



anses

Valeurs limites d'exposition
en milieu professionnel

Le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate

Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Décembre 2021

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 21 décembre 2021

AVIS

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

**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 biologiques de référence pour le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME β ;
CAS 1589-47-5) et**

l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA β ; CAS 70657-70-4) »

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses a été saisie le 3 février 2012 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour une dizaine de substances dont le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate, l'acétate de 2-méthoxypropyle. Il existe deux isomères du propylène glycol monométhyléther (PGME) : le 1-méthoxy-2-propanol (2PG1ME ou PGME α , CAS no 107-98-2) et le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME β , CAS no 1589-47-5), les acétates respectifs étant l'acétate de 1-méthoxy-2-propanol (2PG1MEA ou PGMA α , CAS no 108-65-6) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA β , CAS no 70657-70-4). Le 1-méthoxy-2-propanol et son acétate seront désignés respectivement par les abréviations PGME α et PGMA α , tandis que le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate seront désignés respectivement par les abréviations PGME β et PGMA β .

Le PGME β et son acétate étant classés reprotoxiques (catégorie 1B) par le règlement CLP¹, la présence de PGME β et/ou PGMA β dans la forme commerciale du PGME entraîne une classification reprotoxique 1B lorsque sa concentration est au moins égale 0,3 %².

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le PGME β et son acétate. Cependant, le PGME α et son acétate disposent depuis 2007 de valeurs limites contraignantes, à savoir une VLEP-8h de 50 ppm et une VLCT-15 min de 100 ppm³.

Dans un avis publié en 2008 (AFSSET 2008⁴), l'AFSSET a recommandé, pour « limiter le risque d'exposition en milieu professionnel, de renforcer la surveillance professionnelle biologique par le développement d'indicateurs pour l'acide 2-méthoxypropionique (2-MPA), métabolite principal du 1PG2ME et de son acétate, et par sa mesure urinaire systématique, à la place de la mesure atmosphérique, pour pouvoir évaluer les expositions globales des travailleurs ».

Aussi la DGT a demandé à l'Anses d'évaluer le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs biologiques et l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) retenu(s).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) (mandat 2014-2017) et « Valeurs Sanitaires de Référence » (VSR) (mandat 2017-2020). L'Anses a mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour 2-méthoxy-1-propanol (n° CAS 1589-47-5) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (n° CAS 70657-70-4) » (juin 2020).

Le CES VSR a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 18 octobre 2019. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 28/02/2020 au 28/04/2020. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR a adopté cette version finalisée le 25 juin 2020.

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

¹ 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

² 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

³ Article R.4412-149 du Code du travail

⁴ 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>

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

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

- l'acide 2-méthoxypropionique ou 2-MPA urinaire
- le PGME β urinaire

Cependant, en raison d'un manque de données sur le PGME β urinaire, cet IBE n'a pu être retenu. Les avantages et inconvénients du 2-MPA, seul IBE pour lequel il existe des données, sont décrits ci-dessous :

Avantages :

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

Inconvénients :

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

Le 2-MPA urinaire, métabolite majoritaire du PGME β , semble pertinent comme IBE à retenir pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à l'isomère β du PGME et de son acétate.

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

■ Construction de valeurs limites biologiques (VLB)

Aucune étude ne permet de recommander avec certitude une VLB basée sur des effets sanitaires suite à une exposition professionnelle au PGME β et d'établir avec certitude une corrélation entre le PGME α atmosphérique et le 2-MPA. Le CES a donc considéré qu'il n'était pas possible à ce jour de recommander de valeur limite biologique.

■ Choix de valeurs biologiques de référence (VBR)

En ce qui concerne les VBR, l'étude transversale Esteban⁵ (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) réalisée sur un échantillon représentatif de la population adulte résidant en France et dont les résultats ont été publiés en novembre 2019, permet d'identifier une valeur de 95^{ème} percentile de 0,113 mg/L (0,147 mg/g créatinine) pour la classe d'âge de 18 à 74 ans (N=500) (inclusion entre avril 2014 et mars 2016). La méthode d'analyse utilisée pour les mesures réalisées dans cette

⁵ Esteban 2014-2016. Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 45 p

cohorte présente une limite de détection de 0,003 mg/L ainsi qu'une limite de quantification de 0,01 mg/L.

Une VBR de 0,113 mg/L (et 0,147 mg/g créat.) arrondie⁶ à 0,10 mg/L (et 0,15 mg/g créat.) est recommandée pour le suivi biologique des expositions professionnelles au PGME_β.

Le CES précise que l'étude de Cordier et al. (2012) rapporte des effets sur le développement qui pourraient être associés à de faibles niveaux d'exposition au 2-méthoxy-1-propanol ou à son acétate (avec des concentrations urinaires de 2-MPA correspondant à la limite de quantification de 0,05 mg/L). Les experts recommandent donc de réduire l'exposition à ces substances au niveau le plus bas possible.

■ Modalités de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Le prélèvement doit être effectué en fin de poste et de préférence en fin de semaine de travail. Il est recommandé de réaliser le transport rapidement à une température de 4°C ou moins. Les échantillons urinaires sont conservés à - 20 °C jusqu'à leur analyse.

Concernant l'interprétation des résultats, l'exposition simultanée aux alcools est susceptible d'inhiber partiellement la formation et l'élimination des métabolites acides des éthers de glycol.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de référence », l'Anses recommande le suivi du 2-MPA urinaire comme indicateur biologique des expositions professionnelles au 2-méthoxy-1-propanol et son acétate.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande pour le suivi biologique des travailleurs exposés au 2-méthoxy-1-propanol et son acétate :

■ 2-MPA urinaire – Fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur une exposition	Aucune
Valeur biologique de référence	0,10 mg/L (0,15 mg/g créat.)

Cette VBR ne peut être considérée comme protectrice de l'apparition d'effets sanitaires. Elle permet cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés en regard des niveaux d'imprégnation de la population générale d'adultes.

⁶ Conformément au Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (Anses)

Par ailleurs, l'Anses souligne que le PGME β et son acétate sont classés reprotoxiques (catégorie 1B) par le règlement CLP. Elle rappelle également que la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique et que l'exposition aux CMR, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, propylène glycol méthyl éther, 2-méthoxy-1-propanol, PGME, 1PG2ME

Biological limit values, biological indicators of exposure, biomarkers of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, propylene glycol methyl ether, 2-methoxy-1-propanol, PGME, 1PG2ME

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation 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). (saisine 2012-SA-0073). Maisons-Alfort : Anses, 5 p.

**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 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)**

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

**RAPPORT
d'expertise collective**

Comité d'experts spécialisé « Valeurs Sanitaires de Référence »

Groupe de travail « Indicateurs Biologiques d'Exposition »

Juin 2020

Citation suggérée

Anses. (2022). Document relatif à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le pour 2-méthoxy-1-propanol (n° CAS 1589-47-5) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (n° CAS 70657-70-4). (saisine 2012-SA-0073). Maisons-Alfort : Anses, 56 p.

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, propylène glycol méthyl éther, 2-méthoxy-1-propanol, PGME, 1PG2ME

Keywords

Biological limit values, biological indicators of exposure, biomarkers of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, propylene glycol methyl ether, 2-methoxy-1-propanol, PGME, 1PG2ME

Présentation des intervenants

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

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

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Membres

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

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

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

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

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique.

M. Marcel MENGELERS – Expert en évaluation des risques (RIVM Pays-Bas) – Compétences : Biosurveillance - Evaluation des risques – toxicologie alimentaire - toxicocinétique

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

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

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : Chimie analytique, biométrie, IBE, santé travail, évaluation des expositions.

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

Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

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

Président

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

Membres

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

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

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

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

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : biochimie, toxicologie - Démission en juin 2019

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Farida LAMKARKACH

Contribution scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Farida LAMKARKACH

M. Christophe ROUSSELLE

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

Mme Patricia RAHYR

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse et conclusions	8
Rapport d'expertise collective.....	21
Liste des tableaux.....	23
Liste des figures.....	23
1 Identification de la substance	25
2 Résumé du profil toxicologique	27
3 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	30
4 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique.....	33
5 Informations concernant le 2-MPA urinaire pour la surveillance biologique des professionnels exposés.....	39
6 Biométrie.....	42
7 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence ...	43
8 Conclusions de l'expertise collective.....	45
Références bibliographiques	46
ANNEXES.....	49
Annexe 1 : Schéma métabolique du PGMEα	50
Annexe 2: Analyse de l'étude de Cordier <i>et al.</i> (2012)	51
Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport	56

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_β ; CAS 1589-47-5) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA_β ; 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 du groupe 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_α, CAS n° 107-98-2) et le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME_β, CAS n° 1589-47-5), les acétates respectifs étant l'acétate de 1-méthoxy-2-propanol (2PG1MEA ou PGMA_α, CAS n° 108-65-6) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA_β, CAS n° 70657-70-4). Dans ce rapport le 1-méthoxy-2-propanol et son acétate seront désignés respectivement par les abréviations PGME_α et PGMA_α, tandis que le 2-méthoxy-1-propanol et son acétate seront désignés par les abréviations PGME_β et PGMA_β.

Le PGME_β et son acétate étant classés reprotoxiques (catégorie 1B) par le règlement CLP¹, la présence de PGME_β et/ou PGMA_β dans la forme commerciale du PGME entraîne une classification reprotoxique 1B lorsque sa concentration est au moins égale 0,3 %².

La France ne dispose à ce jour d'aucune valeur limite d'exposition professionnelle pour le PGME_β et son acétate. Le PGME_α et son acétate disposent depuis 2007 de valeurs limites contraignantes, à savoir une VLEP-8h de 50 ppm et une VLCT-15 min de 100 ppm³.

¹ 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) 1907/2006

² Ainsi les limites de 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

³ Article R.4412-149 du Code du travail

Dans un avis publié en 2008 (AFSSET 2008⁴), l'AFSSET a recommandé, pour « limiter le risque d'exposition en milieu professionnel, de renforcer la surveillance professionnelle biologique par le développement d'indicateurs pour l'acide 2-méthoxypropionique (2-MPA), métabolite principal du 1PG2ME et de son acétate, et par sa mesure urinaire systématique, à la place de la mesure atmosphérique, pour pouvoir évaluer les expositions globales des travailleurs ».

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

Contexte scientifique

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

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

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

Définitions du CES

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

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

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

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite

⁴ 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>

biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

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

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

Organisation de l'expertise

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

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

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

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

Description de la méthode

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

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

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du PGME_β ont été recensés à partir notamment des mots clés suivants : « propylene glycol methyl ether », « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring », « urine », « blood », « occupational », « analysis method ».

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

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

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 28/02/2020 au 28/04/2020. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR (mandat 2017-2020) a adopté cette version finalisée le 25 juin 2020.

Résultat de l'expertise collective

Données de toxicocinétique

Absorption

Il existe très peu de données concernant l'absorption du PGME_β. Cependant comme tout éther de glycol, il est facilement absorbé par voie orale et respiratoire.

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

Distribution

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme.

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

Il est admis un passage de la barrière placentaire.

Métabolisation

Chez l'Homme, la transformation du PGME_β en acide 2-méthoxypropionique ou 2-MPA (principal métabolite du PGME_β et non produit par la métabolisation du PGME_α) est semblable à celle qui est observée chez l'animal (Miller et al. 1986), de l'ordre de 70% (Devanthery et al. 2003).

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

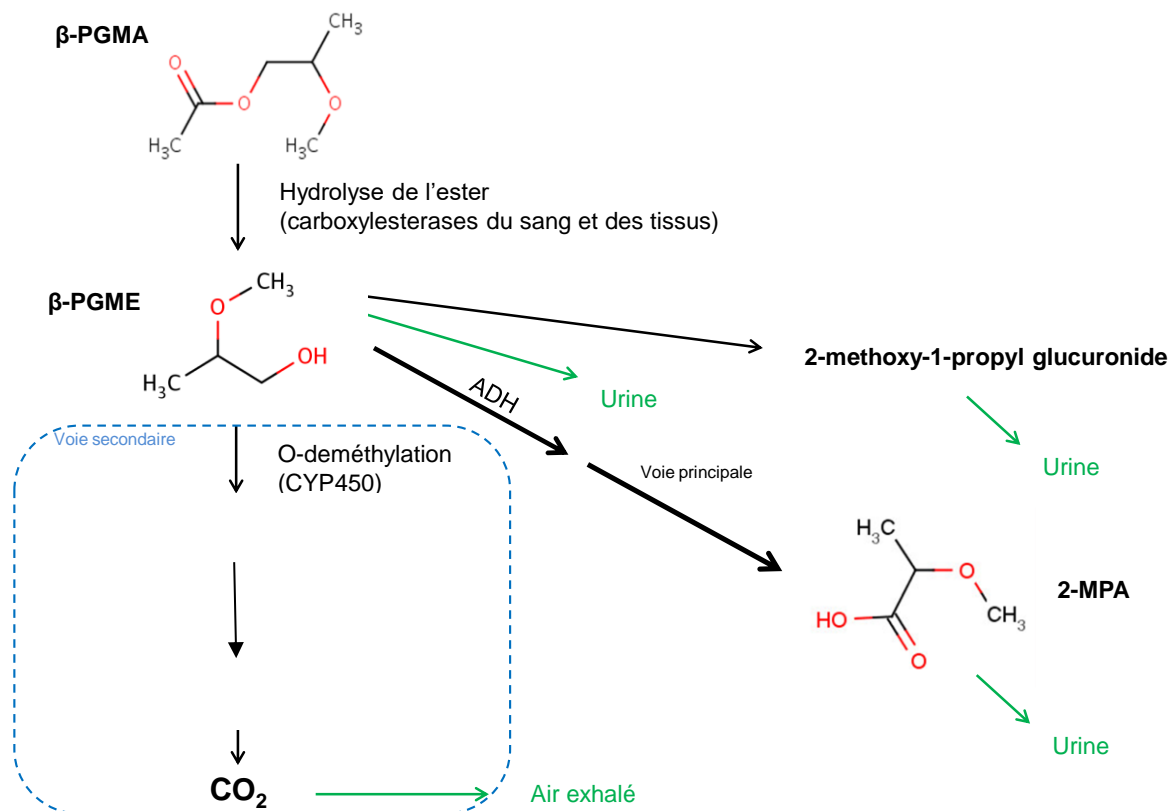


Figure 1 : Schéma métabolique du PGME_β (adapté de Miller *et al.* 1986)

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_β) 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 spécifiée⁵) dans une solution aqueuse de PGME_α (10%). 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 (Devanthery *et al.* (2003)).

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_β était le 2-MPA urinaire. Dans l'urine, les auteurs ont également identifié la présence de PGME_β sous forme glucuroconjuguée (en faible quantité). Par ailleurs, ils n'ont pas détecté de PGME_β libre ni de propylène glycol.

⁵ de l'ordre de 500 à 700 cm² (Berode *et al.* 1985)

Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

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

- le 2-MPA urinaire
- le PGME $_{\beta}$ urinaire

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

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

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

Cet IBE présente toutefois les inconvénients suivants :

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

Le 2-MPA urinaire, métabolite majoritaire du PGME $_{\beta}$, semble pertinent comme IBE à retenir pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à l'isomère β du PGME et de son acétate.

Indicateurs biologiques d'effet

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

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

Nom	Acide 2-Méthoxypropionique (2-MPA) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	DPGME et TPGME ⁶
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes de terrain : <p><u>Laitinen (1997b)</u> N= 26 (peintres) [PGMA]_{atm} avec < 2,5% de PGMA_β M (8h) : 5,46 ± 9,52 ppm Med : 1,03 ppm [2-MPA]_{urinaire} (FP) : LOD = 0,1 mg/L MA (± DS) : 1,27 ± 1,6 mmol/mol créat (soit 1,17 ± 1,47 mg/g créat) Med : 0,53 mmol/mol créat (soit 0,48 mg/g créat)</p> <p><u>Anundi et al. (2000)</u> N= 38 (nettoyeurs de graffiti dont 2 femmes) [PGMA]_{atm} (% de PGME_β: NR) : MA ± DS : 5,2 ± 6,2 mg/m³ (1,4 ± 1,7 ppm) MG : 2,82 mg/m³ et Max : 32,78 mg/m³ [2-MPA]_{urinaire} (FP): LOD = 0,24 μmol/L (soit 0,02 mg/L) MA : 6,81 μmol/L (soit 0,71 mg/L)</p> <p><u>Ben-Brik et al. (2004)*</u> France 2000-2001 : N = 54 (agents municipaux de Paris) [PGMA]_{atm} (0,5-5% de PGME_β): NR [2-MPA]_{urinaire} : 2 échantillons prélevés à un mois d'intervalle (FS/FP) LOD = 0,05 mg/L MA (± DS) : 1^{er} échantillon urinaire : 1,24 ± 0,80 mmol/mol créat (soit 1,14 ± 0,74 mg/g créat) 2^{ème} échantillon urinaire : 1,33 ± 0,98 mmol/mol créat (soit 1,22 ± 0,90 mg/g créat)</p>

⁶Concernant 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_β et de 39% de PGME_α (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.

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

Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires ⁷	<p><u>Multigner et al. (2007)*</u> France 2000-2001⁸. N= 45 (agents municipaux de Paris) [PGMA]_{atm} (0,5-5% de PGME_β): NR 2-MPA (FS/FP) : LOD = 0,05 mg/L Med : 1,21 mg/g créat. (< LOD-5,14)</p> <p><u>Crucq et Pereira (2016)</u> N= NR (Peintres en carrosserie) 46 échantillons [PGMA]_{atm} et % de PGME_β : NR [2-MPA]_{urinaire} (moment de prélèvement NR) : LOD : NR MA : 0,35 mg/L Med : 0,13 mg/L et Max : 2,63 mg/L</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes sur volontaires : <p><u>Devanthery et al. (2003)</u> N= 6 [PGMA]_{atm} (0,3% de PGME_β) : 15, 50 et 95 ppm (6h d'exposition). [2-MPA]_{urinaire} (urines collectées toutes les 2h à l'extérieur de la chambre et <i>ad lib</i> après l'exposition jusqu'au matin) : LOD = 0,10 mg/L MA (± DS) : 0,73 (± 0,12) mg/L pour une exposition de 50 ppm MA (±DS) : 2,21 (± 0,35) pour une exposition de 95 ppm. A 15 ppm [2-MPA]_{urinaire} < 0,30 mg/L.</p>
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 ⁹	<p><u>Ben Brick et al. (2004)*</u> : N= 55 (agents municipaux non exposés professionnellement) [2-MPA]_{urinaire} : MA (± DS) : 1^{er} échantillon urinaire : 1,02 (± 0,52) mmol/mol créat (soit 0,94 ± 0,48 mg/g créat. 2^{ème} échantillon urinaire : 1,12 ± 0,98 mmol/mol créat (soit 1,03 ± 0,9 mg/g créat)</p> <p><u>Multigner et al. (2007)*</u> : N= 53 (agents municipaux non exposés professionnellement) [2-MPA]_{urinaire} : 100% > LOQ Med : 1,12 mg/g créat (Max : 2,50 mg/g créat.)</p>

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

⁹ 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)

Concentrations dans la population générale ⁹	<p><u>PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) - France, 2002-2006</u> 3421 femmes enceintes Exposition évaluée par auto-questionnaires et matrice emploi-exposition</p> <p>2-MPA (urines du matin) : LOQ = 0,05 mg/L¹⁰</p> <p>1- <u>Labat et al. (2008)</u> : étude pilote N = 200 sujets (sélectionnés selon leurs expositions professionnelles¹¹) [2-MPA]_{urinaire} : 22,5% > LOQ , MG : 0,43 mg/g créat (Max = 8,75 mg/g créat)</p> <p>2- <u>Cordier et al. (2012)*</u> : Etude cas-témoins N = 73 cas et 580 contrôles [2-MPA]_{urinaire} : 5% des contrôles > LOQ Med : < LOQ (Max = 0,72 mg/L)</p> <p>3- <u>Garlantézec et al. (2012)*</u> : N= 451 [2-MPA]_{urinaire} : 6% > LOQ Med < LOQ (Max 0,72 mg/L) MG calculée = 0,15 mg/L (pour les valeurs supérieures ou égales à la LOQ)</p> <p>4- <u>Garlantézec et al. (2013)*</u> : N= 519 [2-MPA]_{urinaire} : 6,9% > LOQ Med < LOQ (Max = 0,76 mg/L). Med calculée= 0,13 mg/L (pour les valeurs supérieures ou égales à la LOQ)¹²</p> <p><u>Frömme (2013) (Allemagne) :</u> N = 44 (31 femmes et 13 hommes) LOQ : 0,01 mg/L [2-MPA]_{urinaire} (urines de 24h): 34% > LOQ, Med : 0,01 mg/g créat (< 0.01 mg/L), Max : 0,13 mg/g créat (0,08 mg/L) P95 : 0,04 mg/g créat (0,02 mg/L).</p> <p><u>Nisse et al. (2017)* France, 2008-2010:</u> Enquête IMEPOGE (imprégnation de la population générale à différents polluants environnementaux) N= 120 sujets (hommes et femmes) LOD = 0,01 mg/L et LOQ = 0,05 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 70% > LOD 0 % > LOQ</p>
---	--

¹⁰ Seule l'étude de Labat et al 2008, étude pilote de PELAGIE, rapporte la valeur de LOQ de 0,05 mg/L, les autres publications présentent cette valeur comme une LOD mais les auteurs ont été contactés et ont précisé qu'il s'agissait d'une LOQ

¹¹ Les auteurs ont été conactés 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

¹² Les sujets des études de Garlantézec et al. 2012 et 2013 sont similaires

Concentrations dans la population générale ⁹	<p><u>Warenbourg et al. (2017)*</u> France, 2002-2006 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 1-EDEN : N = 67 et LOQ de 0,05 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 25,4% > LOD et Med < LOD 2-PELAGIE : N = 48 et LOQ = 0,05 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 2,1% > LOQ et Med < LOQ.</p> <p><u>ESTEBAN (2019)</u> France continentale (2014-2016) N=500 (Adultes âgés de 18 à 74 ans) LOQ = 0,01 mg/L et LOD = 0,003 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 59,2% > la LOQ MG (IC95) = 0,014 (0,012-0,017) mg/L et Med : 0,013 mg/L MG (IC95) = 0,018 (0,016-0,021) mg/g cr. et Med : 0,016 mg/g cr P95 (IC95) : 0,113 (0,071 – 0,222) mg/L P95 (IC95) : 0,147 (0,105 – 0,188) mg/g cr</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	<p>Allemagne - DFG (BAT)</p> <p>Québec - IRSST (IBE)</p> <p>Finlande - FIOH (BAL)</p> <p>USA - ACGIH (BEI)</p>	<p>NR</p> <p>Autre(s) valeur(s) : France : biomarqueur proposé mais valeur non déterminée ** Suisse : NR Belgique: NR</p>

Moyenne ou M ; Moyenne arithmétique ou MA ; Moyenne géométrique ou MG ; Médiane ou Med ; Déviation standard ou DS ; Valeur maximale (Max) ; Limite de détection (LOD) ; Limite de quantification (LOQ) ; 95ème percentile : P95 ; IC95 : Intervalle de confiance (95%) ; Fin de poste (FP) ; Fin de semaine (FS) ; Non renseigné : NR

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

** selon Biotox : « Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations urinaires de 2-MPA sont inférieures à 0,30 mg/L (limite de détection à 0,1 mg/L). »

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

En 2012, Cordier *et al.* ont évalué les expositions professionnelles aux solvants chez des femmes enceintes dans une étude cas-témoin (avec 94 cas et 580 témoins) nichée dans la cohorte PELAGIE. 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 évalué les expositions professionnelles via trois méthodes :

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

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 ont également été évaluées via un questionnaire mais celles-ci n'étaient pas associées à un risque de malformation majeure.

Pour le 2-MPA, un odds ratio (OR) de 2,9 (IC95% : [1,2-6,8]) est observé pour l'ensemble des malformations (lorsque la concentration de 2-MPA est supérieure à la LOQ (0,05 mg/L)). Les auteurs ne rapportent pas d'OR statistiquement significatif pour le risque de malformations majeures concernant les autres métabolites des éthers de glycol. Les auteurs précisent avoir

effectué des ajustements (âge maternel à l'inclusion, niveau d'éducation, consommation d'alcool et de tabac et supplémentation en acide folique).

Seule l'étude de Cordier *et al.* 2012 chez la femme enceinte permet de mettre en évidence une augmentation statistiquement significative des malformations fœtales suite à une exposition au PGME_β (annexe 2).

Cependant, dans la mesure où le POD (point de départ) qui pourrait être identifié comme LOAEL correspond à la limite de quantification de l'étude (0,05 mg/L) et étant donné que le 2-MPA est détecté dans moins de 5% des échantillons, cette étude ne peut être utilisée pour recommander une valeur limite biologique au regard des incertitudes trop importantes qu'elle engendrerait.

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

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

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

où « y » représente le 2-MPA urinaire en mmol/mol créatinine, et « x » est l'exposition pondérée sur 8 heures au PGMA_α en ppm.

Bien que l'on ait une estimation de la concentration de l'isomère β dans le mélange utilisé, on ne peut en déduire explicitement une relation avec cet isomère, objet du présent rapport.

Anundi *et al.* (2000) ont réalisé une étude en Suède chez des nettoyeurs de graffiti (n = 38, 36 hommes et 2 femmes). Le 2-MPA a été détecté dans presque tous les échantillons d'urine, y compris ceux de 18 témoins non exposés professionnellement. La moyenne arithmétique des concentrations urinaires de 2-MPA était de 6,81 μmol/L (0,71 mg/l), la concentration atmosphérique de PGME_α chez les nettoyeurs de graffiti était de 2,82 mg/m³ soit 0.77 ppm (moyenne géométrique). La concentration de 2-MPA était significativement plus élevée chez les 38 nettoyeurs de graffiti que chez les 18 personnes travaillant dans des bureaux et considérés comme non exposés (p = 0,0002).

Dans l'étude de Dévanthéry *et al.* (2003), les concentrations urinaires de 2-MPA avant exposition au PGME variaient entre une valeur inférieure à la limite de détection de 0,10 mg/L et 0,30 mg/L. La concentration urinaire de 2-MPA avait atteint son maximum à la fin de l'exposition et était comprise entre 1,19 et 3,29 mg/L (pour une exposition de 50 et 95 ppm de PGME contenant 0.5% de PGME_β). Les concentrations urinaires de 2-MPA montrent une corrélation avec l'exposition au PGME.

La proportion d'isomère β présent dans la forme commercialisée du PGME a été très variable d'un produit à l'autre et le PGME_β ne dispose pas de VLEP. Aussi, les études rapportant des corrélations entre le PGME_α atmosphérique et le 2-MPA ne permettent pas d'en déduire une relation entre le PGME_β et le 2-MPA avec certitude. Cela ne permet pas de dériver une valeur biologique limite pour l'exposition à l'isomère β.

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Valeur limite biologique

Aucune étude ne permet de recommander avec certitude une VLB basée sur des effets sanitaires suite à une exposition professionnelle au PGME β et d'établir avec certitude une corrélation entre le PGME α atmosphérique et le 2-MPA. Il n'est donc pas possible à ce jour de recommander de valeur limite biologique.

Valeur biologique de référence

L'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) réalisée sur un échantillon représentatif de la population adulte résidant en France et dont les résultats ont été publiés en novembre 2019, permet d'identifier une valeur de 95^{ème} percentile de 0,113 mg/L pour la classe d'âge de 18 à 74 ans (N=500) (inclusion entre avril 2014 et mars 2016). La méthode d'analyse utilisée pour les mesures réalisées dans cette cohorte présente une LOD de 0,003 mg/L ainsi qu'une LOQ de 0,01 mg/L (Esteban, 2019).

Une VBR de 0,113 mg/L (et 0,147 mg/g créat.) arrondie à 0,10 mg/L (et 0,15 mg/g creat) est recommandée pour le suivi biologique des expositions professionnelles au PGME β et son acétate

Conclusions de l'expertise collective

2-MPA urinaire – Fin de poste :

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur une exposition	Aucune
Valeur biologique de référence	0,10 mg/L (0,15 mg/g creat)

Cette VBR ne peut être considérée comme protectrice de l'apparition d'effets sanitaires. Elle permet cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés.

L'étude de Cordier et al. (2012) rapportant des effets sur le développement qui pourraient être associés à de faibles niveaux d'exposition au 2-méthoxy-1-propanol ou à son acétate, les experts recommandent de réduire l'exposition à ces substances au niveau le plus bas possible.

Modalités de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Le prélèvement doit être effectué en fin de poste et de préférence en fin de semaine de travail. Il est recommandé de réaliser le transport rapidement à une température de 4°C ou moins. Les échantillons urinaires sont conservés à – 20 °C jusqu'à leur analyse.

Concernant l'interprétation des résultats, l'exposition simultanée aux alcools est susceptible d'inhiber partiellement la formation et l'élimination des métabolites acides des éthers de glycol.

Biométrie

Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées et détaillées 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.

	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	GC-MS, après dérivation avec PFBBr	Analyse en GC-MS, après hydrolyse acide et dérivation avec MTBSTFA	GC-MS/MS Solution de tampon TBHAS, acétone dérivation avec PFBBr
Références bibliographiques	Labat <i>et al.</i> , 2008	Frömme <i>et al.</i> , 2013	ESTEBAN 2019
Limite de détection	0,01 mg/L	NR	0,003 mg/L
Limite de quantification	0,05 mg/L	0,01 mg/L	0,01 mg/L
Fidélité	Répétabilité (CV %) < 10 pour 0,5 mg/L	NR	
Justesse	NR	NR	
Standard Interne	Acide 2- pentoxycétique	Acide pentafluorophénoxyacé- tique	
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	Non	Non	

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

PFBBr : Bromure de pentafluorobenzyle

TBHAS : sulfate de tétrabutylammonium hydrogéné

Rapport d'expertise collective

Abréviations

ACGIH : American conference of governmental industrial hygienists
ADH : aldéhyde désydrégénase
BEI : biological exposure index
BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte
CAS : Chemical abstract service
CES : Comité d'experts spécialisés
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais
CLP : Classification Labelling and Packaging
CMR : cancérigène, mutagène, reprotoxique
CV : coefficient de variation
CYP450 : cytochrome P450
DFG : Deutsche Forschung Gemeinschaft (Allemagne)
DP : début de poste
DS : début de semaine
FIOH : Finnish institute of occupational health
FP : fin de poste
FS : fin de semaine
IBE : indicateur biologique d'exposition
IC : intervalle de confiance
INRS : Institut national de recherche et de sécurité (France)
IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
kPa : kilopascal
LOEL : lowest observed effect level
LOAEL : Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level)
MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
NIOSH : national institute for occupational safety and health (USA)
NOEL : no observed effect level
NOAEL : no observed adverse effect level
NR : non renseigné
OR : Odds ratio
PGME : propylène glycol mono méthyl éther
PGMA : acétate du propylène glycol mono méthyl éther
PGME_α : 1-Méthoxy-2-propanol
PGMA_α : acétate du 1-méthoxy-2-propanol
PGME_β : 2-Méthoxy-1-propanol
PGMA_β : acétate de 2-méthoxy-1-propanol
PM : poids moléculaire
ppm : parties par millions
SM : spectrométrie de masse (MS en anglais)
VBR : valeur biologique de référence
VLB : valeur limite biologique
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle
VME : valeur moyenne d'exposition

Liste des tableaux

Tableau 1 : informations générales sur le PGME α et le PGME β ainsi que leurs acétates respectifs	25
Tableau 2 : résumé des avantages et inconvénients du 2-MPA urinaire.....	38

Liste des figures

Figure 1 : Schéma métabolique du PGME β (adapté de Miller <i>et al.</i> 1986)	12
Figure 2 : Schéma métabolique du PGME β (adapté de Miller <i>et al.</i> 1986)	31
Figure 3 : Schéma métabolique du PGME α et son acétate	50

Préambule

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 β 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 CLP¹³. 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 %¹⁴. 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.

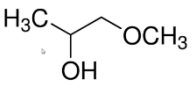
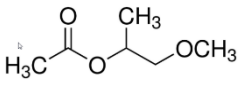
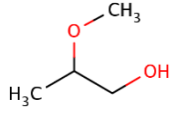
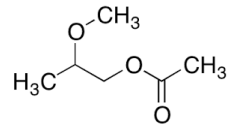
Le tableau ci-dessous résume les informations générales sur les isomères α et β du PGME et les acétates respectifs.

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 monométhyle du propylène glycol	Acétate de 2-Méthoxy-1-méthyléther Acétate de l'éther monométhyle du propylène-glycol	Ether 2-méthyle 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

¹³ 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

¹⁴ Ainsi les limites de 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	<p>H226 (Liquide et vapeurs inflammables)</p> <p>H336 (Peut provoquer somnolence ou vertiges)</p>	<p>H226 (Liquide et vapeurs inflammables)</p>	<p>H226 (Liquide et vapeurs inflammables)</p> <p>H315 (Provoque une irritation cutanée)</p> <p>H318 (Provoque des lésions oculaires graves)</p> <p>H335 (Peut irriter les voies respiratoires)</p> <p>H360D (Peut nuire au fœtus)</p>	<p>H226 (Liquide et vapeurs inflammables)</p> <p>H335 (Peut irriter les voies respiratoires)</p> <p>H360D (Peut nuire au fœtus)</p>

Ce rapport d'expertise collective traite uniquement du PGME_β et de son acétate.

2 Résumé du profil toxicologique

Le PGME β 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 β). Ces études sont décrites dans ce chapitre.

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

Des études ont été menées sur les effets reprotoxiques du PGME β chez l'homme et chez la femme.

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 entre 1990 et 2000 ont été évaluées 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 l'acide 2-méthoxypropionique ou 2-MPA (principal métabolite du PGME β et non produit par la métabolisation du PGME α), 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 PELAGIE¹⁵ (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 Garlandezec *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.

Très récemment, Warembourg *et al.* (2017) ont récemment publié les résultats d'une étude cas-témoin nichée dans les cohortes PELAGIE et EDEN et incluant des 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...). Quatorze cas de cryptorchidie et 15 cas d'hypospadias ont été observés chez les nouveau-nés. Aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence avec le risque de malformation dans les groupes où les concentrations de 2-MPA ont été dosées ; le 75^{ème} percentile des concentrations

¹⁵ <http://www.pelagie-inserm.fr/index.php/pelagie>

urinaires en 2-MPA était de 0,05 mg/L pour l'étude Eden (n=67) et inférieure à 0,05 mg/L (limite de détection) pour l'étude Pelagie (n=48).

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

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

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

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

Carney *et al.* (2003) ont exposé dans une étude par gavage, un groupe de 20 lapines, gravides à une gamme de doses de 0, 10, 26 et 78 mg/kg/j de 2-MPA (7-19 jours de gestation). Ils rapportent que l'incidence de malformations des fœtus augmentait statistiquement à la plus haute dose. Ils précisent que la seule malformation spécifique observée sur plus d'un fœtus à cette dose (78 mg/kg/j) était des côtes soudées (observée sur 3 portées). D'autres types de malformations sont rapportés pour cette dose mais avec une seule observation (vésicule biliaire ectopique, spina bifida, queue courte, scoliose, héli vertébrée, oligodactylie). Concernant la toxicité maternelle, les auteurs décrivent une toxicité maternelle chez les animaux exposés à 78 mg/kg/j de 2-MPA notamment caractérisée par une diminution du poids corporel, une diminution significative du poids des reins, la perte de portées entières chez 3 lapines. A la dose de 26 mg/kg/j une toxicité maternelle a également été mise en évidence mais avec une sévérité moindre (diminution du gain de poids faible mais statistiquement significative). Ils établissent un LOEL¹⁶ pour une toxicité sur le développement pour le 2-MPA à 78 mg/kg/j. Les auteurs concluent à un risque négligeable pour le développement du fœtus au regard des faibles quantités de PGME β contenues dans les produits commerciaux. Dans la même étude, les auteurs ont testé, *in vitro*, les effets du 2-MPA et du PGME β sur le développement prénatal sur un modèle de culture

¹⁶ *Tel que rapporté par les auteurs*

d'embryons entiers de lapins. Les auteurs rapportent que ni le 2-MPA (1,0 ou 5,0 mM) ni le PGME β (0,5 ou 2,0 mM) n'ont provoqué d'effet indésirable.

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

3 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Il existe peu de données de toxicocinétique concernant le PGME_β.

3.1 Absorption

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

Pulmonaire

Le PGME_β, bien que peu volatil peut être absorbé par voie pulmonaire sous forme d'aérosols (INRS 2014).

Cutanée

Il n'existe pas de donnée spécifique au PGME_β.

Orale

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

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

3.2 Distribution

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

Miller *et al.* (1986) ont exposé des rats mâles à 1 et 8,7 mmol.kg⁻¹ de PGME_β marqué au carbone 14 (¹⁴C). Les auteurs rapportent que les concentrations les plus élevées de radioactivité se trouvaient dans le sang et dans la peau 48h après l'exposition. Pour les animaux exposés à la plus forte dose, les quantités de radioactivité étaient légèrement plus élevées dans la peau que dans le sang. Dans les deux cas, les auteurs retrouvent des quantités beaucoup plus faibles dans les autres tissus (foie, rein, cerveau, testicules, graisses).

Malgré l'absence de donnée, il est admis un passage de la barrière foeto-placentaire pour les éthers de glycol (INRS, 2010b).

3.3 Métabolisation

Chez l'Homme

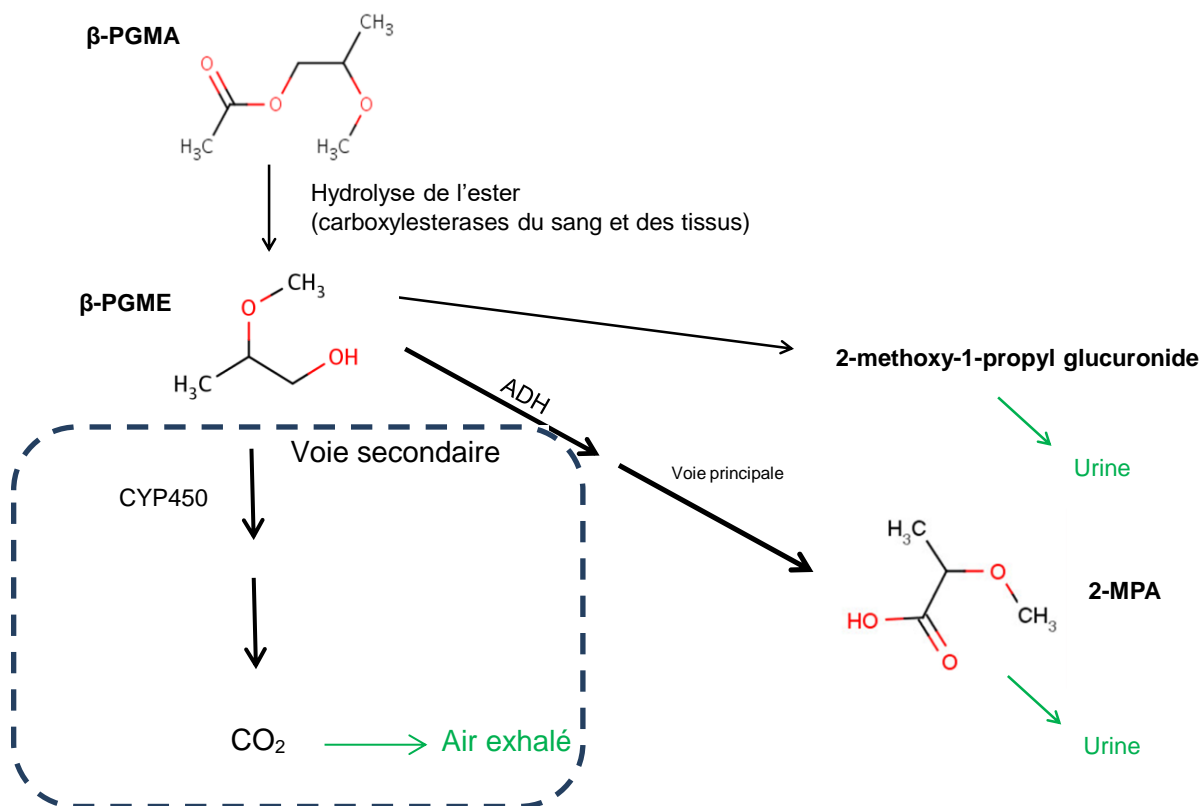
Chez l'Homme, la transformation du PGME_β en acide 2-méthoxypropionique ou 2-MPA (principal métabolite du PGME_β et non produit par la métabolisation du PGME_α) est semblable à celle qui est observée chez l'animal, de l'ordre de 70% (Devanthery *et al.* 2003).

Chez l'animal

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

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

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



ADH : Aldéhyde désydogénase
CYP450 : cytochrome P450

Figure 2 : Schéma métabolique du PGME $_{\beta}$ (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 $_{\alpha}$ 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 du 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 spécifiée¹⁷) dans une solution aqueuse de PGME $_{\alpha}$ (10%) pendant 30 minutes puis une heure, et 2 volontaires parmi les 6 ont immergé une main dans une solution aqueuse de PGME $_{\alpha}$ (30 %) pendant 1 heure. 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 (pour les 6 volontaires ayant immergé leur main dans la solution aqueuse à 10% de PGME $_{\alpha}$ contenant 0,3% de PGME $_{\beta}$). 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.

Chez l'animal

Dans l'étude de Miller et al. (1986) décrite précédemment, les auteurs ont identifié la présence de 2-MPA (majoritaire), le PGME $_{\beta}$ sous forme glucuroconjuguée représentant un très faible pourcentage.

¹⁷ de l'ordre de 500 à 700 cm² (Berode et al. 1985)

4 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

4.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Acide 2-Méthoxypropionique (2-MPA)	Urine
PGME _β	Urine

Il existe très peu de données sur le PGME_β urinaire, cet IBE ne sera donc pas traité par la suite.

4.2 Informations générales

Nom	Acide 2-Méthoxypropionique (2-MPA) urinaire
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	DPGME et TPGME ¹⁸
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes de terrain : <p><u>Laitinen (1997b)</u> N= 26 (peintres) [PGMA]_{atm} avec < 2,5% de PGMA_β M (8h) : 5,46 ± 9,52 ppm Med : 1,03 ppm [2-MPA]_{urinaire} (FP) : LOD = 0,1 mg/L MA (± DS) : 1,27 ± 1,6 mmol/mol créat (soit 1,17 ± 1,47 mg/g créat) Med : 0,53 mmol/mol créat (soit 0,48 mg/g créat)</p> <p><u>Anundi et al. (2000)</u> N= 38 (nettoyeurs de graffiti dont 2 femmes) [PGMA]_{atm} (% de PGME_β : NR) : MA ± SD : 5,2 ± 6,2 mg/m³ (1,4 ± 1,7 ppm) MG : 2.82 mg/m³ et Max : 32,78 mg/m³ [2-MPA]_{urinaire} (FP): LOD = 0,24 μmol/L (soit 0,02 mg/L) MA : 6,81 μmol/L (soit 0,71 mg/L)</p> <p><u>Ben-Brik et al. (2004)* France 2000-2001 :</u> N = 54 (agents municipaux de Paris) [PGMA]_{atm} (0,5-5% de PGME_β): NR [2-MPA]_{urinaire} : 2 échantillons prélevés à un mois d'intervalle (FS/FP) LOD = 0,05 mg/L MA (± DS) : 1^{er} échantillon urinaire : 1,24 ± 0,80 mmol/mol créat (soit 1,14 ± 0,74 mg/g créat) 2^{ème} échantillon urinaire : 1,33 ± 0,98 mmol/mol créat (soit 1,22 ± 0,90 mg/g créat)</p>

¹⁸

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_β et de 39% de PGME_α (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.

¹⁹

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

Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p><u>Multigner et al. (2007)*</u> France 2000-2001²⁰. N= 45 (agents municipaux de Paris) [PGMA]_{atm} (0,5-5% de PGME_β): NR 2-MPA (FS/FP) : LOD = 0,05 mg/L Med : 1,21 mg/g créat. (< LOD-5,14)</p> <p><u>Crucq et Pereira (2016)</u> N= NR (Peintres en carrosserie) 46 échantillons [PGMA]_{atm} et % de PGME_β : NR [2-MPA]_{urinaire} (moment de prélèvement NR) : LOD : NR MA : 0,35 mg/L Med : 0,13 mg/L et Max : 2,63 mg/L</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes sur volontaires : <p><u>Devanthery et al. (2003)</u> N= 6 [PGMA]_{atm} (0,3% de PGME_β) : 15, 50 et 95 ppm (6h d'exposition). [2-MPA]_{urinaire} (urines collectées toutes les 2h à l'extérieur de la chambre et <i>ad lib</i> après l'exposition jusqu'au matin) : LOD = 0,10 mg/L MA (± DS) : 0,73 (± 0,12) mg/L pour une exposition de 50 ppm MA (± DS) : 2,21 (± 0,35) pour une exposition de 95 ppm. A 15 ppm [2-MPA]_{urinaire} < 0,30 mg/L.</p>
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 ²¹	<p><u>Ben Brick et al. (2004)*</u> : N= 55 (agents municipaux non exposés professionnellement) [2-MPA]_{urinaire} : MA (± DS) : 1^{er} échantillon urinaire : 1,02 (± 0,52) mmol/mol créat (soit 0,94 ± 0,48 mg/g créat). 2^{ème} échantillon urinaire : 1,12 ± 0,98 mmol/mol créat (soit 1,03 ± 0,9 mg/g créat)</p> <p><u>Multigner et al. (2007)*</u> : N= 53 (agents municipaux non exposés professionnellement) [2-MPA]_{urinaire} : 100% > LOQ Med : 1,12 mg/g créat (Max : 2,50 mg/g créat.)</p>

²⁰ Il s'agit des mêmes sujets que dans l'étude de Ben-Brick et al. 2004

²¹ 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)

Concentrations dans la population générale ²²	<p><u>PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) - France, 2002-2006</u> 3421 femmes enceintes Exposition évaluée par auto-questionnaires et matrice emploi-exposition</p> <p>2-MPA (urines du matin) : LOQ = 0,05 mg/L²²</p> <p>1- <u>Labat et al. (2008)</u> : étude pilote N = 200 sujets (sélectionnés selon leurs expositions professionnelles²³) [2-MPA]_{urinaire} : 22,5% > LOQ , MG : 0,43 mg/g créat (Max = 8,75 mg/g créat)</p> <p>2- <u>Cordier et al. (2012)*</u> : Etude cas-témoins N = 73 cas et 580 contrôles [2-MPA]_{urinaire} : 5% des contrôles > LOQ Med : < LOQ (Max = 0,72 mg/L)</p> <p>3- <u>Garlantézec et al. (2012)*</u> : N= 451 [2-MPA]_{urinaire} : 6% > LOQ Med < LOQ (Max 0,72 mg/L) MG calculée = 0,15 mg/L (pour les valeurs supérieures ou égales à la LOQ)</p> <p>4- <u>Garlantézec et al. (2013)*</u> : N= 519 [2-MPA]_{urinaire} : 6,9% > LOQ Med < LOQ (Max = 0,76 mg/L). Med calculée= 0,13 mg/L (pour les valeurs supérieures ou égales à la LOQ)²⁴</p> <p><u>Frömme (2013) (Allemagne) :</u> N = 44 (31 femmes et 13 hommes) LOQ : 0,01 mg/L [2-MPA]_{urinaire} (urines de 24h): 34% > LOQ, Med : 0,01 mg/g créat (< 0.01 mg/L), Max : 0,13 mg/g créat (0,08 mg/L) P95 : 0,04 mg/g créat (0,02 mg/L).</p> <p><u>Nisse et al. (2017)* France, 2008-2010:</u> Enquête IMEPOGE (imprégnation de la population générale à différents polluants environnementaux) N= 120 sujets (hommes et femmes) LOD = 0,01 mg/L et LOQ = 0,05 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 70% > LOD 0 % > LOQ</p>
--	--

²² Seule l'étude de Labat et al 2008, étude pilote de PELAGIE, rapporte la valeur de LOQ de 0,05 mg/L, les autres publications présentent cette valeur comme une LOD mais les auteurs ont été contactés et ont précisé qu'il s'agissait d'une LOQ

²³ 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

²⁴ Les sujets des études de Garlantézec et al. 2012 et 2013 sont similaires

<p>Concentrations dans la population générale²²</p> <p>Limite de quantification (LOQ)</p>	<p>Warenbourg et al. (2017)* France, 2002-2006 Etude cas-témoins de la cohorte mères-enfants EDEN (Etude des déterminants pré et postnataux du développement et de la santé de l'Enfant en France, 2002-2006) et PELAGIE N = 29 cas et 86 témoins 1-EDEN : N = 67 et LOQ de 0,05 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 25,4% > LOD et Med < LOD 2-PELAGIE : N = 48 et LOQ = 0,05 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 2,1% > LOQ et Med < LOQ.</p> <p>ESTEBAN (2019) France continentale (2014-2016) N=500 (Adultes âgés de 18 à 74 ans) LOQ = 0,01 mg/L et LOD = 0,003 mg/L [2-MPA]_{urinaire} : 59,2% > la LOQ MG (IC95) = 0,014 (0,012-0,017) mg/L et Med : 0,013 mg/L MG (IC95) = 0,018 (0,016-0,021) mg/g cr. et Med : 0,016 mg/g cr P95 (IC95) : 0,113 (0,071 – 0,222) mg/L P95 (IC95) : 0,147 (0,105 – 0,188) mg/g cr</p>	
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ USA - ACGIH (BEI) 	
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)</p>	<p>Allemagne - DFG (BAT)</p> <p>Québec - IRSST (IBE)</p> <p>Finlande - FIOH (BAL)</p>	<p>NR</p>
	<p>Autre(s) valeur(s) :</p>	<p>France : biomarqueur proposé mais valeur non déterminée ** Suisse : NR Belgique: NR</p>

Moyenne ou M ; Moyenne arithmétique ou MA ; Moyenne géométrique ou MG ; Médiane ou Med ; Déviation standard ou DS ; Valeur maximale (Max) ; Limite de détection (LOD) ; Limite de quantification (LOQ) ; 95ème percentile : P95 ; IC95 : Intervalle de confiance (95%) ; Fin de poste (FP) ; Fin de semaine (FS) ; Non renseigné : NR

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

** selon Biotox : « Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations urinaires de 2-MPA sont inférieures à 0,30 mg/L (limite de détection à 0,1 mg/L). »

4.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

Le 2-MPA est le seul IBE pour lequel des données sont disponibles. Devanthéry et al. (2003) rapportent des variations inter-individuelles importantes pour les concentrations urinaires de 2-MPA chez des volontaires exposés aux mêmes concentrations atmosphériques de PGME_α avec 0,3 % de PGME_β (à 95 ppm de PGME_α la concentration urinaire de 2-MPA variait entre 1,19 et 3,21 µg/L et à 50 ppm entre 0,6 et 0,95 µg/L). Selon les auteurs ces variations étaient probablement dues à différents paramètres, incluant des facteurs biochimiques ou physiologiques.

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

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

Le 2-MPA urinaire, métabolite majoritaire du PGME β , semble pertinent comme IBE à l'isomère β du PGME et de son acétate. D'ailleurs, la DFG recommande le dosage du 2-MPA urinaire, en plus du PGME α libre urinaire, pour le suivi des salariés exposés au PGME (DFG, 2013).

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

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
2-MPA	urine	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Spécificité (non produit par PGMEα)²⁵</i> • <i>Méthodes d'analyses validées.</i> • <i>Prélèvements non invasifs</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Grandes variations inter individuelles.</i> • <i>Possible interférence due aux alcools</i> • <i>LOQ et LOD élevées</i>

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

²⁵ 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 β et de 39% de PGME α (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 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

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

Ils 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 (citée comme limite de détection dans l'article)²⁶ 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.

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

²⁶ 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)

L'étude de Cordier *et al.* (2012), réalisée en population générale, est la seule étude qui permette de mettre en évidence une relation statistiquement significative entre la présence de 2-MPA dans les urines et les malformations fœtales, chez l'Homme (annexe 2). Cependant, outre le fait que cette étude soit réalisée en population générale, et spécifiquement chez des femmes enceintes, le POD qui pourrait être identifié comme un LOAEL pour les effets sur le développement (malformations majeures) du PGME $_{\beta}$ correspond à la limite de quantification de 0,05 mg/L de l'étude. De plus, la proportion d'échantillons dans lesquels le 2-MPA est mesuré est très faible (moins de 5% des prélèvements). En conséquence, la valeur limite biologique qui pourrait être dérivée à partir de ces données présenterait trop d'incertitude.

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

Etudes de terrain

Laitinen *et al.* (1997b) ont analysé le 2-MPA urinaire chez 54 travailleurs de sérigraphie exposés à une concentration moyenne pondérée sur 8 heures de $5,46 \pm 9,52$ ppm de PGMA $_{\alpha}$ (médiane : 1,03 ppm n=26, prélèvements individuels). Ce PGMA commercial contenait moins de 2,5 % de PGMA $_{\beta}$. La moyenne des concentrations urinaires de 2-MPA mesurée chez les travailleurs était de $1,27 \pm 1,60$ mmol/mol créatinine ($1,60 \pm 2,00$ mg/L, moyenne arithmétique \pm écart type), avec une médiane à 0,53 mmol/mol créatinine (0,68 mg/L), sur 26 échantillons recueillis immédiatement après la fin du quart de travail. Il existait une corrélation linéaire entre le 2-MPA excrété et l'exposition professionnelle au PGMA $_{\alpha}$:

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

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

Anundi *et al.* (2000) ont réalisé une étude en Suède chez des nettoyeurs de graffiti, qui utilisent de nombreux solvants différents (n = 38, 36 hommes et 2 femmes, âge médian de 31 ans). Plusieurs produits de nettoyage contenaient des éthers de glycol, parmi lesquels du PGME. Les concentrations atmosphériques de PGME $_{\alpha}$ pondérées sur 8 heures de travail et mesurées sur des prélèvements individuels (débit 15 ml/min) variaient entre 0,02 et 32,78 mg/m 3 (de 0,0054 à 8,92 ppm), avec une moyenne arithmétique (\pm SD) de $5,17 \pm 6,24$ mg/m 3 ($1,40 \pm 1,70$ ppm) et une moyenne géométrique de 2,82 mg/m 3 (0,77 ppm). Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés en fin de poste de travail. L'usage d'équipements de protection personnelle variait considérablement : 42 % des nettoyeurs utilisaient des masques le jour des prélèvements, 42 % des vêtements de protection et 87 % des gants. Aucun éther de glycol n'a été détecté dans les échantillons d'urine. Toutefois, du 2-MPA a été détecté dans presque tous les échantillons d'urine, y compris ceux des 18 témoins non exposés professionnellement. Les auteurs indiquent que la moyenne arithmétique des concentrations urinaires de 2-MPA était de 6,81 μ mol (0,71 mg/L). La concentration de 2-MPA était significativement plus élevée chez les 38 nettoyeurs de graffiti que chez les 18 personnes travaillant dans des bureaux et considérés comme non exposés ($p = 0,0002$), mais elle n'était pas significativement plus élevée que chez les 10 travailleurs affectés au dépôt et initialement considérés comme également non exposés ($p = 0,137$) (résultats rapportés uniquement sous la forme d'un graphique dans l'étude).

Etude chez des volontaires

Devanthery *et al.* (2003) ont exposé 6 volontaires à 15, 50 et 95 ppm de vapeur de PGME contenant des petites quantités de son isomère β (0,3 %), pendant 6 heures (exposition pulmonaire et cutanée). Les concentrations urinaires de 2-MPA, métabolite du PGME $_{\beta}$, avant exposition au PGME variaient entre une valeur inférieure à la limite de détection de 0,10 mg/L et 0,30 mg/L. La concentration urinaire de 2-MPA avait atteint son maximum à la fin de l'exposition

et était comprise entre 1,19 et 3,29 mg/L. Les concentrations urinaires de 2-MPA montrent une corrélation avec l'exposition au PGME, et donc la quantité de PGME_β inhalée.

Les 6 volontaires ont aussi immergé une main dans une solution aqueuse de PGME_α (10 % ou 30 %), pendant 30 minutes ou 1 heure. La concentration de 2-MPA dans l'urine (prélevée après l'exposition jusqu'au matin suivant) variait alors entre une valeur inférieure à la limite de détection (LOD = 0,10 mg/L) et 2,01 mg/L.

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

5.3 Données expérimentales

Les études réalisées chez l'animal et montrant des effets sur le développement ou la fertilité (Hellwig et al. 1994 ; Carney et al. 1999 et Carney et al. 2000) ne permettent pas l'élaboration d'une VLB, notamment en raison de l'absence d'un modèle toxicocinétique validé permettant d'estimer la concentration urinaire de 2-MPA à partir des doses administrées de PGME β.

5.4 Facteurs pouvant affecter l'interprétation des dosages du 2-MPA

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

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

Cordier *et al.* (2012) ont étudié l'influence des conditions d'échantillonnage sur les analyses de 2-MPA urinaire, y compris le temps de transport à température ambiante, la durée du stockage à -20°C, le type d'acide stabilisateur (HCl ou HNO₃) et des paramètres individuels, comme le niveau de créatinine. La durée du transport à température ambiante influe sur les niveaux et la détection du 2-MPA urinaire. La durée du stockage des urines à - 20 °C apparaît uniquement critique lorsque leur conservation est supérieure à 1376 jours (pratiquement 4 ans). Par conséquent, les auteurs ont ajusté sur tous les paramètres mentionnés ci-dessus, considérés comme facteurs de confusion potentiels, lors de l'estimation d'un OR pour le risque de malformations fœtales associé aux niveaux urinaires des métabolites.

5.5 Modalité de prélèvement

Moment de prélèvement

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

Méthodes de prélèvement, conservation, transport des prélèvements

Il est recommandé de réaliser le transport rapidement à une température de 4°C. A l'arrivée au laboratoire, les échantillons urinaires doivent être conservés à – 20 °C jusqu'à leur analyse.

6 Biométrie

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

	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	GC-MS, après dérivation avec PFBBr	Analyse en GC-MS, après hydrolyse acide et dérivation avec MTBSTFA	GC-MS/MS Solution de tampon TBHAS, acétone dérivation avec PFBBr ESTEBAN 2019
Références bibliographiques	Labat <i>et al.</i> , 2008	Frömme <i>et al.</i> , 2013	
Limite détection	0,01 mg/L	NR	0,003 mg/L
Limite de quantification	0,05 mg/L	0,01 mg/L	0,01 mg/L
Fidélité	Répétabilité (CV %) < 10 pour 0,5 mg/L	NR	
Justesse	NR	NR	
Standard Interne	Acide 2- pentoxycétique	Acide pentafluorophenoxyac étique	
Existence d'un programme de contrôle qualité inter- laboratoire	Non	Non	

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

PFBBr : Bromure de pentafluorobenzyle

TBHAS : sulfate de tétrabutylammonium hydrogéné

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. 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 ppm²⁷.

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

Valeur limite biologique (VLB)

Aucune étude ne permet pas de dériver une VLB à partir des effets sur la santé chez l'Homme et l'animal.

De plus, les tentatives de calculer une VLB à partir d'études rapportant des corrélations entre les concentrations urinaires de 2-MPA et les niveaux de PGME atmosphériques n'ont pu aboutir.

Ainsi, il n'est pas possible à ce jour de recommander de valeur limite biologique pour le 2-MPA.

Valeur biologique de référence (VBR)

Une étude en Allemagne (Frömme *et al.* 2013) avec 44 sujets hommes et femmes fournit une valeur de 95^{ème} percentile de 0,02 mg/L mais avec un effectif trop restreint pour être retenue.

L'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) réalisée sur un échantillon représentatif de la population d'adulte résidant en France et dont les résultats ont été publiés en novembre 2019, permet d'identifier une valeur de 95^{ème} percentile de 0,113 mg/L pour la classe d'âge de 18 à 74 ans ((N=500) et population incluse entre avril 2014 et mars 2016). La méthode analytique utilisée pour les mesures réalisées dans cette cohorte présente une LOD de 0,003 mg/L ainsi qu'une LOQ de 0,01 mg/L et permet d'identifier une valeur de 95^{ème} percentile de 0,113 m/L et de 0,147 mg/g créat (Esteban, 2019).

Une VBR de 0,113 mg/L (ou 0,147 mg/g créat.) arrondie à 0,10 mg/L (et 0,15 mg/g créat) est recommandée pour le suivi biologique des expositions professionnelles au PGME $_{\beta}$ et son acétate.

7.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques le 2-MPA

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

A l'arrivée au laboratoire, les échantillons urinaires sont conservés à -20 °C jusqu'à leur analyse.

²⁷ Article R.4412-149 du Code du travail modifié par décret n°2016-344 du 23 mars 2016

7.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

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

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

8 Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques, proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au PGME_β et à son acétate sont :

2-MPA urinaire en fin de semaine – fin de poste

VLB basée sur un effet sanitaire	Aucune
VLB basée sur une exposition	Aucune
Valeur biologique de référence	0,10 mg/L (0,15 mg/g creat)

Cette VBR ne peut être considérée comme protectrice de l'apparition d'effets sanitaires. Elle permet cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés.

L'étude de Cordier et al. (2012) rapportant des effets sur le développement qui pourraient être associés à de faibles niveaux d'exposition au 2-méthoxy-1-propanol ou à son acétate, les experts recommandent de réduire l'exposition à ces substances au niveau le plus bas possible.

Références bibliographiques

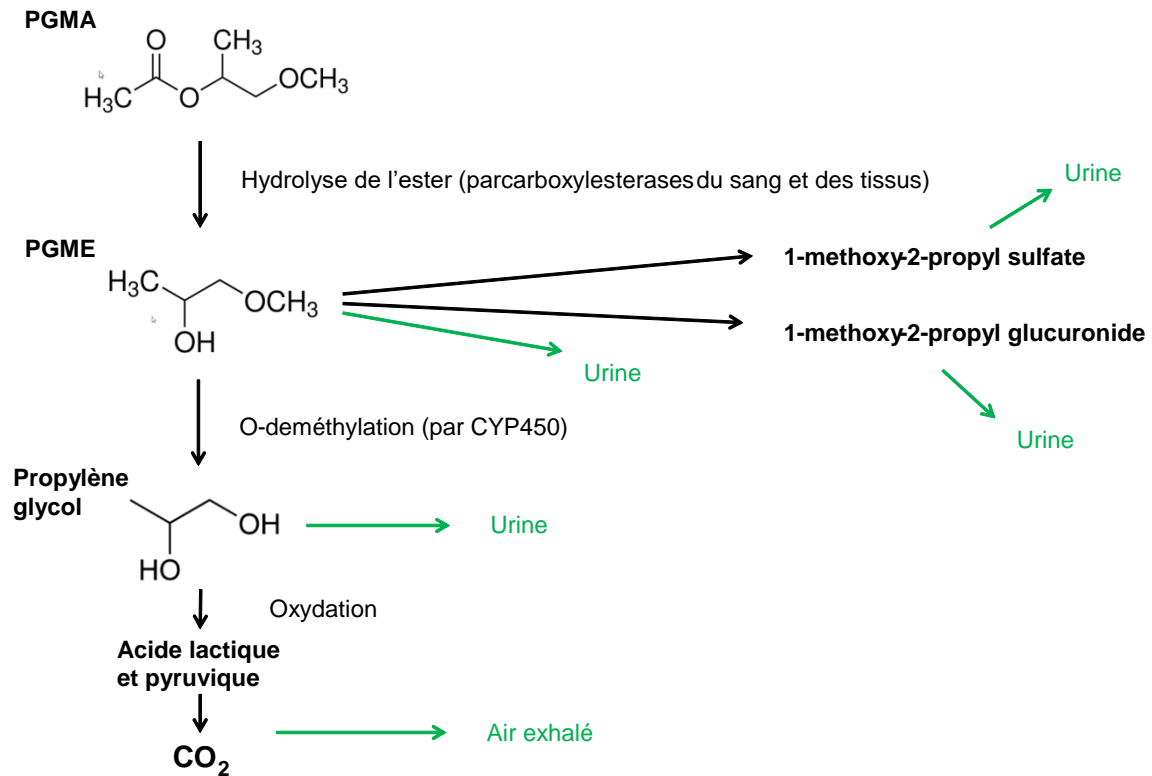
- ACGIH. (2013). 1-Methoxy-2-Propanol: TLV® Chemical Substances 7th Edition Documentation. Publication #7DOC-350.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). (2006). Impuretés Toxiques pour la reproduction dans les Produits contenant du 1-méthoxy-propan-2-ol (2PG1ME) ou son acétate (2PG1MEA). Pertinence sanitaire de seuil de 0,5% pour l'impureté bêta et son acétate (1PG2ME et 1PG2MEA). Décembre 2006
- 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
- ANSES. (2008, rév. 2010). Les fiches CMR. Consulté le 05 01, 2014, sur [Substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr/): http://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=fiches_cmr
- Anundi, H., Langworth, S., Johanson, G., Lind, M.-L., Akesson, B., Friis, L., et al. (2000). Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health*, 73, 561-69.
- Ben-Brik, E., Jérôme, L., Arnaud, I., Yous, S., Labat, L., Haguenoer, J., et al. (2004). Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of alkoxy-carboxylic acids. *Int Arch Occup Environ Health*. 77, 368-372.
- Carney, E., Pottenger, L., Johnson, K., Liberacki, A. B., Dryzga, M., Hansen, S., et al. (2003). Significance of 2-methoxypropionic acid formed from (beta)-propylene glycol monomethyl ether: integration of pharmacokinetic and developmental toxicity assessments in rabbits. *Toxicological Sciences*, 71, 217-228. [Etude financée par l'industrie].
- Cordier, S., Garlantezec, R., Labat, L., Rouget, F., Monfort, C., Bonvallot, N., et al. (2012). Exposure During Pregnancy to Glycol Ethers and Chlorinated Solvents and the Risk of Congenital Malformations. *Epidemiology*, 23 (6), 806-812.
- Corley R. A., Bartels M. J., Carney E. W., Weitz K. K., Soelberg J. J., Gies R. A., et al (2005). Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Ethylene Glycol and Its metabolite, Glycolic Acid, in Rats and Humans *Toxicological Sciences* 85
- Devanthéry, A., Berode, M., Droz, P., & Pulkkinen, J. (2003). Propylene glycol monomethyl ether occupational exposure (PGME). 4. Analysis of 2-methoxypropionic acid in urine. *Int Arch Occup Environ Health*, 76, 151-155.
- DFG. (2006). Alkoxy-carboxylic acids in urine as metabolites of glycol ethers with a primary alcohol group. Dans *The MAK-Collection Part IV : Biomonitoring Methods Vol. 10* (pp. 55-80).
- DFG. (2013). MAK- und BAT-Werte-Liste: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Weinheim, Allemagne.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- DFG. (2008). Propylene and diethylene glycol ethers (p. 231). Dans *The MAK Collection Part IV: Biomonitoring Methods Vol. 11* (Vol. 11, pp. 231-260).
- Domoradzki, J., Brzak, K., & Thornton, C. (2003). Hydrolysis kinetics of propylene glycol monomethyl ether acetate in rats in vivo and in rat and human tissues in vitro. 75, 31-39. [Etude financée par l'industrie].
- Dugard, P., Walker, M., Mawdsley, S., & Scott, R. (1984). Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect*, 57, 193-197.
- ECETOC. 2005. The toxicology of glycol Ethers and its relevant to man. ECETOC technical report N°95
- Esteban 2014-2016. Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 45 p.
- FIOH. (2013). Biomonitorering av exponering för kemikalier (En suédois: La biosurveillance de l'exposition aux produits chimiques).
- FIOH. (2013-2014). Kemikaali-altistumisen Biomonitorointi 2013-2014 [En finnois: Biomonitorage de l'exposition chimique - Instructions pour l'échantillonnage 2013-2014]. Tampere: Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy.

- Fromme, H., Nitschke, L., Boehmer, S., Kiranoglu, M., Göen, T., & HBMnet., f. (2013). Exposure of German residents to ethylene and propylene glycol ethers in general and after cleaning scenarios. *Chemosphere*, 90 (11), 2714-21.
- Garlantézec, R., Multigner, L., Labat, L., Bonvallot, N., Pulkkinen, J., Dananché, B., et al. (2012). Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup Environ Med*, 69 (1), 62-70.
- Garlantézec, R., Warembourg, C., Monfort, C., Labat, L., Pulkkinen, J., Bonvallot, N., Multigner, L., Chevrier, C., Cordier S. (2013). Urinary Glycol Ether Metabolites in Women and Time to Pregnancy: The PELAGIE Cohort. *Environmental Health Perspectives*.
- Guest, D., Katz, G., & Astill, B. (1982). Aliphatic carboxylic acids. In *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd rev., vol. 2C, Chap. 59, p. 4901-4987. New York: G.D. Clayton and F.E. Clayton Eds.
- Hellwig, J., Klimisch, H-J., Jäckh, R. (1994). Prenatal Toxicity of inhalation exposure to 2-Methoxypropanol-1 in rabbits. *Fundamental and applied toxicology*, 23, 608-613.
- INRS. (2014). 2-Methoxy-1-propanol. BIOTOX. Base de données BIOTOX accessible via le lien : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_349 (consulté en 2018)
- INRS. (2010c). Fiche DEMETER - n° DEM 042 : 1-(2-méthoxy-1-méthyléthoxy)-2-propanol
- INRS. (2010b). Fiche DEMETER - n° DEM 038- 1-Méthoxy-2-propanol (2PG1ME).
- INRS. (2010a). Fiche toxicologique FT221: 1-Méthoxy-2-propanol et son acétate.
- Institut National de la Santé et de la recherche Médicale (INSERM). (2006). Ethers de glycol : Nouvelles données toxicologiques
- Institut National de la Santé et de la recherche Médicale (INSERM). (1999). Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ? Expertise collective
- Kumagai, S., Oda, H., & al. (1999). Uptake of 10 polar organic solvents during short-term respiration. *Toxicol Sci*, 48 (2), 255-263.
- Labat, L., Humbert, L., Dehon, B., Multigner, L., Garlantezec, R., Nisse, C., et al. (2008). Dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. *Ann Toxicol Anal*, 20 (4), 227-232.
- Laitinen, J. (1997b). Biomonitoring of technical grade 1-alkoxy-2-propanol acetates by analysing urinary 2-alkoxypropionic acids. *The Science of the Total Environment*, 199, 31-39.
- Laitinen, J., Liesivuori, J., & al. (1997a). Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-propanol. *J Chroma B: Biomedical Applications*, 694 (1), 93-98.
- Laitinen, J., Liesivuori, J., & al. (2006). Evaluation of exposure to 1-alkoxy-2-propanols and 1-(2-methoxy-1-méthyléthoxy)-2-propanol by the analysis of the parent compounds in urine. *Toxicol Letters*, 162 (2-3), 186-194.
- Lemazurier, E., Lecomte A., Robidel F., Bois., F. (2005). Propylene glycol monomethyl ether. A three-generation study of isomer β effects on reproductive and developmental parameters in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 21, 33-40
- Merkle, J., Klimisch, H-J., Jäckh, R. (1987). Prenatal Toxicity of 2-Methoxypropylacetat-1 in rats and rabbits. *Fundamental and applied toxicology*, 8, 71-79
- Miller, R., Langvardt, P., & Calhoun, L. Y. (1986). Metabolism and disposition of propylene glycol monomethyl ether (PGME) beta isomer in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 83, 170-177. [Etude financée par l'industrie].
- Multigner, L., Ben Brik, E., Arnaud, I., Haguenoer, J., Jouannet, P., Auger, J., et al. (2007). Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup. Environ. Med.*, 64, 467-473.
- Nisse, C., Labat, L., Thomas, J., Leroyer, A. (2017). Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol d'un échantillon de population générale du Nord-Pas-de-Calais par biométrie urinaire. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 29, 418-440.

Stott, W. T., AND McKENNA, M. J. (1985). Hydrolysis of Several Glycol Ether Acetates and Acrylate Esters by Nasal Mucosal Carboxylesterase in Vitro. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5, 399-404.

Warembourg, C., Botton, B., Lelong, N., Rouget, F., Khoshnood, B., Le Gléau, F., Monfort, C., Labat, L., Pierre, F., Heude, B., Slama, R., Multigner, L., Charles, M-A., Cordier, S., Garlantézec, R. (2017). Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias : a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2017;0:1–7.

ANNEXES

Annexe 1 : Schéma métabolique du PGME α Figure 3 : Schéma métabolique du PGME α 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,	CSP28,	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 analyses et des 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	- 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>- 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 < à 50%, catégorisation en 2 classes, sinon 3 classes < 25ème percentile, 25-74% percentile, >=75ème percentile</p> <p>Cofacteur pris en compte si changement d'au moins 10% dans la valeur de l'OR</p> <p>*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	<p>Oui</p> <p>l'âge maternel, le tabac, l'alcool à l'inclusion, une supplémentation en acide folique, et le niveau d'éducation.</p> <p>+ 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</p>
	Puissance	Calcul a posteriori de la puissance ? Non
	Résultats / Force de l'association observée	<p>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).</p> <p>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.</p>
	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 nettoyants, susceptibles de contenir des composants chlorés ou de générer des composants halogénés.
Conclusions des auteurs	Relation dose réponse	<p>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.</p> <p>Les résultats, basés sur des biomarqueurs urinaires identifient des situations de travail qui demandent d'être investiguées en profondeur. (mais faible nombre de cas)</p>
Conclusions de l'expert	Risque de biais de confusion	absence de risque de biais : ++
	Risque de biais dans l'évaluation de l'exposition	La cohérence des résultats correspondant aux 3 méthodes d'exposition est en faveur d'un risque de biais limité : +
	Risque de biais dans l'évaluation de l'effet	L'effet sanitaire est évalué par des gynéco-obstétriciens selon une nomenclature bien définie et vérifié deux ans plus tard pour éviter les faux négatifs absence de risque de biais: ++
	Existence d'une relation dose réponse ?	oui

	Etude à retenir pour l'expertise	oui
--	-------------------------------------	-----

Cotation des critères de biais :
++ = très faible probabilité d'un biais,
+ = biais peu probable,
- = biais possible,
-- = biais très probable

Annexe 3 : Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 28/02/2020 au 28/04/2020.

Aucun commentaire n'a été reçu.

Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description des modifications
18/10/2019	V01	Version pour consultation
14/05/2020	V02	Ajout de la procédure de consultation Modifications apportées aux recommandations du rapport suite à la publication de nouvelles données en novembre 2019 permettant d'établir une VBR



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)