supérieures à la LOD avec une médiane &lt; LOD.</li> </ul>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	USA - ACGIH (BEI) Allemagne - DFG (BAT) Québec - IRSST (IBE) Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	France : biomarqueur proposé mais valeur non déterminée ** Suisse : NR Belgique : NR

- 1
- 2 \* les analyses ont été réalisées par le même laboratoire d'analyse (Laboratoire de Toxicologie et Génopathies - CHRU Lille)
- 3 \*\* selon Biotox : « Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations urinaires de 2-MPA sont inférieures à 0,30
- 4 mg/L (limite de détection à 0,1 mg/L). »

5

6 **4.1.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme**

7 **pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles**

8

9 Le 2-MPA le seul IBE pour lequel des données sont disponibles, et pour lequel il existe des

10 relations entre la concentration urinaire et les effets sanitaires mais aussi des corrélations avec

11 les concentrations atmosphériques (cf paragraphes ci-dessous).

12 La DFG (2006) a décrit une méthode analytique (chromatographie en phase gazeuse avec

13 colonne capillaire couplée à la spectrométrie de masse) pour les acides alcoxycarboxyliques

14 dans l'urine, en tant que métabolites des éthers de glycol qui ont un groupe hydroxyle primaire.

<sup>25</sup> ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95<sup>ème</sup> percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

1 Cette méthode a été validée pour la surveillance biologique de l'exposition au PGME $\beta$  et à son  
2 acétate.

3 Devanthéry et al. (2003) rapportent des variations inter-individuelles importantes pour les  
4 concentrations de 2-MPA chez des volontaires exposés aux mêmes concentrations  
5 atmosphériques de PGME $\alpha$  avec 0,3 % de PGME $\beta$  (à 95 ppm de PGME $\alpha$  la concentration urinaire  
6 de 2-MPA variait entre 1,19 et 3,21  $\mu\text{g.L}^{-1}$  et à 50 ppm entre 0,6 et 0,95  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ). Selon les auteurs  
7 ces variations étaient probablement dues à différents paramètres, incluant des facteurs  
8 biochimiques ou physiologiques.

9 De façon plus générale, l'exposition simultanée aux alcools est susceptible d'inhiber partiellement  
10 la formation et l'élimination des métabolites acides des éthers de glycol.

11 De plus, un inconvénient potentiel réside dans les techniques d'analyse qui permettent  
12 difficilement la mesure en population générale en raison de limites de quantification trop élevées.

13 **Le 2-MPA urinaire, métabolite majoritaire du PGME $\beta$ , semble pertinent comme IBE à**  
14 **l'isomère  $\beta$  du PGME et de son acétate.** D'ailleurs, la DFG recommande le dosage du 2-MPA  
15 urinaire, en plus du PGME $\alpha$  libre urinaire, pour le suivi des salariés exposés au PGME (DFG,  
16 2013).

17

18 **Tableau 2 : résumé des avantages et inconvénients du 2-MPA urinaire**

19

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
2-MPA	urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spécificité (non produit par PGME<math>\alpha</math>)<sup>26</sup></li> <li>• Méthodes d'analyses validées.</li> <li>• Prélèvements non invasifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grandes variations inter individuelles.</li> <li>• Possible interférence due aux alcools</li> <li>• LOQ et LOD élevées</li> </ul>

20

21

## 22 4.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

23 Aucun indicateur biologique d'effets précoces n'a été retrouvé dans la littérature.

24

25

26

27

28

29

<sup>26</sup> Concernant la spécificité de cet IBE, selon le rapport ECETOC (2005), les auteurs suggèrent que le dipropylène monométhyléther (DPGME) et le tripropylène glycol monométhyléther (TPGME), également constitué de mélanges d'isomères, pourraient conduire à la formation de 2-MPA. L'INRS (2010c) rapporte que le DPGME pourrait théoriquement conduire à la formation de 61% de PGME $\beta$  et de 39% de PGME $\alpha$  (en considérant un clivage métabolique de 100%) ; une étude chez le rat et le lapin (Breslin et al., 1996) ne semble pas confirmer ces pourcentages.

## 5 Informations concernant le 2-MPA urinaire comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

### 5.1 Données bibliographiques sur la relation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour le 2-MPA

#### Chez l'Homme

Cordier *et al.* (2012) ont étudié la relation entre l'exposition professionnelle à des solvants pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales dans une étude cas-témoins (94 cas, 580 témoins) de la cohorte PELAGIE (3421 femmes enceintes suivies en Bretagne entre 2002 et 2006). Les femmes enceintes (moins de 19 semaines de grossesse) ont été recrutées de 2002 à 2006 ; elles avaient toutes une activité professionnelle au début de leur grossesse. A l'inclusion, un questionnaire leur a été proposé. Ce questionnaire portait sur les caractéristiques socio-démographiques, le métier exercé, l'exposition aux produits contenant des solvants, l'historique médical et les habitudes de consommation (tabac, alcool). En parallèle, un échantillon d'urine a été recueilli (premières urines du matin). Les malformations ont été étudiées par des équipes d'obstétriciens et de pédiatres (un suivi de 2 ans a permis de retrouver des malformations ultérieures). Aussi, 94 enfants ont été identifiés avec des malformations majeures. Les auteurs ont tiré au sort 580 « témoins » parmi les 3269 sujets sains.

Les auteurs ont évalué les expositions professionnelles aux solvants chez des femmes enceintes (en début de grossesse) par le biais de trois méthodes :

- une matrice emploi-exposition,
- un auto-questionnaire sur l'exposition professionnelle
- des mesures d'indicateurs biologiques urinaires

Les auteurs ont analysé dans des échantillons d'urine de femmes en début de grossesse les niveaux de 8 acides alkoxy-carboxyliques principaux métabolites d'éthers de glycol, dont le 2-MPA. Concernant l'auto-questionnaire, les sujets devaient décrire leur exposition professionnelle à 11 classes de produits contenant des solvants (ainsi que la fréquence d'utilisation) ; elles étaient également interrogées sur les expositions extra-professionnelles aux solvants, durant les loisirs pendant les 3 mois précédant l'inclusion. Les auteurs rapportent que le risque de malformations fœtales augmentait de façon linéaire avec l'exposition professionnelle aux solvants évaluée via la matrice ou l'auto-questionnaire. Ils précisent que les expositions non professionnelles n'étaient pas associées au risque de malformation majeure. Ils ont observé une association positive entre la détection de 2-MPA dans les urines et le risque de malformations fœtales majeures, en particulier, un défaut de l'appareil urinaire. Les sujets étaient classés en deux groupes : un groupe avec des concentrations de 2-MPA urinaire mesurées au-dessus de 0,05 mg.L<sup>-1</sup> (citée comme limite de détection dans l'article)<sup>27</sup> et un groupe avec des concentrations inférieures à cette limite de détection. Ils rapportent un OR de 2,9 (avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,2 et 6,8) pour le risque de malformation fœtale associé à un niveau de 2-MPA dans les urines supérieur à 0,05 mg.L<sup>-1</sup>.

<sup>27</sup> Les auteurs ont été contactés et ont précisé qu'il s'agissait d'une limite de quantification (Cf Labat *et al* 2008, étude Pilote de PELAGIE)

1 Les auteurs précisent avoir effectué des ajustements (âge maternel à l'inclusion, niveau  
2 d'éducation, consommation d'alcool et de tabac et la supplémentation en acide folique).  
3  
4

## 5 **5.2 Données bibliographiques sur les relations entre les** 6 **concentrations atmosphériques de PGME et le 2-MPA urinaire**

### 8 **Etudes de terrain**

9 Laitinen *et al.* (1997b) ont analysé le 2-MPA urinaire chez 54 travailleurs de sérigraphie exposés  
10 à une concentration moyenne pondérée sur 8 heures de  $5,46 \pm 9,52$  ppm de  $\text{PGMA}_\alpha$  (médiane :  
11 1,03 ppm  $n=26$ , prélèvements individuels). Ce  $\text{PGMA}$  commercial contenait moins de 2,5 %  
12 d'impureté de  $\text{PGMA}_\beta$ . La moyenne des concentrations urinaires de 2-MPA mesurée chez les  
13 travailleurs était de  $1,27 \pm 1,60$  mmol/mol créatinine ( $1,60 \pm 2,00$  mg/L, moyenne arithmétique  $\pm$   
14 écart type), avec une médiane à 0,53 mmol/mol créatinine (0,66 mg/L), sur 26 échantillons  
15 recueillis immédiatement après la fin du quart de travail. Il existait une corrélation linéaire entre  
16 le 2-MPA excrété et l'exposition professionnelle au  $\text{PGMA}_\alpha$  :

$$17 Y = 0,16 x + 0,26 \quad R^2=0,78 \quad (n = 26)$$

18 où « y » représente le 2-MPA urinaire en mmol/mol créatinine, et « x » est l'exposition pondérée  
19 sur 8 heures au  $\text{PGMA}_\alpha$  en ppm

20  
21 Anundi *et al.* (2000) ont réalisé une étude en Suède chez des nettoyeurs de graffiti, qui utilisent  
22 de nombreux solvants différents ( $n = 38$ , 36 hommes et 2 femmes, âge médian de 31 ans).  
23 Plusieurs produits de nettoyage contenaient des éthers de glycol, parmi lesquels du PGME. Les  
24 concentrations atmosphériques de  $\text{PGME}_\alpha$  pondérées sur 8 heures de travail et mesurées sur  
25 des prélèvements individuels (débit 15 ml/min) variaient entre 0,02 et 32,78 mg/m<sup>3</sup> (de 0.0054 à  
26 8,92 ppm), avec une moyenne arithmétique ( $\pm$ SD) de  $5,17 \pm 6,24$  mg/m<sup>3</sup> ( $1,40 \pm 1,70$  ppm) et une  
27 moyenne géométrique de 2,82 mg/m<sup>3</sup> (0.77 ppm). Des échantillons de sang et d'urine ont été  
28 prélevés en fin de poste de travail. L'usage d'équipements de protection personnelle variait  
29 considérablement : 42 % des nettoyeurs utilisaient des masques le jour des prélèvements, 42 %  
30 des vêtements de protection et 87 % des gants. Aucun éther de glycol n'a été détecté dans les  
31 échantillons d'urine. Toutefois, du 2-MPA a été détecté dans presque tous les échantillons  
32 d'urine, y compris ceux des 18 témoins non exposés professionnellement. Les auteurs indiquent  
33 que la moyenne arithmétique des concentrations urinaires de 2-MPA était de 6,81  $\mu\text{mol}$  (0,71  
34 mg/l). La concentration de 2-MPA était significativement plus élevée chez les 38 nettoyeurs de  
35 graffiti que chez les 18 personnes travaillant dans des bureaux et considérés comme non  
36 exposés ( $p = 0,0002$ ), mais elle n'était pas significativement plus élevée que chez les 10  
37 travailleurs affectés au dépôt et initialement considérés comme également non exposés ( $p =$   
38 0,137) (résultats rapportés uniquement sous la forme d'un graphique dans l'étude).

### 39 40 **Etude chez des volontaires**

41 Devanthéry *et al.* (2003) ont exposé 6 volontaires à 15, 50 et 95 ppm de vapeur de PGME  
42 contenant des petites quantités de son isomère  $\beta$  (0,3 %), pendant 6 heures (exposition  
43 pulmonaire et cutanée). Les concentrations urinaires de 2-MPA, métabolite du  $\text{PGME}_\beta$ , avant  
44 exposition au PGME variaient entre une valeur inférieure à la limite de détection de 0,10 mg/L et  
45 0,30 mg/L. La concentration urinaire de 2-MPA avait atteint son maximum à la fin de l'exposition  
46 et était comprise entre 1,19 et 3,29 mg/L. Les concentrations urinaires de 2-MPA montrent une  
47 corrélation avec l'exposition au PGME, et donc la quantité de  $\text{PGME}_\beta$  inhalée.

48 Les 6 volontaires ont aussi immergé une main dans une solution aqueuse de  $\text{PGME}_\alpha$  (10 % ou

1 30 %), pendant 30 minutes ou 1 heure. La concentration de 2-MPA dans l'urine (prélevée après  
2 l'exposition jusqu'au matin suivant) variait alors entre une valeur inférieure à la limite de détection  
3 (LOD = 0,10 mg/L) et 2,01 mg/L.

4 La proportion d'isomère  $\beta$  présent dans la forme commercialisée du PGME a été très variable  
5 d'une étude à l'autre et le PGME $\beta$  ne dispose pas de VLEP. Aussi, les études rapportant des  
6 corrélations entre le PGME $\alpha$  atmosphérique et le 2-MPA ne permettent pas d'en déduire une  
7 relation entre le PGME $\beta$  et le 2-MPA avec certitude. Cela ne permet pas de dériver une valeur  
8 biologique limite pour l'exposition à l'isomère  $\beta$ .

9

### 10 **5.3 Facteurs pouvant affecter l'interprétation des dosages du 2-** 11 **MPA**

12 De façon plus générale, l'exposition simultanée aux alcools est susceptible d'inhiber partiellement  
13 la formation et l'élimination des métabolites acides des éthers de glycol.

14 Devanthéry *et al.* (2003) ont observé des variations inter-individuelles importantes des  
15 concentrations de 2-MPA urinaire chez des volontaires exposés aux mêmes concentrations  
16 atmosphériques de PGME, probablement en raison de différents paramètres, incluant des  
17 facteurs biochimiques ou physiologiques.

18 Cordier *et al.* (2012) ont étudié l'influence des conditions d'échantillonnage sur les analyses de  
19 2-MPA urinaire, y compris le temps de transport à température ambiante, la durée du stockage à  
20  $-20^{\circ}\text{C}$ , le type d'acide stabilisateur (HCl ou  $\text{HNO}_3$ ) et des paramètres individuels, comme le niveau  
21 de créatinine. La durée du transport à température ambiante influe sur les niveaux et la détection  
22 du 2-MPA urinaire. La durée du stockage des urines à  $-20^{\circ}\text{C}$  apparaît uniquement critique  
23 lorsque leur conservation est supérieure à 1376 jours (pratiquement 4 ans). Par conséquent, les  
24 auteurs ont ajusté sur tous les paramètres mentionnés ci-dessus, considérés comme facteurs de  
25 confusion potentiels, lors de l'estimation de l'OR (odds ratio) pour le risque de malformations  
26 fœtales associé aux niveaux urinaires des métabolites.

27

### 28 **5.4 Modalités et précautions particulières concernant les** 29 **prélèvements biologiques pour le 2-MPA**

30

#### 31 **5.4.1 Moment de prélèvement**

32 Considérant la toxicocinétique du 2-MPA urinaire dont la demi-vie rend prévisible une  
33 accumulation au cours de la semaine de travail, le prélèvement des urines doit être effectué en  
34 fin de poste et en fin de semaine de travail.

35

#### 36 **5.4.2 Méthodes de prélèvement**

37 Les prélèvements doivent être réalisés dans des flacons en polypropylène de 10 mL (Cordier et  
38 *al.* 2012, appendix), avec de l'acide chlorhydrique (1mM) afin d'éliminer la prolifération  
39 bactérienne lorsque l'acheminement du prélèvement par un transporteur dépasse 24h à  
40 température ambiante. L'ajout d'acide permet également d'optimiser l'analyse du 2-MPA grâce à  
41 un meilleur taux d'extraction de la matrice urinaire.

42

#### 43 **5.4.3 Conservation, transport des prélèvements**

44 Il est recommandé de réaliser le transport rapidement à une température de  $4^{\circ}\text{C}$ . A l'arrivée au  
45 laboratoire, les échantillons urinaires doivent être conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à leur analyse.

## 6 Biométrie

Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées et décrites dans le tableau ci-dessous pour le 2-MPA. L'objectif n'est pas ici de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques.

2-MPA urinaire			
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	Analyse en GC-MS, après hydrolyse acide et dérivatisation avec MTBSTFA*	GC-MS mode NCI après estérification avec PFBBr.	Analyse en GC-MS, après hydrolyse acide et dérivatisation avec MTBSTFA
Références bibliographiques	DFG, 2006	Labat et al., 2008	Fromme et al., 2013
Ajustement pH		6	5-7
Limite de détection	0,05 mg.L <sup>-1</sup>	0,01 mg.L <sup>-1</sup>	NR
Limite de quantification	NR	0,05 mg.L <sup>-1</sup>	0,01 mg.L <sup>-1</sup>
Fidélité	Répétabilité (CV %) : 6,6 et 2,9 pour 1 et 20 mg.L <sup>-1</sup> , respectivement	Répétabilité (CV %) < 10 pour 0,5 mg.L <sup>-1</sup>	NR
Justesse	Taux de récupération (%) : 87,5 ; 82,5 et 79,9 pour 1, 10 et 50 mg.L <sup>-1</sup> , respectivement	NR	NR
Standard Interne	Acide pentafluorophénoxyacétique	Acide 2-pentoxyacétique	Acide pentafluorophénoxyacétique
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	Non	Non	Non

\* MTBSTFAS : *N-tert*-Butyldiméthylsilyl-*N*-méthyltrifluoroacétamide

\* PFBBr : Bromure de pentafluorobenzyle

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer

## 7 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Il n'existe actuellement aucune VLEP en France pour le PGME $\beta$  et son acétate, cependant l'isomère majoritaire, le PGME $\alpha$  et son acétate dispose depuis 2007 de valeurs limites contraignantes, à savoir une VLEP-8h de 50 ppm et une VLCT-15 min de 100 ppm<sup>28</sup>.

En 2008, suite à ses travaux sur les éthers de glycol, l'AFSSET a recommandé la surveillance biologique en milieu professionnel par le développement d'IBE pour le PGME $\beta$ .

### 7.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Les effets reprotoxiques observés chez l'animal (décrits plus haut) sont considérés comme étant transposables à l'Homme. Des données étant disponibles chez l'Homme, les études chez l'animal n'ont pas été utilisées dans le cadre de la construction des valeurs.

#### 7.1.1 Valeur limite biologique

Seule l'étude de Cordier et al. 2012 chez la femme enceinte permet de mettre en évidence une relation (statistiquement significative) entre un effet, des malformations congénitales majeures, et la concentration de 2-MPA urinaire dans le cas d'une exposition au PGME $\beta$ , malgré les niveaux urinaires faibles mesurés. Cette étude cas-témoins chez les femmes professionnellement exposées (94 cas et 580 témoins) nichée au sein de la cohorte PELAGIE (3421 femmes enceintes) est retenue afin de recommander une valeur limite biologique (VLB).

Les auteurs rapportent que le risque de malformation augmente avec l'exposition (aux solvants) mesurée soit par le questionnaire soit par la matrice emploi-exposition. Pour le 2-MPA, un OR de 2,9 (IC à 95% : [1,2-6,8]) est observé pour l'ensemble des malformations majeures (pour les malformations des voies urinaires un OR de 5,3 est retrouvé avec un IC à 95% : 1,0-27,2). Les auteurs ne rapportent pas d'OR statistiquement significatif pour le risque de malformations majeures concernant les autres métabolites des éthers de glycol.

Ces résultats permettent d'identifier la limite de quantification de 0,05 mg.L<sup>-1</sup> de 2-MPA urinaire comme LOAEL pour les effets sur le développement (malformations majeures) du PGME $\beta$ .

Les sujets de l'étude étant des femmes enceintes il n'apparaît pas pertinent d'appliquer un facteur d'ajustement interindividuel puisqu'il s'agit de la population la plus sensible en milieu de travail. En appliquant un facteur d'ajustement pour passer d'un LOAEL à un NOAEL de 3, la valeur limite biologique est de 0,017 mg.L<sup>-1</sup>, arrondie à **0,02 mg.L<sup>-1</sup>**.

**La VLB recommandée par le CES pour le 2-MPA urinaire sur un prélèvement de FP est par conséquent arrondie à 0,02 mg.L<sup>-1</sup>.**

#### 7.1.2 Valeurs biologiques de référence

Les études réalisées sur de larges cohortes et permettant de déterminer une valeur pour le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des concentrations de 2-MPA urinaire en population générale en Warembourg *et al.* 2017, Nisse *et al.* 2017) ne peuvent être retenues en raison d'un taux de

<sup>28</sup> Article R.4412-149 du Code du travail modifié par décret n°2016-344 du 23 mars 2016

1 détection trop faible. Dans les études plus anciennes, les valeurs retrouvées en population  
2 générale ne sont certainement plus représentatives de l'exposition actuelle en raison d'une  
3 diminution ces dernières années de la concentration de l'impureté  $\beta$  dans les formes  
4 commerciales du PGME. Une étude en Allemagne (Fromme *et al.* 2013) avec 44 sujets hommes  
5 et femmes fournit une valeur de 95<sup>ème</sup> percentile de 0,02 mg.L<sup>-1</sup> mais avec un effectif trop restreint  
6 pour être retenue.

7 **Concernant le 2-MPA, aucune VBR ne peut donc être recommandée.**

8

## 9 **7.2 Modalités et précautions particulières concernant les** 10 **prélèvements biologiques le 2-MPA**

11

12 Le prélèvement doit être effectué en fin de poste et de préférence en fin de semaine de travail. Il  
13 est recommandé de réaliser le transport rapidement à une température de 4°C.

14 Si le transport est effectué à température ambiante, il est préférable d'acidifier les échantillons  
15 urinaires lors du prélèvement. A l'arrivée au laboratoire, les échantillons urinaires sont conservés  
16 à - 20 °C jusqu'à leur analyse.

17

## 18 **7.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats**

19

20 Les conditions d'échantillonnages ainsi que la consommation d'alcool peuvent interférer dans les  
21 résultats du dosage de 2-MPA.

22 De plus, certains paramètres physiologiques (tels que la morphologie corporelle et la capacité  
23 pulmonaire) peuvent expliquer les différences interindividuelles pour une même exposition.

24

# 25 **8 Conclusions de l'expertise collective**

26

27 Les valeurs limites biologiques (VLB) proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au  
28 PGME $\beta$  ou 2-méthoxypropan-1-ol et à son acétate sont :

29

### 30 **2-MPA urinaire en fin de semaine – fin de poste**

31 VLB basée sur un effet sanitaire : **0,02 mg.L<sup>-1</sup>**

32 Valeur Biologique de Référence (VBR) : **aucune**

33

34 **Les limites de quantification des méthodes d'analyse devraient être améliorées pour**  
35 **permettre une quantification adéquate du 2-MPA urinaire.**

36

37

38

39

40

1  
2  
3  
4  
5  
6

## 7 **Références bibliographiques**

8

- 9 ACGIH. (2013). 1-Methoxy-2-Propanol: TLV® Chemical Substances 7th Edition Documentation.  
10 Publication #7DOC-350.
- 11 Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). (2006). Impuretés  
12 Toxiques pour la reproduction dans les Produits contenant du 1-méthoxy-propan-2-ol (2PG1ME) ou son  
13 acétate (2PG1MEA). Pertinence sanitaire de seuil de 0,5% pour l'impureté bêta et son actétate (1PG2ME  
14 et 1PG2MEA). Décembre 2006
- 15 Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). (2008). Les éthers de  
16 glycol. Synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en  
17 France. Septembre 2008
- 18 ANSES. (2008, rév. 2010). Les fiches CMR. Consulté le 05/01, 2014, sur Substitution-cmr.fr:  
19 [http://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=fiches\\_cmr](http://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=fiches_cmr)
- 20 Anundi, H., Langworth, S., Johanson, G., Lind, M.-L., Akesson, B., Friis, L., et al. (2000). Air and biological  
21 monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health*, 73, 561-69.
- 22 Ben-Brik, E., Jérôme, L., Arnaud, I., Yous, S., Labat, L., Haguenoer, J., et al. (2004). Exposure to glycol  
23 ethers in a population of French men evaluated by measurement of alkoxy-carboxylic acids. *Int Arch Occup  
24 Environ Health*. 77, 368-372.
- 25 Carney, E., Pottenger, L., Johnson, K., Liberacki, A. B., Dryzga, M., Hansen, S., et al. (2003). Significance  
26 of 2-methoxypropionic acid formed from (beta)-propylene glycol monomethyl ether: integration of  
27 pharmacokinetic and developmental toxicity assessments in rabbits. *Toxicological Sciences*, 71, 217-228.  
28 [Etude financée par l'industrie].
- 29 Cordier, S., Garlantezec, R., Labat, L., Rouget, F., Monfort, C., Bonvallot, N., et al. (2012). Exposure During  
30 Pregnancy to Glycol Ethers and Chlorinated Solvents and the Risk of Congenital Malformations.  
31 *Epidemiology*, 23 (6), 806-812.
- 32 Corley R. A., Bartels M. J., Carney E. W., Weitz K. K., Soelberg J. J., Gies R. A., et al (2005). Development  
33 of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Ethylene Glycol and Its metabolite, Glycolic Acid, in  
34 Rats and Humans *Toxicological Sciences* 85
- 35 Devanthéry, A., Berode, M., Droz, P., & Pulkkinen, J. (2003). Propylene glycol monomethyl ether  
36 occupational exposure (PGME). 4. Analysis of 2-methoxypropionic acid in urine. *Int Arch Occup Environ  
37 Health*, 76, 151-155.
- 38 DFG. (2006). Alkoxy-carboxylic acids in urine as metabolites of glycol ethers with a primary alcohol group.  
39 Dans *The MAK-Collection Part IV : Biomonitoring Methods Vol. 10* (pp. 55-80).
- 40 DFG. (2013). MAK- und BAT-Werte-Liste: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische  
41 Arbeitsstofftoleranzwerte. Weinheim, Allemagne.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- 42 DFG. (2008). Propylene and diethylene glycol ethers (p. 231). Dans *The MAK Collection Part IV:  
43 Biomonitoring Methods Vol. 11* (Vol. 11, pp. 231-260).
- 44 Domoradzki, J., Brzak, K., & Thornton, C. (2003). Hydrolysis kinetics of propylene glycol monomethyl ether  
45 acetate in rats in vivo and in rat and human tissues in vitro. 75, 31-39. [Etude financée par l'industrie].
- 46 Dugard, P., Walker, M., Mawdsley, S., & Scott, R. (1984). Absorption of some glycol ethers through human  
47 skin in vitro. *Environ Health Perspect*, 57, 193-197.

- 1 ECETOC. 2005. The toxicology of glycol Ethers and its relevant to man. ECETOC technical report N°95
- 2 FIOH. (2013). Biomonitorering av exponering för kemikalier (En suédois: La biosurveillance de l'exposition  
3 aux produits chimiques).
- 4 FIOH. (2013-2014). Kemikaali-altistumisen Biomonitorointi 2013-2014 [En finnois: Biomonitorage de  
5 l'exposition chimique - Instructions pour l'échantillonnage 2013-2014]. Tampere: Juvenes Print – Suomen  
6 Yliopistopaino Oy.
- 7 Fromme, H., Nitschke, L., Boehmer, S., Kiranoglu, M., Göen, T., & HBMnet., f. (2013). Exposure of German  
8 residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. Chemosphere,  
9 90 (11), 2714-21.
- 10 Garlantézec, R., Multigner, L., Labat, L., Bonvallot, N., Pulkkinen, J., Dananché, B., et al. (2012). Urinary  
11 biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of  
12 exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. Occup Environ Med, 69 (1), 62-  
13 70.
- 14 Garlantézec, R., Warembourg, C., Monfort, C., Labat, L., Pulkkinen, J., Bonvallot, N., Multigner, L.,  
15 Chevrier, C., Cordier S. (2013). Urinary Glycol Ether Metabolites in Women and Time to Pregnancy: The  
16 PELAGIE Cohort. Environmental Health Perspectives.
- 17 Guest, D., Katz, G., & Astill, B. (1982). Aliphatic carboxylic acids. In Patty's Industrial Hygiene and  
18 Toxicology, 3rd rev., vol. 2C, Chap. 59, p. 4901-4987. New York: G.D. Clayton and F.E. Clayton Eds.
- 19 Hellwig, J., Klimisch, H-J., Jäckh, R. (1994). Prenatal Toxicity of inhalation exposure to 2-Methoxypropanol-  
20 1 in rabbits. Fundamental and applied toxicology, 23, 608-613.
- 21 INRS. (2014). 2-Methoxy-1-propanol. BIOTOX. Base de données BIOTOX accessible via le lien :  
22 [http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage\\_349](http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_349) (consulté en 2018)
- 23 INRS. (2010c). Fiche DEMETER - n° DEM 042 : 1-(2-méthoxy-1-méthyléthoxy)-2-propanol
- 24 INRS. (2010b). Fiche DEMETER - n° DEM 038- 1-Méthoxy-2-propanol (2PG1ME).
- 25 INRS. (2010a). Fiche toxicologique FT221: 1-Méthoxy-2-propanol et son acétate.
- 26 Institut National de la Santé et de la recherche Médicale (INSERM). (2006). Ethers de glycol : Nouvelles  
27 données toxicologiques
- 28 Institut National de la Santé et de la recherche Médicale (INSERM). (1999). Ethers de glycol : Quels risques  
29 pour la santé ? Expertise collective
- 30 Kumagai, S., Oda, H., & al. (1999). Uptake of 10 polar organic solvents during short-term respiration.  
31 Toxicol Sci, 48 (2), 255-263.
- 32 Labat, L., Humbert, L., Dehon, B., Multigner, L., Garlantezec, R., Nisse, C., et al. (2008). Dosage des  
33 métabolites urinaires des éthers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplée à la  
34 spectrométrie de masse. Ann Toxicol Anal, 20 (4), 227-232.
- 35 Laitinen, J. (1997b). Biomonitoring of technical grade 1-alkoxy-2-propanol acetates by analysing urinary 2-  
36 alkoxypropionic acids. The Science of the Total Environment, 199, 31-39.
- 37 Laitinen, J., Liesivuori, J., & al. (1997a). Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-  
38 propanol. J Chroma B: Biomedical Applications, 694 (1), 93-98.
- 39 Laitinen, J., Liesivuori, J., & al. (2006). Evaluation of exposure to 1-alkoxy-2-propanols and 1-(2-methoxy-  
40 1-méthylethoxy)-2-propanol by the analysis of the parent compounds in urine. Toxicol Letters, 162 (2-3),  
41 186-194.
- 42 Lemazurier, E., Lecomte A., Robidel F., Bois., F. (2005). Propylene glycol monomethyl ether. A three-  
43 generation study of isomer  $\beta$  effects on reproductive and developmental parameters in rats. Toxicology  
44 and Industrial Health, 21, 33-40
- 45
- 46 Merkle, J., Klimisch, H-J., Jäckh, R. (1987). Prenatal Toxicity of 2-Methoxypropylacetate-1 in rats and  
47 rabbits. Fundamental and applied toxicology, 8, 71-79
- 48 Miller, R., Langvardt, P., & Calhoun, L. Y. (1986). Metabolism and disposition of propylene glycol  
49 monomethyl ether (PGME) beta isomer in male rats. Toxicol Appl Pharmacol, 83, 170-177. [Etude financée  
50 par l'industrie].

- 1 Multigner, L., Ben Brik, E., Arnaud, I., Haguenoer, J., Jouannet, P., Auger, J., et al. (2007). Glycol ethers  
2 and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup. Environ.*  
3 *Med.*, 64, 467-473.
- 4 Nisse, C., Labat, L., Thomas, J., Leroyer, A. (2017). Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol  
5 d'un échantillon de population générale du Nord-Pas-de-Calais par biométrieologie urinaire. *Toxicologie*  
6 *Analytique et Clinique*, 29, 418-440.
- 7 Stott, W. T., AND McKENNA, M. J. (1985). Hydrolysis of Several Glycol Ether Acetates and Acrylate Esters  
8 by Nasal Mucosal Carboxylesterase in Vitro. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 399-404.
- 9 Warembourg, C., Botton, B., Lelong, N., Rouget, F., Khoshnood, B., Le Gléau, F., Monfort, C., Labat, L.,  
10 Pierre, F., Heude, B., Slama, R., Multigner, L., Charles, M-A., Cordier, S., Garlantézec, R. (2017).  
11 Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias : a nested case-control study.  
12 *Occup Environ Med* 2017;0:1–7.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

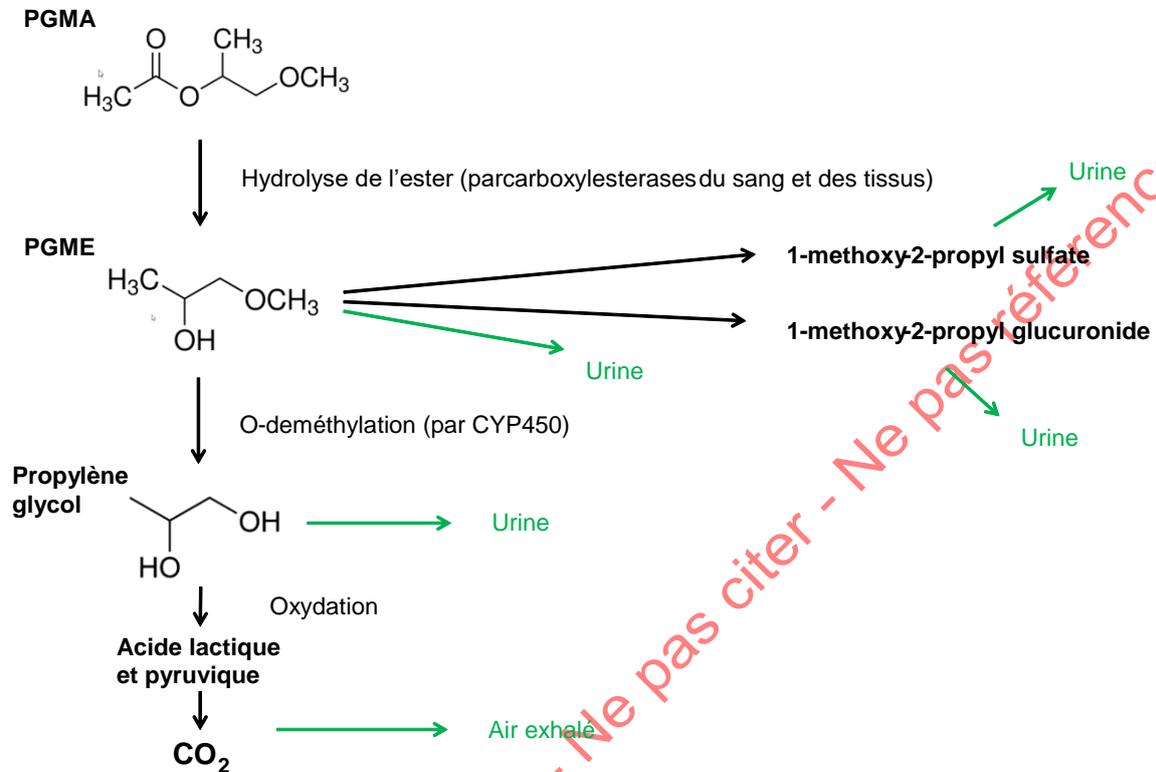
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

---

**ANNEXES**

---

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer

Annexe 1 : Schéma métabolique du PGME $\alpha$ Figure 3 : Schéma métabolique du PGME $\alpha$  et son acétate

Annexe 2: Analyse de l'étude de Cordier *et al.* (2012)

Design de l'étude	Type d'étude	Etude cas-témoins nichée au sein de la cohorte PELAGIE						
	Date de l'étude	2002-2006						
	Type d'effets étudiés	Malformations congénitales majeures non chromosomiques, non génétiques (fente palatine, malformation du système urinaire...)						
	Agent(s) d'exposition	Solvants : chlorés et éthers de glycol						
Population d'étude et suivi	Pays	France (Bretagne)						
	Nombre de sujets	79 cas et 580 témoins tirés au sort parmi les 3269 nouveaux nés de la cohorte PELAGIE sans malformation). Nombre total de nouveaux nés dans la cohorte : 3421 sujets)						
	Description de la population ou des groupes (dont témoins)	Age,	sexe ratio,	CSP29,	ethnicité,	pays, effectif,	nombre de cas,	nom de la cohorte ou de l'étude en objet
		Moy 30 ans	F (100%)	Moy : 14 ans de scolarité	Europ en majorité		79	PELAGIE
	Sélection des individus => Population Profession (activité)	Femmes recrutées d'avril 2002 à février 2006 dans 3 cantons de Bretagne à moins de 19 semaines de gestation par 39 praticiens privés et hospitaliers.						
	Paramètres de suivi épidémiologique	Suivi des enfants de la naissance à 2 ans.						
Effets ou pathologies étudiés	Définition de l'/les effet(s) sanitaire(s) étudié(s)	Malformations congénitales majeures (fentes labiales, tractus urinaire, appareil génital masculin)						
	Description de la mesure de l'effet sanitaire	Rapports remplis par les médecins à la maternité suite à examen : Malformations congénitales chez les nouveaux nés avec focus sur les becs de lièvre et anomalies du système génital masculin. Recherche des pathologies et du caryotype chez les morts -nés ou après à avortement  Anomalies génitales chez les enfants de sexe masculin validées plus tard par rapport de chirurgie (2 ans de suivi).						

	Mode de recueil de l'effet sanitaire	Rapport des gynécologues obstétriciens au moment de l'accouchement
	Référence bibliographique supplémentaire décrivant l'effet sanitaire	European Registration of congenital Anomalies guidelines
Exposition : description générale	Descriptif de l'exposition (profession, activité) ou environnementale	3 types de mesures de l'exposition : Matrice emploi-expo Auto-questionnaire (exposition professionnelle et au cours des loisirs) Prélèvements urinaires (indicateurs biologiques)
Exposition : Stratégie d'échantillonnage	Dimension de la campagne	régionale
	Nombre de sujets ayant fait l'objet de mesures d'exposition	Les 79 cas et les 580 témoins (659 sujets) font l'objet des 2 types de mesures de l'exposition suivants : - auto-questionnaire sur la fréquence d'utilisation au travail de 11 classes de produits considérés comme contenant des solvants (expo : non, occasionnelle, régulière), - matrice emploi x exposition en considérant le métier et le secteur d'activité et l'exposition (expo : aucune, moyenne, élevée) 73 cas et 580 témoins ont fait l'objet des mesures biologiques : - mesures urinaires de 10 métabolites des solvants par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (MAA, EAA, BAA, PAA, PhAA, MEAA, EEAA, 2-MPA pour les éthers de glycol ainsi que TCAA et TCOH pour le tetrachloréthylène et le trichloréthylène). Pour ces deux derniers métabolites, seuls 51 cas et 459 témoins ont eu des mesures (en raison de l'utilisation d'un stabilisateur, en début d'étude).
	Nombre total de mesures	Deux échantillons de 10 mL chacun par femme. urine du matin
	Prélèvement biologique Moment de prélèvement (jour, heure, fin / début de poste)	Deux échantillons de 10 mL chacun par femme. urine du matin. L'influence sur les mesures des métabolites des conditions d'échantillonnage (temps de stockage à -20°, type d'acide stabilisateur, paramètres personnels tels que l'âge gestationnel à l'inclusion et le niveau de créatinine) a été effectuée. Cette étude a compris aussi l'analyse de la stabilité des mesures selon le temps de transport (jusqu'à 10 jours), la température et l'acide stabilisateur. Détection du BAA décroissante avec le nombre de jours à température ambiante quand le stabilisateur est HCl. Du coup les résultats pour BAA ne sont présentés que pour les femmes dont les échantillons sont stabilisés avec du HNO3.
Exposition : Prélèvements et des analyses échantillons	Références des méthodes de prélèvement et d'analyse	
	Conditions de conservation et transport des échantillons	Cf. plus haut Médiane de la durée de stockage à -20° : 3 ans Médiane du temps de transport : 2 jours
	Techniques d'analyse	chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
	Limites de quantification, de détection	Limite de détection : 0,05 mg/L pour chaque acide alkoxy-carboxylique et 0,01 mg/L pour TCAA et TCOH
Analyse statistique		

	Méthode d'analyse statistique Traitement des variables d'intérêt	<p>- Régression logistique pour mesurer l'association entre l'existence de malformations majeures et l'exposition mesurée de façon indirecte (matrice emploi/exposition) ajustée sur l'âge maternel, le tabac, l'alcool à l'inclusion, une supplémentation en acide folique, et le niveau d'éducation.</p> <p>- Régression logistique ajustée sur les mêmes facteurs + canton de résidence, année d'inclusion et conditions d'échantillonnage* + parité, sexe, oligohydramios et présentation du fœtus (pour l'analyse des défauts des membres) pour mesurer l'association entre l'existence de malformations majeures et chaque métabolite. Si le taux de détection du métabolite est &lt; à 50%, catégorisation en 2 classes, sinon 3 classes &lt; 25ème percentile, 25-74% percentile, &gt;=75ème percentile Cofacteur pris en compte si changement d'au moins 10% dans la valeur de l'OR. *Une analyse a posteriori a été faite pour étudier l'influence des conditions d'échantillonnage sur les niveaux des biomarqueurs urinaire (annexe) ; les facteurs qui se sont révélés avoir une influence ont été pris en compte dans l'analyse ci-dessus.</p> <p>- En annexe sont présentées des analyses (régressions multiples de Tobit) pour évaluer les associations entre les métabolites et d'une part les expositions professionnelles aux produits qui peuvent contenir des solvants (autoquestionnaire) et d'autre part les expositions obtenues par la matrice et par l'auto-questionnaire.</p> <p>- Etude des corrélations entre métabolites : sont corrélés les métabolites suivants : MAA et MEAA, TCAA et TCOH, EEAA et PhAA, PAA et d'une part 2-MPA, d'autre part BAA. Des modèles incluant simultanément les métabolites corrélés ont été réalisés pour EEAA, TCA et TCOH.</p>
	Ajustement	Oui l'âge maternel, le tabac, l'alcool à l'inclusion, une supplémentation en acide folique, et le niveau d'éducation. + canton de résidence, année d'inclusion et conditions d'échantillonnage + naissance prématurée (malformations génitales mâles) + parité, sexe, oligohydramios et présentation du fœtus (pour l'analyse des défauts des membres) pour les métabolites
	Puissance	Calcul a posteriori de la puissance ? Non
	Résultats / Force de l'association observée	Des tendances dose-réponse sont observées entre l'exposition aux solvants (à la fois l'exposition rapportée et celle obtenue de façon indirecte par la matrice emploi x exposition) et le risque de malformation majeures congénitales en particulier bec de lièvre (OR = 4.3 IC : [1.0-8.2] pour exposition auto mesurée régulière/non régulière ; OR = 12 IC = [2.3 – 60] pour exposés obtenus à partir de la matrice emploi exposition/non exposés), malformations du système urinaire et anomalies génitales chez le garçon.  La détection de métabolites des éthers de glycol et du TCAA dans l'urine était associée à une augmentation de risque de fente palatine, de malformations du système urinaire et de défauts des membres.
	Relation dose réponse	oui
Discussion	Informations complémentaires Autres éléments de la discussion	Il y a cohérence entre les 3 méthodes d'exposition. L'analyse permet de mettre en évidence des produits utilisés au cours du travail, par exemple des agents nettoyeurs, susceptibles de contenir des composants chlorés ou de générer des composants halogénés.
Conclusions des auteurs	Relation dose réponse	Cette étude prospective utilisant 3 méthodes d'évaluation des expositions suggère plusieurs associations entre l'exposition aux solvants pendant le début de grossesse et des malformations congénitales. Les résultats, basés sur des biomarqueurs urinaires identifient des situations de travail qui demandent d'être investiguées en profondeur. (mais faible nombre de cas)
	Risque de biais de confusion (cotation : ++, +, -, --)	De nombreux facteurs de confusion ont été pris en compte dans les analyses : ++
	Risque de biais dans l'évaluation	La cohérence des résultats correspondant aux 3 méthodes d'exposition est en faveur d'un risque de biais limité :

Conclusions de l'expert	de l'exposition (cotation : +++ -- -)	+
	Risque de biais dans l'évaluation de l'effet (cotation : +++ -- -)	L'effet sanitaire est évalué par des gyneco-obstetriciens selon une nomenclature bien définie et vérifié deux ans plus tard pour éviter les faux négatifs : ++
	Existence d'une relation dose réponse ?	oui
	Etude à retenir pour l'expertise	oui

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer

**Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport**

<b>Date</b>	<b>Version</b>	<b>Description des modifications</b>
18/10/2019	V01	Version pour consultation

Document pour consultation - Ne pas citer - Ne pas référencer