

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition
et recommandation de valeurs
biologiques de référence pour le
di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Août 2016

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs
biologiques d'exposition
et recommandation de valeurs
biologiques de référence pour le
di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP)

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Août 2016

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} août 2016

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

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP)
(N° CAS : 117-81-7)**

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

La France dispose, à travers une circulaire¹ d'une valeur moyenne d'exposition indicative pour le di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) de 5 mg.m⁻³.

L'Anses, devenue juridiquement Anses au 1^{er} juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la Direction Générale du Travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont le DEHP.

Cette saisine a été confiée au Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) qui, en juin 2010, a rendu un rapport² dans lequel il était recommandé :

- de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle-8h de 0,8 mg.m⁻³ afin de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets sur la fertilité ;

¹ Circulaire DRT n° 95-4 du 12 janvier 1995 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail.

² Anses. (2010). Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le di(2-éthylhexyl)phtalate DEHP. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 130 p.

- de ne pas dépasser 5 fois la valeur recommandée pour la VLEP-8h sur une période de 15 minutes (*i.e.* 4 mg.m⁻³) afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition ;
- de ne pas attribuer la mention « peau » car des éléments quantitatifs conduisent à considérer que l'exposition cutanée ne participe pas de façon substantielle à l'augmentation de la charge corporelle.

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le DEHP afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

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 collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) (mandature 2010-2013).

Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs, le groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (mandature 2010-2013) et des agents de l'Anses pour la réalisation des travaux d'expertise.

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 et à la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le di(2-éthylhexyl)phthalate (avril 2013).

Le CES VLEP a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 12 janvier 2012. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 18 octobre 2012 au 20 décembre 2012.

A l'issue de la phase de consultation publique et en l'absence de commentaires, les experts ont validé le rapport d'expertise collective et la note d'expertise collective lors de la réunion du CES VLEP du 4 avril 2013.

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

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Sept indicateurs biologiques d'exposition au DEHP ont été identifiés dans la littérature scientifique : la substance elle-même dans le sang et certains de ses métabolites dans le sang et les urines (le mono(2-éthylhexyl)phthalate [ou MEHP sanguin ou urinaire], le mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phthalate [ou 5OH-MEHP urinaire], le mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phthalate [ou 5oxo-MEHP urinaire], le mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phthalate [ou 5cx-MEPP urinaire], le mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phthalate [ou 2cx-MMHP urinaire]). Les avantages et limites de chaque indicateur biologique ont été étudiés et un seul indicateur biologique d'exposition, le 5cx-MEPP urinaire, a été retenu comme le plus pertinent pour le suivi biologique des expositions professionnelles au DEHP.

Aucune spécificité particulière liée aux prélèvements urinaires pour le dosage du 5cx-MEPP n'est indiquée dans la littérature. Sa demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste, le moment privilégié du prélèvement est la fin de journée de travail ou fin de période d'exposition.

La cinétique du 5cx-MEPP pouvant entraîner une très légère accumulation de celui-ci au cours de la semaine, lors d'un suivi sur plusieurs jours consécutifs de travail, les débuts de poste peuvent renseigner sur un effet d'accumulation ou non en cours de semaine et attester d'une exposition en toute fin de journée de travail de la veille.

Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)

Lors de l'évaluation des effets sanitaires du DEHP, les experts du CES VLEP ont construit la valeur limite d'exposition sur 8 heures (VLEP-8h) sur la base de l'aspermato-genèse rapportée chez des rats adultes (exposition chronique par voie orale).

Chez l'Homme, en milieu professionnel, la relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de 5cx-MEPP et l'aspermato-genèse ou d'autres effets sanitaires n'a pas été étudiée. Chez l'animal, les calculs des concentrations de 5cx-MEPP en fonction de l'étude retenue pour construire la VLEP présentent de nombreuses incertitudes. Ainsi, il n'a pas été jugé pertinent de recommander de valeur limite biologique sur la base d'un effet reprotoxique ou d'un autre effet sanitaire.

Les études de terrain n'ont pas permis de mettre en relation les concentrations atmosphériques de DEHP et les concentrations urinaires de 5cx-MEPP en fin de poste. Il n'a donc pas été possible de recommander de VLB sur la base d'une exposition à la VLEP-8h.

En population générale, à défaut de données en France, c'est l'enquête de santé publique américaine (NHANES) rapportant des mesures de 5cx-MEPP urinaire (échantillons collectés en 2007-2008) chez 1 500 adultes sans distinction de leur statut tabagique qui a été retenue pour définir une valeur biologique de référence. Cette valeur correspond au niveau d'imprégnation élevé (95^{ème} percentile) mesuré dans une population générale d'adultes. En partant de l'hypothèse que les caractéristiques de la population américaine sont proches de celles de la population française, une concentration de 214 $\mu\text{g.g}^{-1}$ arrondie à 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour le 5cx-MEPP a été proposée comme valeur biologique de référence.

Les experts du CES VLEP ont également rapporté que l'alimentation était un facteur de variabilité des résultats dans la mesure où la nourriture est une des sources principales d'exposition au DEHP dans la population générale (emballage plastifiés et chauffés).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande le suivi du 5cx-MEPP urinaire comme indicateur biologique des expositions professionnelles au DEHP.

La valeur biologique de référence (VBR) proposée pour le 5cx-MEPP (mesuré dans l'urine) est de 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine indépendamment du statut tabagique. Cette valeur a été proposée à partir des niveaux d'imprégnation de l'enquête de santé publique américaine (NHANES) rapportant des mesures de 5cx-MEPP urinaire (échantillons collectés en 2007-2008) chez 1 500 adultes et n'a pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permet de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs. Les prélèvements peuvent être réalisés en fin de poste.

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que :

- Le DEHP étant classé toxique pour la reproduction R1B, la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- sur le site « substitution-cmr³», 20 démarches de substitution pour le DEHP sont disponibles⁴ ;
- le principe « ALARA⁵ » (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué ;

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

L'inventaire des agents CMR utilisés en France en 2005⁶ a mis en évidence une consommation française annuelle de 22 000 tonnes et 2000 salariés potentiellement exposés dans les secteurs de la fabrication des matières plastiques, colles et gélatines. Cependant, il convient de souligner que les utilisations et les expositions au DEHP ont vraisemblablement beaucoup évolué. En effet, un document de l'ECHA⁷ indique qu'en 2009-2010, l'utilisation de 4 phtalates dont le DEHP⁸ dans les articles mis sur le marché dans l'Union Européenne a diminué de 35% par rapport aux usages de 2007, indiquant que la substitution a bien été mise en œuvre.

Enfin, l'Anses tient également à rappeler que le DEHP est soumis à la procédure d'autorisation dans le cadre du règlement REACH. Ainsi l'utilisation de cette substance au sein des entreprises est soumise au respect des conditions d'usage telles que définies dans l'autorisation spécifique délivrée par l'ECHA et que, par conséquent, ses usages, y compris en milieu professionnel, sont amenés à être fortement contrôlés. Des demandes d'autorisation ont été déposées pour certains usages⁹ ; deux autorisations ont d'ores et déjà été délivrées par la Commission européenne et d'autres sont en cours d'examen. Tout usage autre n'ayant pas fait l'objet d'une demande d'autorisation est de ce fait interdit en Europe.

Par ailleurs, le DEHP est inscrit à l'annexe XVII de REACH relative aux restrictions d'usage de certaines substances. Le DEHP ne peut donc pas être utilisé en tant que substance ou dans des mélanges, à une concentration supérieure à 0,1 % en poids de matière plastifiée dans les jouets et articles de puériculture. Il est à noter qu'actuellement le DEHP (ainsi que trois autres phtalates⁷) font l'objet d'une procédure de proposition de restriction qui vise l'interdiction de la mise sur le marché des articles contenant plus de 0,1% en poids de ces phtalates dans les articles.

Roger GENET

³ <http://www.substitution-cmr.fr/>

⁴ A noter que l'Anses ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

⁵ As Low As Reasonably Achievable

⁶ INRS. HST (hygiène et sécurité du travail)- PR 26 - 205 – 06-Inventaire des agents chimiques CMR utilisés en France en 2005.

⁷ European Chemicals Agency. Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates: <http://echa.europa.eu/documents/10162/77cf7d29-ba63-4901-aded-59cf75536e06> (consulté le 22/07/2016)

⁸ Les 3 autres phtalates sont le benzylbutylphtalate (BBP), le di-n-butylphtalate (DBP) et le diisobutylphtalate (DIBP);

⁹ AFA. (2013a). Applications for Autorisation for DEHP by Arkema France, Grupa Azoty Zaklady Azotowe Kedzierzyn S.A. and DEZA a.s. Available at: <http://echa.europa.eu/fr/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/applications-for-authorisation-previous-consultations> (consulté le 22/07/2016)

MOTS-CLES

Indicateur biologique d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, di(2-éthylhexyl)phtalate, valeurs limites biologiques, expertise, perturbateur endocrinien.

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

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs
biologiques de référence pour le
di(2-éthylhexyl)phtalate**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2007-SA-0427**

RAPPORT d'expertise collective

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

Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »

Avril 2013

Mots clés

Indicateurs biologiques d'expositions, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, di(2-éthylhexyl)phtalate, valeurs limites biologiques, expertise, perturbateur endocrinien.

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 » (2010 - 2013)

Président

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Michèle BERODE - Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Dominique BICOUT - Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques

Mme Mireille CANAL-RAFFIN - Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) - Compétences Toxicologie génétique, biosurveillance

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique

Mme Nolwenn NOISEL - Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques

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

Coordination scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Mounia El Yamani²

¹ Départ de l'Anses en janvier 2015

² Départ de l'Anses en février 2013

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES (2010 - 2013)

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES suivant :

- Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel - le 12 janvier 2012.

Président

M. François PAQUET- Expert senior en radioprotection chargé d'évaluations scientifiques (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Ingénieur de recherche (IRD) – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle BERODE – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) - Compétences : toxicologie

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

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogenèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

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

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

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

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

M. David VERNEZ – Chef de groupe (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

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

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Dominique BRUNET

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Préambule	19
Abréviations	20
Glossaire	21
1 Identification de la substance	23
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives au DEHP	24
2.1 Absorption	24
2.1.1 Cutanée	24
2.1.2 Pulmonaire.....	24
2.1.3 Digestive	24
2.2 Distribution	24
2.3 Métabolisation	25
2.4 Excrétion.....	27
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés au DEHP	29
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	29
3.1.1 Informations générales	29
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés	33
3.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles.....	34
4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	35
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour le 5cx-MEPP.....	35
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour le 5cx-MEPP	35
4.2.1 Etudes de terrain	35
4.2.2 Données expérimentales	37
4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des dosages de 5cx-MEPP.....	39
4.4 Modalités de prélèvement	39
4.4.1 Moment du prélèvement.....	39
4.4.2 Méthodes de prélèvement	40
4.4.3 Conservation, transport des prélèvements.....	40

5	Biométrie	41
6	Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence ...	42
6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues.....	42
6.2	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques...	43
6.3	Données pouvant affecter l'interprétation des dosages de 5cx-MEPP.....	43
7	Conclusions de l'expertise collective	44
8	Références bibliographiques	45
Annexe 1	51
Annexe 2 - Consultation publique	52
Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport	53
Annexe 4 - Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine (DEHP)	54

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

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

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le Di(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP)

[N° CAS : 117-81-7]

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le DEHP.

La France à travers une circulaire¹ a mis en place une VLEP-8h indicative de 5 mg.m⁻³ pour le DEHP. La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Afsset qui, en juin 2010, a rendu un rapport où il était recommandé pour le DEHP :

- de fixer une VLEP-8h de 0,8 mg.m⁻³ ;
- de ne pas attribuer la « mention peau » ;

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le DEHP afin d'étudier la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs biologiques en plus de la VLEP atmosphérique et l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnelle 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

¹

Circulaire du 19 juillet 1982 complétée et modifiée par la circulaire du 13 mai 1987 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

- 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 VLEP

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition 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. Deux types de valeurs limites biologiques peuvent être recommandés en fonction des données disponibles :

- VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires ;
- VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.

Valeurs biologiques de référence :

- dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ;
- dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (à défaut).

Les valeurs biologiques de référence ne peuvent pas être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires, mais permettent en outre une comparaison avec les concentrations d'IBE dosées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette expertise.

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au 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 ».

Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la fixation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Un agent de l'Anses a également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au DEHP est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2011. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source 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 Comité d'Experts Spécialisé « Expertise en vue de la recommandation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition lors de sa séance du 12 janvier 2012 ;

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 12 janvier 2012.

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique du 18/10/2012 au 20/12/2012. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VLEP a finalement adopté cette version finalisée le 4 avril 2013.

Résultat de l'expertise collective

Introduction

Le DEHP est un phtalate qui sert de plastifiant pour les matières plastiques et les élastomères (PVC). C'est un polluant ubiquitaire où l'imprégnation de la population générale peut être importante puisqu'il est retrouvé aussi bien dans les habitations que l'alimentation.

En Europe, il est classé CMR, reprotoxique de catégorie 2.

Trente cinq articles scientifiques ont été retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du DEHP, recensés dans la base de données *Medline* à partir des mots clés suivants :

- di(2-ethylhexyl)phthalate et biomarker
- di(2-ethylhexyl)phthalate et biological monitoring

Trois rapports (Agency for toxic substances and disease registry ATSDR - USA, Center for disease control CDC - USA et European chemical bureau ECB - Union Européenne) ont également été pris en compte.

Données de toxicocinétique

L'absorption par voie cutanée du DEHP est comprise entre 2 et 5 % et s'élève à 75 % pour la voie pulmonaire (ECB, 2008).

Chez le rat, après absorption, le DEHP est distribué principalement au niveau du foie, du rein, des testicules et du sang (ATSDR, 2002). Il semblerait que les différences de distribution chez l'homme et chez l'animal soient principalement quantitatives.

Sous sa forme libre, le DEHP a une demi-vie relativement courte dans le sang, de l'ordre de 28 minutes. Dans un premier temps, le DEHP est métabolisé, principalement dans le pancréas

mais aussi dans les poumons, la peau, le tissu adipeux et les reins, en mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP) (métabolite majoritaire dans le sang) formant par ailleurs le 2-éthylhexanol (ECB, 2008). Le MEHP présente deux phases d'élimination dans le sang avec une première demi-vie d'environ 30 minutes et une seconde demi-vie supérieure à 3 heures. Le MEHP peut être oxydé pour former des alcools primaires ou secondaires, à leur tour oxydés en acides carboxyliques (ATSDR, 2002). Dans une moindre mesure, (non quantifiée) le MEHP peut être hydrolysé en acide phtalique. Selon Koch et al. (2004 et 2005) quatre métabolites secondaires du MEHP sont retrouvés dans le sang, chez l'homme (étude sur volontaires, après ingestion) :

- mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate (2cx-MMHP),
- mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP),
- mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate (5oxo-MEHP),
- mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (5OH-MEHP).

Les concentrations sanguines maximales des différents métabolites du DEHP sont atteintes 2 à 4 heures après le début de l'ingestion. Les demi-vies des métabolites oxydés (métabolites secondaires) sont comprises entre 2 et 5 heures avec une cinétique d'élimination dans le sang mono-phasique (Koch et al. 2004 et 2005). Ces composés peuvent être conjugués à l'acide glucuronique. Les humains excrètent 60 % des métabolites sous forme conjuguée (ATSDR, 2002).

L'ensemble des métabolites identifiés dans les urines présente une élimination biphasique (Koch et al., 2005). En 2011, Anderson et al. ont publié une étude concernant 20 volontaires (10 hommes et 10 femmes) ayant ingéré une dose (0,31 ou 0,78 mg aléatoirement) de DEHP (radiomarké). Les urines ont été collectées sur plusieurs intervalles pendant 48 heures. Les fractions d'excrétion molaire ont été déterminées sur 24 et 48 heures et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Les paramètres cinétiques sont résumés dans le tableau suivant (d'après Anderson et al., 2011) :

Métabolite urinaire	T _{1/2(1)} * (h)	T _{1/2(2)} * (h)	T _{max} * (h)	Fraction d'excrétion molaire (%) en 24h	Fraction d'excrétion molaire (%) en 48h
MEHP	2	5	2	6,2	6,3
5OH-MEHP	2	10	4	14,9	15,6
5oxo-MEHP	2	10	4	10,9	11,3
5cx-MEPP	3	12 à 15	4	13,2	13,9
2cx-MMHP	3	24	9 et 24	NR	NR

* T_{1/2} : demi-vie ; T_{max} : temps pour obtenir la concentration maximale

Les auteurs indiquent que les concentrations des différents métabolites suivent une distribution normale et que la dispersion des résultats est équivalente pour les trois métabolites secondaires (entre 20 et 25%). La dose d'exposition et le sexe n'influence pas significativement les fractions d'excrétion.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Les indicateurs biologiques d'exposition au DEHP recensés dans la littérature scientifique sont les suivants (abréviations entre parenthèses) :

- Mono(2-éthylhexyl)phthalate	Urines	MEHPu
- Mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	Urines	5OH-MEHP
- Mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phthalate	Urines	5oxo-MEHP
- Mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phthalate	Urines	5cx-MEPP
- Mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phthalate	Urines	2cx-MMHP
- Di-2-éthylhexylphthalate	Sang	DEHPb
- Mono(2-éthylhexyl)phthalate	Sang	MEHPb

Compte-tenu de la courte demi-vie du DEHP dans le sang (estimée à 30 minutes), il apparaît difficile d'utiliser ce biomarqueur dans le cadre d'un suivi biologique en milieu professionnel. Aucune étude en milieu professionnel utilisant le DEHP ou le MEHP dans le sang n'a été recensée. Les études en milieu professionnel rapportent principalement des dosages de métabolites urinaires. Aussi, les biomarqueurs sanguins ne sont pas retenus.

Avec une demi-vie de 24 heures, le 2cx-MMHP urinaire semble pertinent comme indicateur biologique d'exposition, mais très peu de données sont disponibles le concernant et notamment aucune étude en milieu professionnel ne renseigne cet indicateur biologique. Le 2cx-MMHP urinaire n'est pas retenu comme indicateur biologique d'exposition du DEHP.

Les MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP et 5cx-MEPP urinaires sont renseignés dans certaines études en milieu professionnel. Ces IBE, spécifiques d'une exposition au DEHP, ont des demi-vies permettant de réaliser des prélèvements en fin de poste. Ces indicateurs biologiques d'exposition au DEHP peuvent être retenus pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel. Les prélèvements urinaires réalisés pour doser le MEHP nécessitent cependant des dispositions particulières au moment du prélèvement afin que le DEHP ne se transforme pas en MEHP (entraînant une surestimation des concentrations). Le dosage du MEHP seul peut conduire à une sous-estimation (faible excrétion) ou surestimation (contamination) de l'exposition. C'est la raison pour laquelle le dosage de ce métabolite présente une variabilité inter-indivuelle supérieure aux 3 métabolites secondaires (30%), 5OH-MEHP, 5cx-MEPP et 5oxo-MEHP (20 à 25%) (Anderson et al. 2011). Ce biomarqueur n'est pas retenu pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel.

Le dosage de la somme de plusieurs métabolites (MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP) peut être envisagé car la variabilité individuelle sur le dosage de la somme de ces métabolites serait légèrement inférieure (18%) à la variabilité sur le dosage séparé de chaque métabolite. Cette différence ne semble pas significative et les dosages de la somme de 4 métabolites semble complexe au point de vue analytique. Le dosage de la somme de 4 métabolites ne présente pas plus d'avantage que le dosage d'un seul métabolite.

Les 5OH-MEHP et 5cx-MEPP représentent les fractions urinaires les plus importantes parmi les 3 métabolites secondaires. Le 5oxo-MEHP est une fraction plus minoritaire parmi les trois métabolites urinaires secondaires, il ne semble pas être l'IBE le plus pertinent.

Les études en milieu professionnel, pour tous les métabolites secondaires sont extrêmement parcellaires. Une seule étude met en relation le 5OH-MEHP, le 5oxo-MEHP ou le 5cx-MEPP avec les concentrations atmosphériques de DEHP. Ayant quelques informations complémentaires dans une étude de terrain menée en France rapportant des niveaux de 5cx-MEPP **ce biomarqueur peut être retenu comme le plus pertinent pour le suivi biologique des expositions au DEHP.**

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

Nom	Mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate urinaire (5cx-MEPP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 308,37 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0032 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 308,37 \mu\text{g.l}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 0,364 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 2,75 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2007-2008, 2604 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile 20 ans et plus (1814 échantillons) : $214 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$ (CDC, 2011)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Etude de la relation entre les concentrations de 5cx-MEPP et les effets sanitaires

La plupart des études rapportant des effets reprotoxiques du DEHP concernent la population générale et ont déjà été décrites dans un rapport de l'Afsset (2010). Elles n'ont pas été retenues pour établir la dose critique du DEHP, mais ont été résumées en annexe 1.

Le rapport de l'Afsset (2010) conclut que seules les données animales ont permis d'identifier une dose critique pour la reprotoxicité.

Etude de la relation entre les concentrations de 5cx-MEPP et l'exposition au DEHP

Etudes de terrain

Si l'exposition au DEHP en population générale est relativement bien documentée, les données professionnelles de surveillance biologique de l'exposition à ce phtalate sont aujourd'hui peu nombreuses.

Seule l'étude de Dirven et al. aux Pays-Bas rapporte à la fois des concentrations de métabolites urinaires du DEHP et des concentrations atmosphériques de DEHP (prélèvements individuels) dans plusieurs secteurs de l'industrie du PVC (Dirven et al., 1993). Les autres études en milieu professionnel, Gaudin et al. en France et Hines et al. aux Etats-Unis, rapportent uniquement des concentrations urinaires de biomarqueurs (Gaudin et al., 2008 et 2011 ; Hines et al., 2009).

Comme dans le domaine environnemental, les métabolites secondaires sont les plus excrétés par les travailleurs et le plus abondant est le 5cx-MEPP (Preuss et al., 2005). Dans les tableaux ci-dessous, ont été recensées uniquement les études de surveillance biologique qui utilisaient, en plus du MEHP, les métabolites oxydatifs secondaires, comme le 5cx-MEPP pour évaluer l'exposition au DEHP.

5cx-MEPP (urinaire) en fin de poste		
Secteur d'activité	Concentration IBE Médiane - valeur maximale $\mu\text{g.l}^{-1}$ et $[\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine]	Références
Chaussures	124,7 [91,6] - NR	Dirven et al. 1993
Câbles	48,4 [35,6] - NR	
DEHP fabrication	NR	Hines et al. 2009
PVC film	283,0 [142,0] – 2030 [625]	
Filtre automobile	NR	
PVC compoundage	391,0 [200,0] – 1080 [444]	
Tuyaux	51,4 [31,0] – 497 [53]	
Chaussures	132,0 [69,7] – 3520 [1180]	
DEHP fabrication	18,8 [14,3] – 219 [122]	Gaudin et al. 2011
Revêtements plastisols	103,7 [63,0] – 961 [533]	
PVC granules 1	166,4 [105,1] – 1320 [372]	
PVC granules 2	57,6 [26,9] – 488 [579]	
Polymères de moulage	34,3 [27,7] – 529 [177]	
Revêtement mural	134,6 [78,6] – 1410 [600]	

Aucune étude ne rapporte d'équation de corrélation entre les concentrations atmosphériques de DEHP et les concentrations des IBE urinaires.

Données expérimentales

Les calculs de concentrations atmosphériques, effectués par le CES-VLEP, en fonction du niveau de risque reposent sur l'étude de David et al. (2000). C'est une étude de toxicité chronique par voie orale (par l'alimentation) chez le rat, groupes mâles et femelles. Les niveaux de doses testés sont : 0 ; 100 ; 500 ; 2 500 et 12 500 ppm pendant 104 semaines. Ces doses correspondent à : 0 ; 5,8 ; 28,9 ; 146,6 et 789,0 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les mâles et 0 ; 7,3 ; 36,1 ; 181,7 et 938,5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les femelles. Il n'y a pas de modification significative du poids des animaux à la fin de l'étude quelle que soit la dose d'exposition.

L'aspermato-genèse bilatérale est observée directement chez les groupes exposés à 500, 2 500 et 12 500 ppm, définissant un NOAEL à 100 ppm, soit 5,8 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, avec une différence significative par rapport au groupe contrôle de l'étude.

L'étude a été réalisée sur des rats adultes donc est possiblement transposable aux travailleurs. Il s'agit d'une étude long terme (2 ans chez le rat) ce qui correspond quasiment à une exposition vie entière en accord avec un scénario d'exposition professionnelle. L'effet critique retenu, l'aspermato-genèse, a une bonne cohérence de transposition de l'animal à l'homme.

Un NOAEL de 5,8 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour un effet critique correspondant à la survenue d'une aspermato-genèse a été déterminé dans cette étude (David et al., 2000).

Pour pouvoir extrapoler ce NOAEL à l'homme en prenant en compte la même voie d'exposition (orale), il a été décidé d'appliquer un facteur d'ajustement allométrique. L'objectif est de déterminer une dose équivalente humaine à partir de la dose retenue chez le rat.

L'absorption pulmonaire du DEHP chez l'homme atteint 75 à 100 % chez l'adulte (ECB, 2008). Il semblerait que le taux d'absorption orale du DEHP soit au moins égal à 50 %, voire 75 % chez l'homme. Le CES VLEP a retenu une fraction d'absorption par voie orale de 50 % et par voie inhalée de 100 % (hypothèse la plus protectrice).

La dose journalière, après ajustement allométrique, correspondant à une absorption de 100 % est égale à 0,75 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Plusieurs auteurs présentent une équation sur la base d'une

équation de conservation des masses (Kohn et al., 2000 ; Koch et al., 2003a ; Wittassek et al., 2007) telle que :

$$\text{Dose ingérée (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{[\text{5cx-MEPP}] \times \text{CE} \times \text{M}(\text{DEHP})}{f \times \text{M}(\text{5cx-MEPP})}$$

- CE : taux d'excrétion de créatinine normalisé sur le poids corporel (g.kg⁻¹.j⁻¹) 0,02
- f : fraction d'excrétion molaire du métabolite urinaire sur 24 heures (%) 13,2
- M(DEHP) : poids moléculaire du DEHP 391
- M(5cx-MEPP) : poids moléculaire du 5cx-MEPP 294
- [5cx-MEPP] : concentration urinaire du 5cx-MEPP (mg.g⁻¹ créat)

Les calculs de ces concentrations intègrent de nombreuses incertitudes. Les paramètres cinétiques du DEHP et des métabolites ont été mesurés pour une absorption par voie orale d'une dose unique de DEHP. La fraction d'excrétion molaire du 5cx-MEPP n'est pas déterminée :

- dans le cas d'une exposition continue, avec une concentration de 5cx-MEPP à l'équilibre ;
- pour une exposition par inhalation.

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Chez l'homme, en milieu professionnel, la relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de 5cx-MEPP et l'aspermato-genèse ou un autre effet n'a pas été étudiée. Chez l'animal, les calculs des concentrations de 5cx-MEPP en fonction de l'étude retenue pour construire la VLEP présentent de nombreuses incertitudes. Ainsi, il n'a pas été jugé pertinent de recommander de valeur limite biologique sur la base d'un effet reprotoxique ou un autre effet sanitaire.

Les études de terrain n'ont pas pu établir de relation entre les concentrations atmosphériques de DEHP et les concentrations urinaires de 5cx-MEPP en fin de poste. Il n'a donc pas été possible de construire de VLB sur la base d'une exposition à la VLEP.

De plus, le CES tient à rappeler que le principe ALARA¹ (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène, mutagène ou reprotoxique. Ainsi, à défaut de pouvoir calculer des concentrations de biomarqueurs sur la base d'une évaluation quantitative de risque ou de recommander une valeur limite biologique pragmatique, des valeurs biologiques de référence pourront être proposées.

Il est à noter que la Commission européenne, en 2011, a décidé d'interdire six substances utilisées dans l'industrie en raison de leurs dangers pour la santé, dont le DEHP. Une dérogation serait toutefois prévue pour les entreprises auxquelles a été accordée une autorisation d'utilisation (dans le cadre de la réglementation REACH).

¹ As Low As Reasonably Achievable

Proposition de valeurs biologiques de référence

Ces valeurs n'ont pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permettent d'évaluer les niveaux d'exposition des travailleurs.

Les données environnementales en population générale sont relativement plus nombreuses. Les études NHANES américaines avec des cohortes de plus de 1500 personnes (20 ans et plus) font référence. Les échantillons urinaires collectés en 2007-2008 donnent une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires du 5cx-MEPP égale à 214 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (CDC, 2011). En partant de l'hypothèse que les caractéristiques de la population américaine sont proches de celles de la population française, une concentration de 214 arrondie à 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour le 5cx-MEPP peut être proposée comme valeur biologique de référence.

Conclusions de l'expertise collective

Indicateur biologique d'exposition : 5cx-MEPP (urines)

VLB basée sur un effet sanitaire : Aucune

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : Aucune

Valeurs biologiques de référence :

- 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (sans distinction du statut tabagique)

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des dosages de 5cx-MEPP

L'alimentation est un facteur de variabilité des résultats dans la mesure où la nourriture est une des sources principales de DEHP dans la population générale (emballage plastifiés et chauffés).

La cinétique du 5cx-MEPP peut entraîner une très légère accumulation de celui-ci au cours de la semaine. Lors d'un suivi sur plusieurs jours consécutifs de travail, les débuts de poste peuvent renseigner sur un effet d'accumulation ou non en cours de semaine et attester d'une exposition en toute fin de journée de travail de la veille. Aucune spécificité particulière liée aux prélèvements urinaires pour le dosage du 5cx-MEPP n'est indiquée dans la littérature.

Biométrie

5cx-MEPP urinaire		
Méthodes analytiques		
	Méthode 1	Méthode 2
Technique d'analyse Références bibliographiques	Commutation de colonne-HPLC-MS/MS avec interface ESI en mode d'ionisation négatif Koch et al., 2003b	Commutation de colonne-HPLC-MS/MS avec interface ESI en mode négatif Preuss et al., 2005
Limite détection	NR	0,25 µg.l ⁻¹
Limite de quantification	NR	0,5 µg.l ⁻¹
Fidélité	Répétabilité (CV %) : 2,5 – 8,3 pour des urines surchargées à des concentrations de l'ordre de 10 µg.l ⁻¹	Répétabilité (RSD %) : 4,0 – 5,6 pour des urines surchargées à 10 µg.l ⁻¹
Justesse	NR	NR
Etalon de référence	Standards internes marqués au deutérium	Standards internes marqués au deutérium
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	NR	Programme d'inter-comparaison (G-EQUAS) organisé par l'Université d'Erlangen-Nuremberg

Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 4 avril 2013

Au nom des experts du CES

François Paquet,

président du CES

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) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). 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'Anses. La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associés à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. Les CES peut avoir à recommander deux types de valeurs biologiques, les valeurs limites biologiques (VLB) et les valeurs biologiques de référence (VBR).

Plusieurs types de valeurs peuvent être recommandées par le CES :

Pour des substances considérées comme ayant un seuil d'effet, le CES VLEP peut recommander :

- une VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires ;
- une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h ;
- une VBR dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ;
- une VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

Pour des substances considérées comme cancérigènes sans seuil d'effet :

- une VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .
- une VBR dans la population générale : idem définition précédente.
- une VBR dans une population non professionnellement exposée : idem définition précédente.
- VLB pragmatiques : VLB basée sur un effet sanitaire ou VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

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...).

Abréviations

2cx-MMHP : mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate
5cx-MEPP : mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate
5OH-MEHP : mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate
5oxo-MEHP : mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate
ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists
ATSDR : agency for toxic substances and disease registry
AGS : ausschuss für gefahrstoffe (comité pour les substances dangereuses)
BEI : biological exposure index
BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte
CAS : chemical abstract service
CES : comité d'experts spécialisé
CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique
CIRC : centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais
CV : coefficient de variation
DEHP : Di-2-éthylhexylphthalate
DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)
DP : début de poste
DS : début de semaine
ECB : european chemical bureau
FIOH : finnish institute of occupational health
FP : fin de poste
FS : fin de semaine
FSH : hormone folliculostimulante
FT : testostérone libre
HPLC : chromatographie liquide haute performance
HSE : health and safety executive
GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)
IBE : indicateur biologique d'exposition
IC : intervalle de confiance
INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)
LH : hormone lutéïnisante
MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
MEHP : mono(2-éthylhexyl)phtalate
MS : milieu de semaine
NHANES : national health and nutrition examination survey
NIOSH : national institut for occupational safety and health (USA)
NOAEL : no observed adverse effect level
NR : non renseigné
OSHA : occupational safety and health administration (USA)
PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)
PM : poids moléculaire
REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)
SM : spectrométrie de masse (MS en anglais)
T_{1/2} : demi-vie
T_{max} : temps pour obtenir la concentration maximale
TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)
VBR : valeur biologique de référence
VLB : valeur limite biologique
VLCT : valeur limite court terme
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle
VME : valeur moyenne d'exposition
W : watts

Glossaire

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.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

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

Valeur biologique de référence dans la population générale : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française.

Valeur biologique de référence dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée : valeur la plus proche du 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

VLB basée sur un effet sanitaire : niveau d'un indicateur biologique pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires.

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : niveau moyen d'un indicateur biologique correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h.

VLB basée sur un niveau de risque : niveau d'un IBE associé aux excès de risque 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

1 Identification de la substance

Nom	Di-2-éthylhexylphthalate (DEHP)
Synonymes	phtalate d'éthyle-2-hexyle, di(2-éthylhexyl) phtalate DEHP, Bis(2-éthylhexyl) phtalate, Dioctyl phtalate (DOP)
N° CAS	117-81-7
N° EINECS	204-211-0
Formule brute	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Forme physique, aspect	Liquide huileux, très peu volatil, presque incolore et d'odeur très faible
Facteur de conversion	1 ppm = 15,87 mg.m ⁻³ à 25°C et 101 kPa
VLEP en mg.m ⁻³ (Gestis consulté le 09/08/2011)	France (VME) : 5 (circulaire) Europe : Allemagne : DFG et AGS : 10 Autriche : 3 Belgique : 5 Danemark : 3 République tchèque : 5 Etats-Unis : ACGIH : TLV - TWA : 5 NIOSH : REL - TWA : 5 OSHA : PEL - TWA : 5
VLEP-8h recommandée par le CES VLEP en juin 2010	0,8 mg.m ⁻³
Mention peau recommandée par le CES VLEP en juillet 2008	NON
Classification CMR	CMR : reprotoxique cat 2

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives au DEHP

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

2.1.1 Cutanée

Le DEHP est faiblement absorbé par la peau, entre 2 et 5% de la dose administrée est absorbée (ECB, 2008 ; Wester et al., 1998).

2.1.2 Pulmonaire

Après inhalation, l'absorption du DEHP chez l'homme atteint 75 à 100% chez l'adulte (ECB, 2008). Sa forte liposolubilité favorise son absorption.

2.1.3 Digestive

Le DEHP est rapidement absorbé chez l'homme. Il semblerait que le taux d'absorption orale du DEHP soit au moins égal à 50 %, voire 75% chez l'homme. Koch et al. (2005) montrent que 74,3 % de la dose de DEHP ingérée sont éliminés sous la forme des 5 métabolites, MEHP (7,3 %), 5OH-MEHP (24,7 %), 5oxo-MEHP (14,9 %), 5cx-MEPP (21,9 %) et 2cx-MMHP (5,4 %).

2.2 Distribution

La différence de distribution entre les différentes espèces est surtout d'ordre quantitatif et non qualitatif. Après exposition par voie orale, le DEHP (sous forme métabolisée) est principalement distribué chez le rat dans le foie, les reins, les testicules et le sang (ATSDR, 2002). Dans le compartiment sanguin, le DEHP est lié aux protéines (INRS, 2004). Le DEHP montre une faible affinité pour le cerveau chez l'adulte (ATSDR, 2002).

Il semble que l'affinité pour le tissu adipeux soit supérieure pour le DEHP que pour ses métabolites (Albro et Lavenhar, 1989).

Sous sa forme libre, le DEHP a une demi-vie relativement courte dans le sang, de l'ordre de 28 minutes (ATSDR, 2002).

Les concentrations maximales de MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP et 5OH-MEHP sont atteintes deux heures après le début d'une ingestion et la concentration maximale du 2cx-MMHP est atteinte 4 heures après l'ingestion (Koch et al. 2004 et 2005).

Les 5oxo-MEHP, 5-OHMEHP et 5cx-MEPP ont une demi-vie dans le sang comprise entre 2 et 2,5 heures.

Le MEHP présente deux phases d'élimination dans le sang, avec une première demi-vie d'environ 30 minutes et une seconde demi-vie supérieure à 3 heures.

Le 2cx-MMHP présente une demi-vie dans le sang beaucoup plus longue, d'environ 5 heures.

2.3 Métabolisation

Les réactions de métabolisation du DEHP conduisent à une vingtaine de métabolites.

La première étape consiste en un clivage hydrolytique du DEHP par des lipases non spécifiques, formant le mono(2-éthylhexylphtalate) (MEHP), métabolite majoritaire dans le sang, et le 2-éthylhexanol. Ces lipases sont présentes principalement dans le pancréas mais aussi dans les poumons, la peau, le tissu adipeux et les reins, où la métabolisation est moins importante que dans l'intestin (ECB, 2008).

Il existe une voie de transformation du MEHP, par oxydation et dans une moindre mesure, (non quantifiée) par hydrolyse en acide phtalique. Le métabolisme oxydatif débute par une hydroxylation de la chaîne éthylhexyl en différentes positions. Il se forme alors des alcools primaires ou secondaires qui sont ensuite oxydés en acides carboxyliques (ATSDR, 2002).

Selon Koch et al. (2004 et 2005) quatre métabolites secondaires du MEHP sont retrouvés dans le sang, chez l'homme (étude sur volontaires, après ingestion) :

- mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate (2cx-MMHP),
- mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP),
- mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate (5oxo-MEHP),
- mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (5OH-MEHP).

Seuls les métabolites du DEHP avec une chaîne aliphatique à 8 carbones ont été identifiés chez l'homme (Silva et al. 2006).

Ces composés peuvent être conjugués à l'acide glucuronique. Les humains excrètent 60 % des métabolites sous forme conjuguée (ATSDR, 2002).

Le schéma métabolique est présenté dans la Figure 1.

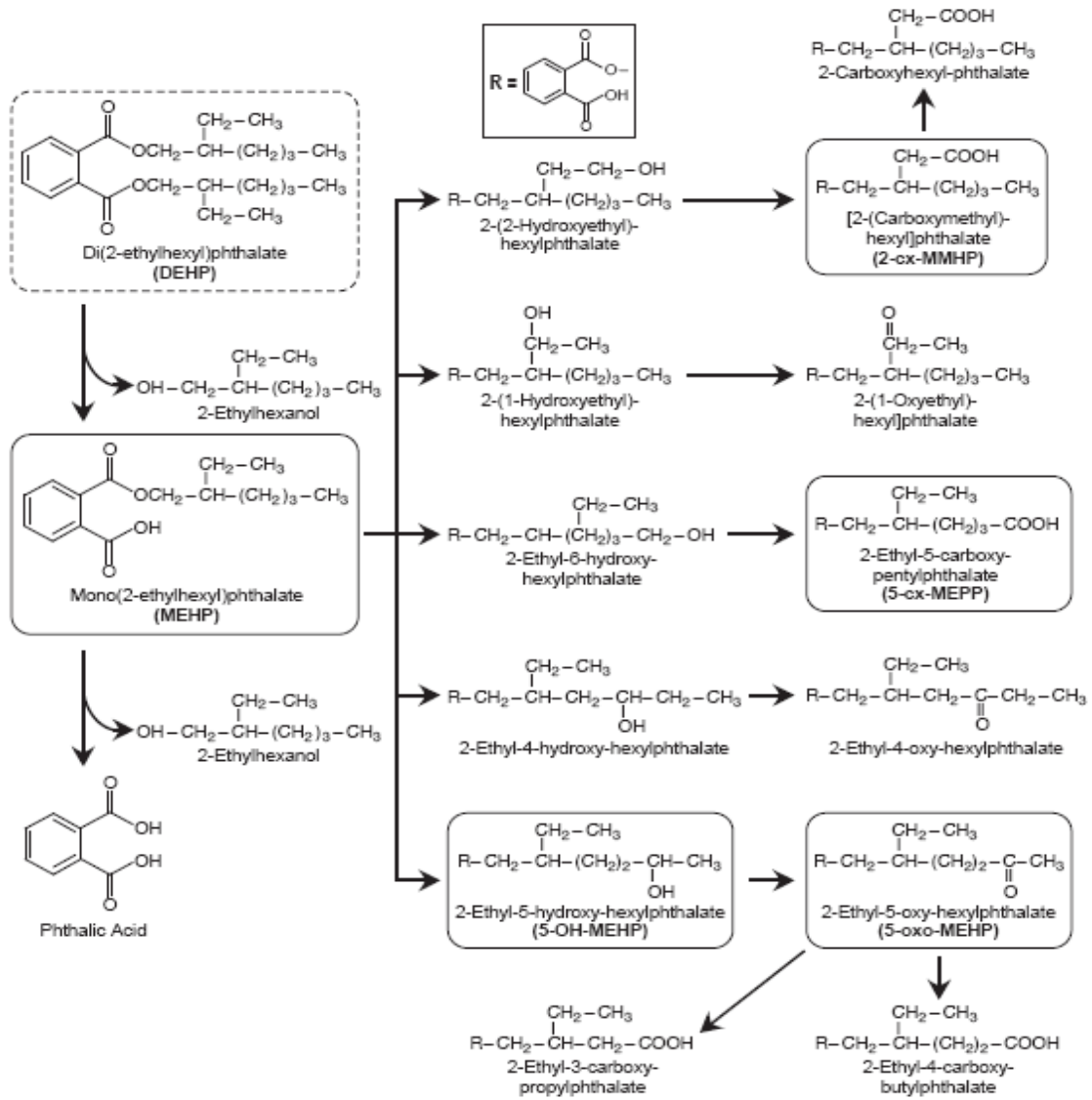


Figure 1 : schéma métabolique du DEHP d'après Koch et al. 2006

2.4 Excrétion

L'ensemble des métabolites identifiés dans les urines présente une élimination biphasique.

Une étude de Schmid et Schlatter (1985) portait sur deux volontaires qui ont ingérés soit 30 mg de DEHP en une prise, soit 10 mg de DEHP pendant 4 jours. L'étude montre que l'excrétion urinaire des métabolites est maximale pendant 24 heures après l'exposition. La dose de DEHP excrétée dans l'urine sous forme de métabolites (dans les 48h qui suivent l'ingestion) varie de 10-15% pour une dose unique à 15-25% pour une dose répartie sur plusieurs jours. La proportion des métabolites est variable selon les individus. Sur une fraction d'urine hydrolysée, les métabolites représentent les proportions suivantes : 5OH-MEHP (25,9 à 33 %), 5cx-MEPP (25,6 à 33,8 %), 5oxo-MEHP (19,7 à 24 %), MEHP (6,4 à 12,7 %) et 2cx-MMHP (1,8 à 3,7 %).

En 1987, l'étude de Bronsch et al. portait sur un volontaire ayant ingéré dans un premier temps une dose unique de 213 mg de DEHP, puis par la suite 70 mg de DEHP pendant 3 jours (dans une solution d'éthanol à 40%). Environ 31 % de la dose de DEHP (pour une dose unique), ou 27 % pour une dose répétée, a été retrouvée dans l'urine dans les 47 heures suivant l'ingestion.

Koch et al. (2004) dans une étude sur un volontaire sain ayant ingéré 48 mg de DEHP, ont suivi la cinétique d'excrétion des MEHP, 5OH-MEHP et 5oxo-MEHP. Il montre ainsi que l'élimination urinaire de ces métabolites est biphasique. Les trois métabolites atteignent une concentration maximale 2 heures (MEHP) à 4 heures (5OH-MEHP et 5oxo-MEHP) après l'ingestion. Les trois métabolites présentent une première demi-vie égale à 2 heures et une seconde demi-vie de 5 heures pour le MEHP et 10 heures pour le 5OH-MEHP et le 5oxo-MEHP. 44 heures après l'administration, 47% de la dose de DEHP est retrouvé dans l'urine sous forme des trois métabolites MEHP (7,3 %), 5OH-MEHP (24,7 %) et 5oxo-MEHP (14,9 %).

Koch et al. (2005) ont administré par voie orale chez un volontaire une quantité définie de DEHP marqué (0,35 mg, 2,15 mg ou 48,5 mg soit $4,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $28,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ et $650 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) chaque prise étant séparée d'une semaine de la prise suivante. Toutes les urines sont prélevées pendant 44 heures et 5 métabolites du DEHP ont été dosés (MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP et 2cx-MMHP). 74,2 % de la dose de DEHP ingérée sont éliminés sous la forme des 5 métabolites :

- MEHP (7,3 %),
- 5OH-MEHP (24,7 %),
- 5oxo-MEHP (14,9 %),
- 5cx-MEPP (21,9 %)
- 2cx-MMHP (5,4 %).

Les auteurs montrent ainsi que, contrairement à l'étude de Schmid et Schlatter, une majorité de la dose de DEHP administrée oralement est absorbée de manière systémique et ensuite excrétée dans les urines (Koch et al. 2005). Les autres paramètres cinétiques sont présentés dans le tableau suivant (d'après Koch et al., 2005) :

Métabolite urinaire	$T_{1/2(1)}$ * (h)	$T_{1/2(2)}$ * (h)	T_{max} * (h)	Fraction d'excrétion molaire (%) en 24h	Fraction d'excrétion molaire (%) en 48h
MEHP	2	5	2	6,2	6,3
5OH-MEHP	2	10	4	14,9	15,6
5oxo-MEHP	2	10	4	10,9	11,3
5cx-MEPP	3	12 à 15	4	13,2	13,9
2cx-MMHP	3	24	9 et 24	NR	NR

* $T_{1/2}$: demi-vie ; T_{max} : temps pour obtenir la concentration maximale

En 2011, Anderson et al. ont publié une étude concernant 20 volontaires (10 hommes et 10 femmes) ayant ingéré une dose (0,31 ou 0,78 mg aléatoirement) de DEHP (radiomarké). Les urines ont été collectées sur plusieurs intervalles pendant 48 heures. Les fractions d'excrétion

molaire ont été déterminées sur 24 et 48 heures et comparées aux données de Koch et al. (2005). Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Summary of fractional excretion values (mole basis) and a comparison with literature values for D₄-DEHP.

Metabolites of the D4-DEHP Dose (% molar elimination)					
Time (h)	MEHP	5oxo-MEHP	5OH-MEHP	5cx-MEHP	Total (%)
0-24, mean,	6.2	10.9	14.9	13.2	45.3
sd, rsd	1.95, 31%	2.72, 19%	2.83, 19%	3.54, 27%	8.51, 19%
0-48, mean,	6.3	11.3	15.6	13.9	47.1
sd, rsd	1.96, 31%	2.69, 24%	3.17, 20%	3.53, 25%	8.51, 18%
Koch et al., 2005 0-24	5.9	15.0	23.3	18.5	62.7
Koch et al., 2005 0-44	5.9	15.4	23.9	19.7	64.9

sd : écart type ; rsd : coefficient de variation

Les auteurs ont étudié la distribution des concentrations des différents métabolites urinaires. Ils indiquent que les concentrations des différents métabolites suivent une distribution normale et que la dispersion des résultats est équivalente pour les trois métabolites secondaires (entre 20 et 25%). La dose d'exposition et le sexe n'influence pas significativement les fractions d'excrétion.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés au DEHP

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP)	Urines
Mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (5OH-MEHP)	Urines
Mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate (5oxo-MEHP)	Urines
Mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP)	Urines
Mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate (2cx-MMHP)	Urines
Di-2-éthylhexylphthalate (DEHP)	Sang
Mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP)	Sang

3.1.1 Informations générales

Nom	Mono(2-éthylhexyl)phtalate urinaire (MEHP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 278,35 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0036 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 278,35 \mu\text{g.l}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 0,403 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 2,482 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2007-2008, 2604 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile 20 ans et plus (1814 échantillons) : $22,1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$ (CDC, 2011)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

* F : fumeurs ; NF : non fumeurs ; perc : percentile ; NR : non renseigné

Nom	Mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate urinaire (5OH-MEHP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 294,4 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0034 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 294,4 \mu\text{g.l}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 0,381 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 2,625 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2007-2008, 2604 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile 20 ans et plus (1814 échantillons) : $164 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$ (CDC, 2011)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	Mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate urinaire (5oxo-MEHP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 292,37 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0034 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 292,37 \mu\text{g.l}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 0,383 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 2,607 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2007-2008, 2604 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile 20 ans et plus (1814 échantillons) : $87,4 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$ (CDC, 2011)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	Mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate urinaire (5cx-MEPP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 308,37 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0032 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 308,37 \mu\text{g.l}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 0,364 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 2,75 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2007-2008, 2604 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile 20 ans et plus (1814 échantillons) : 214 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (CDC, 2011)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	Mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate urinaire (2cx-MMHP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 308,37 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0032 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 308,37 \mu\text{g.l}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 0,364 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 2,75 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	Di-2-éthylhexylphtalate sanguin (DEHP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 390,55 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0026 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 390,55 \mu\text{g.l}^{-1}$	
Concentrations dans la population générale	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

Nom	Mono(2-éthylhexyl)phtalate sanguin (MEHP)	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM : 278,35 $1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,0036 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 278,35 \mu\text{g.l}^{-1}$	
Concentrations dans la population générale	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	
	Québec - IRSST (IBE)	
	Finlande - FIOH (BAL)	
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition identifiés

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
MEHP	urine	Données permettant de mettre en relation des concentrations et l'apparition d'effets sanitaires Prélèvements non-invasifs Données en milieu professionnel Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	Le MEHP peut provenir de l'hydrolyse du DEHP (issu des flacons) et contaminer les prélèvements Interférence analytique (MOP)
5OH-MEHP	Urine	Représente un des métabolites majoritaires Données permettant de mettre en relation des concentrations et l'apparition d'effets sanitaires Prélèvements non invasifs Données en milieu professionnel Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	
5oxo-MEHP	Urine	Représente un des métabolites majoritaires Données permettant de mettre en relation des concentrations et l'apparition d'effets sanitaires Prélèvements non invasifs Données en milieu professionnel Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	
5cx-MEPP	Urine	Représente un des métabolites majoritaires Prélèvements non invasifs Données en milieu professionnel Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	
2cx-MMHP	Urine	Demi-vie permettant des prélèvements en fin de poste	Pas de données en milieu professionnel
DEHP	sang	Etudes mettant en relation des concentrations et l'apparition d'effets sanitaires	Pas d'études en milieu professionnel Contaminant ubiquitaire (contenant des prélèvements) Demi-vie très courte (rend impossible des prélèvements en fin de poste) Prélèvements invasifs
MEHP	sang	Métabolite majoritaire	Le MEHP peut provenir de l'hydrolyse du DEHP (issu des flacons) et contaminer les prélèvements. Demi-vie très courte (rend impossible des prélèvements en fin de poste) Prélèvements invasifs

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

Compte-tenu de la courte demi-vie du DEHP dans le sang (estimée à 30 minutes), il apparaît difficile d'utiliser ce biomarqueur dans le cadre d'un suivi biologique en milieu professionnel. Aucune étude en milieu professionnel utilisant le DEHP ou le MEHP dans le sang n'a été recensée. Les études en milieu professionnel rapportent principalement des dosages de métabolites urinaires. Aussi, les biomarqueurs sanguins ne sont pas retenus.

Avec une demi-vie de 24 heures, le 2cx-MMHP urinaire semble pertinent comme indicateur biologique d'exposition, mais très peu de données sont disponibles le concernant et notamment aucune étude en milieu professionnel ne renseigne cet indicateur biologique.

Le 2cx-MMHP urinaire n'est pas retenu comme indicateur biologique d'exposition du DEHP.

Les MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP et 5cx-MEPP urinaires sont renseignés dans certaines études en milieu professionnel. Ces IBE, spécifiques d'une exposition au DEHP, ont des demi-vies permettant de réaliser des prélèvements en fin de poste. Ces indicateurs biologiques d'exposition au DEHP peuvent être retenus pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel. Les prélèvements urinaires réalisés pour doser le MEHP nécessitent cependant des dispositions particulières au moment du prélèvement afin que le DEHP ne se transforme pas en MEHP (entraînant une surestimation des concentrations). Le dosage du MEHP seul peut conduire à une sous-estimation (faible excrétion) ou surestimation (contamination) de l'exposition. C'est la raison pour laquelle le dosage de ce métabolite présente une variabilité inter-individuelle supérieure aux 3 métabolites secondaires (30%), 5OH-MEHP, 5cx-MEPP et 5oxo-MEHP (20 à 25%) (Anderson et al. 2011).

Ce biomarqueur n'est pas retenu pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel.

Le dosage de la somme de plusieurs métabolites (MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP) peut être envisagé car la variabilité individuelle sur le dosage de la somme de ces métabolites serait légèrement inférieure (18%) à la variabilité sur le dosage séparé de chaque métabolite. Cette différence ne semble pas significative et les dosages de la somme de 4 métabolites semble complexe au point de vue analytique.

Le dosage de la somme de 4 métabolites ne présente pas plus d'avantage que le dosage d'un seul métabolite.

Les 5OH-MEHP et 5cx-MEPP représentent les fractions urinaires les plus importantes parmi les 3 métabolites secondaires. Le 5oxo-MEHP est une fraction plus minoritaire parmi les trois métabolites urinaires secondaires, il ne semble pas être l'IBE le plus pertinent.

Les études en milieu professionnel, pour tous les métabolites secondaires sont extrêmement parcellaires. Une seule étude met en relation le 5OH-MEHP, le 5oxo-MEHP ou le 5cx-MEPP avec les concentrations atmosphériques de DEHP. Ayant quelques informations complémentaires dans une étude de terrain menée en France rapportant des niveaux de 5cx-MEPP **ce biomarqueur peut être retenu comme le plus pertinent pour le suivi biologique des expositions au DEHP.**

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

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour le 5cx-MEPP

La plupart des études rapportant les effets reprotoxiques du DEHP chez l'homme concernent la population générale et ont déjà été décrites dans un rapport de l'Afsset (2010) mais n'ont pas été retenues pour établir la dose critique du DEHP, elles ont été résumées en Annexe 1.

Le rapport de l'Afsset (2010) conclut que « *pour pouvoir construire la VLEP du DEHP, une analyse complète des données toxicologiques et des relations doses-effets issues d'une bibliographie étendue a été effectuée. Un effort particulier pour documenter et classer les différents effets sanitaires du DEHP à partir principalement de données animales (les études épidémiologiques étant quasi inexistantes) a permis de retenir la reprotoxicité comme effet critique.* » (Afsset, 2010).

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour le 5cx-MEPP

4.2.1 Etudes de terrain

Seul Dirven et al. en 1993 a évalué à la fois les niveaux excrétés par des travailleurs exposés au DEHP en dosant dans leurs urines quatre métabolites (MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP et le 5cx-MEPP) et les niveaux d'exposition au DEHP (prélèvements individuels). Aucune corrélation n'est mesurée entre les niveaux d'exposition au DEHP et les niveaux urinaires des quatre IBE.

Si l'exposition au DEHP en population générale est relativement bien documentée, les données professionnelles de surveillance biologique de l'exposition à ce phtalate sont aujourd'hui peu nombreuses.

Dirven et al. (1993) ont dosé les urines de 9 travailleurs d'une usine de fabrication de chaussures et de 6 travailleurs d'une usine de fabrication de gaines de câbles, avant et après la journée de travail. Il trouvait des niveaux significativement différents entre les travailleurs exposés et les contrôles pour le 5cx-MEPP mais des niveaux entre le début et la fin de poste non significativement différents.

Hines et al. ont dosé le MEHP et trois métabolites secondaires (5OH-MEHP, 5oxo-MEHP et 5cx-MEPP) dans les urines de milieu et fin de poste de 110 salariés exposés au DEHP et travaillant dans 6 secteurs industriels différents (Hines et al. 2009). Pour ce faire, elle utilise une méthode de chromatographie liquide avec détection de masse en tandem et préparation en ligne de l'échantillon urinaire. Comme aucune mesure n'a été réalisée sur des travailleurs non exposés, les niveaux mesurés chez les exposés ont été comparés à ceux rencontrés dans la population générale américaine (NHANES 2007-2008). Les niveaux médians excrétés par les exposés sont significativement plus élevés (sauf pour les travailleurs du secteur fabrication de DEHP) que dans la population générale américaine, de 3 à 6 fois supérieurs pour les secteurs de fabrication de films, granules et chaussures et de 2 à 3 fois supérieurs pour les filtres automobile et les tuyaux. Les valeurs médianes des niveaux excrétés en MEHP sont de 2 à 10

fois inférieures à celles mesurées pour les trois métabolites oxydés secondaires, avec la valeur la plus élevée mesurée à $391 \mu\text{g.l}^{-1}$ ($200 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine) pour le 5cx-MEPP.

En 2008, Gaudin et al. se sont intéressés, dans le cadre d'une étude de validation de méthode analytique, à une usine de fabrication de PVC utilisant du DEHP comme plastifiant (Gaudin et al., 2008). Les auteurs ont comparé les niveaux urinaires de MEHP et 5cx-MEPP entre 5 travailleurs exposés du secteur fabrication et 5 travailleurs non exposés du secteur administratif. Il trouve des niveaux significativement différents entre son groupe exposé et son groupe contrôle (test de Mann-Whitney). De la même manière, les niveaux sont significativement plus élevés en fin de poste qu'en début de poste chez les travailleurs exposés.

De 2007 à 2009, cinq autres secteurs industriels (4 usines) ont été étudiés par la même équipe (Gaudin et al., 2011). Dans le secteur des revêtements plastisols, les urines de 62 travailleurs exposés et 29 travailleurs non exposés ont été recueillies sur plusieurs jours consécutifs de travail, en début et fin de poste, avec respectivement 262 et 259 urines pour les exposés, 143 et 139 pour les non exposés. Les analyses urinaires (MEHP et 5cx-MEPP) ont été réalisées par chromatographie liquide avec détecteurs de masse en tandem et préparation en ligne de l'échantillon urinaire. Les auteurs rapportent des différences statistiquement significatives entre les exposés et les contrôles, sauf pour les salariés de l'usine de fabrication de DEHP où les valeurs médianes en MEHP sont très proches de celles rapportées dans l'étude de Hines et al. en 2009. Le rapport moyen des valeurs médianes corrigées par la créatinine de 5cx-MEPP et de MEHP en fin de poste est de l'ordre de 2,48 avec une étendue de 1,54 à 3,03, rapport plus faible que celui donné par Hines avec une valeur moyenne de 9,57 et une étendue de 7,10 à 15,87. Les auteurs proposent une valeur guide de $500 \mu\text{g.l}^{-1}$ ($280 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine) pour le 5cx-MEPP, correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs urinaires mesurées en fin de poste de travail. Dans une entreprise, des prélèvements atmosphériques individuels en association avec des recueils urinaires ont été réalisés (résultats non publiés). Les concentrations atmosphériques en DEHP mesurées sont peu élevées avec une médiane à $0,04 \text{mg.m}^{-3}$ et une étendue allant de $0,002$ à $1,13 \text{mg.m}^{-3}$. Les corrélations entre concentrations atmosphériques et concentrations urinaires sont faibles avec un coefficient de corrélation de 0,41 pour le 5cx-MEPP.

Dans les tableaux ci-dessous, ont été recensées uniquement les études de surveillance biologique qui utilisaient, en plus du MEHP, les métabolites oxydatifs secondaires, comme le 5cx-MEPP pour évaluer l'exposition au DEHP, dont le dosage est reconnu comme plus adéquat (Koch et al., 2005).

5cx-MEPP		
Urines de fin de poste	Concentration $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine Médiane (valeur maximale)	Références
Secteur d'activité		
Chaussures	91,6 (NR)	Dirven et al., 1993
Câbles	35,6 (NR)	
DEHP fabrication	NR	Hines et al., 2009
PVC film	142,0 (625)	
Filtre automobile	NR	
PVC compoundage	200,0 (444)	
Tuyaux	31,0 (53)	
Chaussures	69,7 (1180)	
DEHP fabrication	14,3 (122)	Gaudin et al., 2011
Revêtements plastisols	63,0 (533)	
PVC granules 1	105,1 (372)	
PVC granules 2	26,9 (579)	
Polymères de moulage	27,7 (177)	
Revêtement mural	78,6 (600)	

4.2.2 Données expérimentales

Sur environ vingt études retenues et analysées pour élaborer la VLEP-8h, six montrant un effet reprotoxique chez des animaux mâles ou femelles ou leur descendance ont été sélectionnées. Les études ont été retenues selon les critères suivants :

- cohérence animal/homme de l'effet reprotoxique, à ce titre l'étude de Poon et al. (1997) par exemple n'a pas été retenue car la vacuolisation des cellules de Sertoli serait un artefact lié à la préparation du matériel biologique ;
- sensibilité de l'effet, seules les études objectivant la plus basse dose repère (NOAEL ou LOAEL) ont été retenues

De toutes les études retenues et décrites dans ce document, celle de David et al. semble la plus robuste pour construire une VLEP. Un NOAEL de $5,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour un effet critique correspondant à la survenue d'une aspermatogénèse a été déterminé dans cette étude (David et al., 2000).

L'étude de David et al. (2000) a été utilisée comme étude source pour la construction de la chronic MRL orale de l'ATSDR pour les effets non cancérogènes. C'est une étude de toxicité chronique par voie orale (par l'alimentation), groupes mâles et femelles. Les niveaux de doses testés sont : 0 ; 100 ; 500 ; 2 500 et 12 500 ppm pendant 104 semaines. Ces doses correspondent à : 0 ; 5,8 ; 28,9 ; 146,6 et 789,0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour les mâles et 0 ; 7,3 ; 36,1 ; 181,7 et 938,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ pour les femelles.

Il n'y a pas de modification significative du poids des animaux à la fin de l'étude quelle que soit la dose d'exposition. L'aspermatogénèse bilatérale est observée directement chez les groupes exposés à 500, 2 500 et 12 500 ppm, définissant un NOAEL à 100 ppm, soit $5,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$, avec une différence significative par rapport au groupe contrôle de l'étude.

L'étude a été réalisée sur des rats adultes donc est possiblement transposable aux travailleurs. Il s'agit d'une étude long terme (2 ans chez le rat) ce qui correspond quasiment à une exposition vie entière en accord avec un scénario d'exposition professionnelle. L'effet critique retenu, l'aspermatogénèse, a une bonne cohérence de transposition de l'animal à l'homme.

Ajustement allométrique

L'objectif est de déterminer une dose équivalente humaine à partir de la dose retenue chez le rat. Il a été décidé de retenir un ajustement allométrique par défaut. Cet ajustement allométrique a été réalisé selon les recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006) :

$$\text{dose équivalente homme} = \text{dose animal} \times \left(\frac{\text{poids animal}}{\text{poids homme}} \right)^{\frac{1}{4}}$$

Le poids moyen du rat a été déterminé d'après les données décrites dans l'étude de David et al. (2000). Il est égal à la moyenne des poids mesurés (toutes doses confondues) à la fin de l'étude, soit 322 g, celui de l'homme est estimé à 70 kg. Il est à noter qu'il n'y a pas de modification significative du poids des animaux à la fin de l'étude quelle que soit la dose d'exposition.

$$\text{dose équivalente homme} = 5,8 \times \left(\frac{0,322}{70} \right)^{\frac{1}{4}}$$

Soit, une dose équivalente chez l'homme, par voie orale, égale à 1,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Ajustement sur la différence des voies d'exposition

Pour rappel, l'absorption pulmonaire du DEHP chez l'homme atteint 75 à 100 % chez l'adulte (ECB, 2008). Il semblerait que le taux d'absorption orale du DEHP soit au moins égal à 50 %, voire 75 % chez l'homme.

Le CES VLEP a retenu une fraction d'absorption par voie orale de 50 % et par voie inhalée de 100 % (hypothèse la plus protectrice). Le rapport suivant est donc retrouvé :

$$\text{dose}_{100\%} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{50}{100} \times \text{dose}_{\text{voie orale}} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})$$

La dose journalière, ajustée chez l'homme, correspondant à une absorption de 100 % est égale à 0,75 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Calcul de la concentration urinaire de 5cx-MEPP

Plusieurs auteurs présentent une équation sur la base d'un modèle de distribution bi-compartimentale tel que (Kohn et al., 2000 ; Koch et al., 2003a ; Wittassek et al., 2007) :

$$\text{Dose ingérée} (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}) = \frac{[5\text{cx-MEPP}] \times \text{CE} \times \text{M}(\text{DEHP})}{f \times \text{M}(5\text{cx-MEPP})}$$

- | | |
|--|------|
| - CE : taux d'excrétion de créatinine normalisé sur le poids corporel (g.kg ⁻¹ .j ⁻¹) | 0,02 |
| - f : fraction d'excrétion molaire du métabolite urinaire sur 24 heures (%) | 13,2 |
| - M(DEHP) : poids moléculaire du DEHP | 391 |
| - M(5cx-MEPP) : poids moléculaire du 5cx-MEPP | 294 |
| - [5cx-MEPP] : concentration urinaire du 5cx-MEPP (mg.g ⁻¹ créat) | |

Le taux d'excrétion de créatinine normalisé sur le poids corporel, pour un homme de 70 kg retenu est égal à 0,02 g.kg⁻¹.j⁻¹ (Aylward et al., 2009).

Les fractions d'excrétion (molaires) ont été retenues de l'étude d'Anderson et al. (2011) car elle concernait 20 volontaires (10 hommes et 10 femmes). Par opposition, les études rapportant des fractions d'excrétion des métabolites du DEHP concernent 1 volontaire. La fraction d'excrétion molaire de DEHP sous forme de 5cx-MEPP est égale à 13,2 %.

$$[5cx-MEPP] = \frac{0,75 \times 0,132 \times 294,4}{0,02 \times 390,6}$$

La concentration urinaire de 5cx-MEPP calculée à partir de cette équation, pour une dose quotidienne de $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de DEHP est égale à $3,72 \text{ mg.g}^{-1}$ de créatinine.

Les calculs de ces concentrations intègrent de nombreuses incertitudes (cf 6.1).

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des dosages de 5cx-MEPP

Traitement médicamenteux	NR
Prise alimentaire	Oui La nourriture est une des sources principales de DEHP dans la population générale (emballage plastifiés et chauffés)
Tabac	NR
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Variations intra et interindividuelles importantes pour tous les métabolites urinaires du DEHP
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	DEHP : contaminant ubiquitaire (contenant des prélèvements)
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	NR
Activité physique, effort, ...	NR
Fréquence et durée de l'exposition	Le 5cx-MEPP peut s'accumuler au cours de la semaine de travail

Fromme et al. (2007) rapportent, dans la population générale, une variabilité intra-individuelle importante pour tous les métabolites urinaires du DEHP. Cette variabilité peut être légèrement diminuée en corrigeant les concentrations sur la créatininurie (Fromme et al., 2007 ; Koch et al., 2003c).

Le 5cx-MEPP a une demi-vie supérieure à 12 heures et peut ainsi s'accumuler (très faiblement) dans les urines au cours de la semaine de travail (Koch et al., 2005).

4.4 Modalités de prélèvement

4.4.1 Moment du prélèvement

Le moment privilégié du prélèvement est la fin de journée de travail ou période d'exposition.

Lors d'un suivi sur plusieurs jours consécutifs de travail, les débuts de poste peuvent renseigner sur un effet d'accumulation ou non en cours de semaine et attester d'une exposition en toute fin de journée de travail de la veille.

4.4.2 Méthodes de prélèvement

Aucune spécificité particulière liée aux prélèvements urinaires pour le dosage du 5cx-MEPP n'est indiquée dans la littérature.

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

Les échantillons urinaires doivent être conservés au frais, après leur recueil, pour éviter toute dégradation et congelés le plus vite possible à - 20°C (Gaudin et al., 2008) ou – 80°C (Hines et al., 2009). La congélation nécessite l'utilisation de flacons en polyéthylène ou polypropylène.

5 Biométrie

5cx-MEPP urinaire		
Méthodes analytiques		
	Méthode 1	Méthode 2
Technique d'analyse Références bibliographiques	Commutation de colonne-HPLC-MS/MS avec interface ESI en mode d'ionisation négatif Koch et al., 2003b	Commutation de colonne-HPLC-MS/MS avec interface ESI en mode négatif Preuss et al., 2005
Limite de détection	NR	0,25 µg.l ⁻¹
Limite de quantification	NR	0,5 µg.l ⁻¹
Fidélité	Répétabilité (CV %) : 2,5 – 8,3 pour des urines surchargées à des concentrations de l'ordre de 10 µg.l ⁻¹	Répétabilité (RSD %) : 4,0 – 5,6 pour des urines surchargées à 10 µg.l ⁻¹
Justesse	NR	NR
Etalon de référence	Standards internes marqués au deutérium	Standards internes marqués au deutérium
Existence d'un programme de contrôle qualité inter-laboratoire	NR	Programme d'inter-comparaison (G-EQUAS) organisé par l'Université d'Erlangen-Nuremberg

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Limites des études de terrain

Aucune étude chez l'homme, en milieu professionnel, ne met en relation les concentrations urinaires de 5cx-MEPP et la survenue d'effets sanitaires.

Une seule étude de terrain met en relation des concentrations de 5cx-MEPP et des concentrations atmosphériques de DEHP. D'autres études de terrain rapportent des données complémentaires, et notamment en France, mais n'associent pas de concentrations atmosphériques aux concentrations de 5cx-MEPP mesurées en fin de poste. Aucune étude de terrain ne rapporte de relation entre les concentrations atmosphériques de DEHP et les concentrations urinaires de 5cx-MEPP.

Limites des méthodes d'extrapolation de concentrations de 5cx-MEPP à partir des données toxico-cinétiques chez l'homme

Les calculs des concentrations à partir d'une dose critique provenant d'une étude chez l'animal et des données de cinétique chez l'homme intègrent de nombreuses incertitudes. Les paramètres cinétiques du DEHP et des métabolites ont été mesurés pour une absorption par voie orale d'une dose unique de DEHP. La fraction d'excrétion molaire du 5cx-MEPP n'est pas déterminée :

- dans le cas d'une exposition continue, avec une concentration de 5cx-MEPP à l'équilibre ;
- pour une exposition par inhalation.

En conclusion, les calculs des concentrations de 5cx-MEPP en fonction de l'étude retenue pour construire la VLEP (chez l'animal) présentent trop d'incertitudes et en milieu professionnel, la relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de 5cx-MEPP et l'aspermato-genèse (ou un autre effet) n'a pas été étudiée. Ainsi, il n'a pas été jugé pertinent de recommander de valeur limite biologique sur la base d'un effet reprotoxique ou un autre effet sanitaire.

Enfin, les études de terrain n'ayant pas établi de relation entre les concentrations atmosphériques de DEHP et les concentrations urinaires de 5cx-MEPP, il n'a pas été possible de construire de VLB sur la base d'une exposition à la VLEP.

De plus, le CES tient à rappeler que le principe ALARA⁵ (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène, mutagène ou reprotoxique. Ainsi, à défaut de pouvoir calculer des concentrations de biomarqueurs sur la base d'une évaluation quantitative de risque ou de recommander une valeur limite biologique pragmatique, des valeurs biologiques de référence pourront être proposées.

Il est à noter que la Commission européenne, en 2011, a décidé d'interdire six substances utilisées dans l'industrie en raison de leurs dangers pour la santé, dont le DEHP. Une

⁵ As Low As Reasonably Achievable

dérogation serait toutefois prévue pour les entreprises auxquelles a été accordée une autorisation d'utilisation (dans le cadre de la réglementation REACH).

Proposition de valeurs biologiques de référence

Ces valeurs n'ont pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permettent d'évaluer les expositions des travailleurs.

Les données environnementales en population générale sont relativement plus nombreuses. Les études NHANES américaines avec des cohortes de plus de 1500 personnes (20 ans et plus) font référence. Les échantillons urinaires collectés en 2007-2008 donnent une valeur pour le 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires du 5cx-MEPP égale à 214 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (CDC, 2011). En partant de l'hypothèse que les caractéristiques de la population américaine sont proches de celles de la population française, une concentration de 214 arrondie à 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour le 5cx-MEPP peut être proposée comme valeur biologique de référence.

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques

Aucune spécificité particulière liée aux prélèvements urinaires pour le dosage du 5cx-MEPP n'est indiquée dans la littérature.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des dosages de 5cx-MEPP

L'alimentation est un facteur de variabilité des résultats dans la mesure où la nourriture est une des sources principales de DEHP dans la population générale (emballage plastifiés et chauffés).

La cinétique du 5cx-MEPP peut entraîner une très légère accumulation de celui-ci au cours de la semaine. Lors d'un suivi sur plusieurs jours consécutifs de travail, les débuts de poste peuvent renseigner sur un effet d'accumulation ou non en cours de semaine et attester d'une exposition en toute fin de journée de travail de la veille.

7 Conclusions de l'expertise collective

Indicateurs biologiques d'exposition retenus : mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP) urinaire

VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h : aucune

VLB basée sur un effet sanitaire (aspermato-génèse) : aucune

Valeurs biologiques de référence : 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (sans distinction du statut tabagique)

8 Références bibliographiques

Afsset. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le di(2-ethylhexyl) phthalate DEHP. 2010. 124 p.

Albro PW, Lavenhar SR. Metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate. *Drug Metab Rev.* 1989;21(1):13-34.

Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2022-9.

ATSDR. Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phthalate. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002: p. 336.

Aylward LL, Hays SM, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;55(3):249-58.

Bronsch CJT (1987) Untersuchungen zur exposition and zum renal auscheidungsverhalten des - kunststoffweichmachers di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) bei Menschen. Dissertation N) 8459. Eidgenoessische Technische Hochschule, Zuerich, Switzerland.

CDC. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals, updated tables. Atlanta: Center for Disease Control; 2011: p. 125.

Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Petraglia F. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2003;18(7):1512-5.

Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect.* 2000;108(9):895-900.

David RM, Moore MR, Finney DC et al. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol. Sci.* 2000; 55(2):433-43.

Dirven HAA, van den Broek PHH, Arends AMM, Nordkamp HH, de Lepper AJGM, Henderson PTh, Jongeneelen FJ. Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;64:549-54.

Duty S.M., Calafat A.M., Silva M.J. et al. The relationship between environmental exposure to phthalates and computer-aided sperm analysis motion parameters. *J. Androl.* 2004; 25(2):293-302

ECB. European Union Risk Assessment Report EUR 23384: bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2008: p.588.

Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H, Mayer R, Liebl B. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(1):21-33.

Gaudin R, Marsan P, Ndaw S, Robert A, Ducos P. Biological monitoring of exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in six French factories: a field study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011;84(5):523-531.

Gaudin R, Marsan P, Robert A, Ducos P, Pruvost A, Lévi M, Bouscaillou P. Biological monitoring of occupational exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate: survey of workers exposed to plastisols. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008;81(8):959-66.

Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, Calafat AM. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod.* 2007;22(3):688-95.

- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006;17(6):682-91.
- Hines CJ, Nilsen Hopf NB, Deddens JA, Calafat AM, Silva MJ, Grote AA, Sammons DL. Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(1):1-17.
- INRS. (2004). Phtalate de bis(2-éthylhexyle)-Fiche toxicologique n°161. (FT161).
- Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):155-65
- Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol*. 2005;79(7):367-76.
- Koch HM, Bolt HM, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol*. 2004;78(3):123-30.
- Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health*. 2003a;206(2):77-83.
- Koch HM, Gonzalez-Reche LM, Angerer J. On-line clean-up by multidimensional liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry for high throughput quantification of primary and secondary phthalate metabolites in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003b;784(1):169-82.
- Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates--determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res*. 2003c;93(2):177-85.
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD. Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect*. 2000;108(10):440-2.
- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;50(1):37-49.
- Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, Inoue K, Nakazawa H, Tsugane S, Takahashi K. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):1643-8.
- Poon R., Lecavalier P., Mueller R. *et al.* (1997). Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem. Toxicol*; 35(2):225-39
- Preuss R, Koch HM, Angerer J. Biological monitoring of the five major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;816(1-2):269-80.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*. 2006;113(5):515-20.
- Schmid P, Schlatter C. Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica*. 1985 Mar;15(3):251-6.
- US-EPA (2006) Harmonization in Interspecies Extrapolation: Use of BW^{3/4} as a Default Method in Derivation of the Oral RfD. Risk Assessment Forum Technical Panel External review draft, EPA/630/R-06/001. Washington DC. 34 p.

Wester R.C., Melendres J., Sedik L. et al. (1998). Percutaneous absorption of salicylic acid, theophylline, 2, 4-dimethylamine, diethyl hexyl phthalic acid, and p-aminobenzoic acid in the isolated perfused porcine skin flap compared to man in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol*; 151(1):159-65

Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Müller J, Angerer J, Schlüter C. Internal phthalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):319-33.

ANNEXES

Annexe 1

Des niveaux de 187 à 2098 $\mu\text{g.l}^{-1}$ de DEHP et de 6,3 à 38 $\mu\text{g.l}^{-1}$ de MEHP dans le sérum de petites filles âgées de 2 à 8 ans présentant un développement prématuré de la poitrine (thélarche) ont été retrouvés (41 prélèvements sériques de cas contre 35 prélèvements contrôles), et des niveaux significativement élevés ont été observés pour 68% des prélèvements de cas (Colon et al., 2000). Cette étude n'a cependant pas été jugée suffisamment bien menée (manque de confiance dans les mesures de DEHP) par le National Toxicological Program.

Dans la revue de Matsumoto et al. (2008) il est noté une concentration sanguine en DEHP plus élevée chez les femmes présentant une endométriose (pour une première étude : 55 cas pour 24 témoins ($0,57 \mu\text{g.ml}^{-1}$ vs $0,18 \mu\text{g.ml}^{-1}$) (Cobellis et al., 2003), et dans une autre étude 49 femmes infertiles avec endométriose, 38 femmes infertiles sans endométriose (groupe contrôle I) et 21 femmes fertiles (groupe contrôle II) ($2,44$ vs $0,50$ vs $0,45 \mu\text{g.ml}^{-1}$) (Reddy et al., 2006). La présence de DEHP dans le sang serait due, pour les auteurs, à diverses sources environnementales, du fait de la présence ubiquitaire de ce composé dans les produits en plastique.

Dans l'étude de Hauser et al. réalisée sur 463 hommes infertiles, il n'y avait aucune corrélation entre l'excrétion des métabolites du DEHP dans les urines (MEHP, 5oxo-MEHP et 5OH-MEHP) et des défauts des trois paramètres de qualité spermatique (motilité, concentration et morphologie des spermatozoïdes) (Hauser et al., 2006).

D'après une autre étude de Hauser *et al.* un test des comètes effectué sur les spermatozoïdes de 379 hommes provenant d'une clinique traitant l'infertilité, montre un lien possible entre des dommages à l'ADN et la présence de MEHP dans les urines après ajustement pour les métabolites oxydés du DEHP (5oxo-MEHP et 5OH-MEHP) (moyenne géométrique 7,6 ng de MEHP. ml^{-1} d'urines) (Hauser et al., 2007).

D'après l'étude de Duty et al. réalisée sur 220 hommes, il existe une association non statistiquement significative entre le MEHP urinaire et la vitesse linéaire ainsi que la vitesse curviligne des spermatozoïdes (l'exposition entraîne une diminution de ces paramètres) (Duty et al., 2004). Les circonstances d'exposition ne sont pas explicitées dans l'étude et semblent vraisemblablement dues à une exposition environnementale non définie.

Annexe 2 - Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 18/10/2012 au 20/12/2012.

Aucun commentaire n'a été reçu.

Annexe 3 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
Janv 2012	01		Version pour consultation publique
Avril 2013	02		Version finale (pas de commentaires ; ajout pour signaler la procédure de consultation)

Annexe 4 - Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine (DEHP)

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêts et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation. Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

<i>IP-A</i>	Interventions ponctuelles : autres
<i>IP-AC</i>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<i>IP-CC</i>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<i>IP-RE</i>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<i>IP-SC</i>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
<i>LD</i>	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
<i>PF</i>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<i>SR</i>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
<i>SR-A</i>	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
<i>VB</i>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU CES « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VLEP A DES AGENTS CHIMIQUES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE (CES VLEP – CONFIGURATION 2010-2013)

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :		
AMZAL	Billy Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13/07/2010 10/02/2011
Analyse Anses :	/	
BARIL	Marc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	

BERODE	Michèle Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	11/10/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	
BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	23/02/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	
BRETON	Patrick Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02/07/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	
ELGHISSASI	Fatiha Aucun lien déclaré	02/03/2010 08/02/2011
Analyse Anses :	/	
FALCY	Michel Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	
FONTANA	Luc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 08/02/2011
Analyse Anses :	/	
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	22/02/2010 31/01/2011
Analyse Anses :	/	
LEPOITTEVIN	Jean-Pierre Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	16/02/2010 08/02/2011
Analyse Anses :	/	
PERSOONS	Renaud IP rapports sur l'exposition atmosphérique aux particules et métaux pour des entreprises des secteurs « Déchets », « soudage » et « fonderies ».	15/02/2010 07/02/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
PILLIERE	Florence Aucun lien déclaré	18/02/2010 21/02/2011
Analyse Anses :	/	
VERNEZ	David LD membre du comité scientifique de la Commission MAK (commission VME Suisse) (depuis 2010 – Pas de rémunération)	20/07/2009 26/01/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29/07/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	

VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 26/01/2011
Analyse Anses :	/	
VYSKOCIL	Adolf Aucun lien déclaré	05/02/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU GT « INDICATEUR BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration intérêts	de des
Analyse Anses :			

BERODE	Michèle Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	11/10/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	
BICOUT	Dominique Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	19/10/2010
Analyse Anses :	/	
CANAL-RAFFIN	Mireille Aucun lien déclaré	28/07/2010
Analyse Anses :	/	
LAURENT	Christian LD Activité de consulting pour des agences publiques	09/07/2010
Analyse Anses :	Pas de risque de conflits d'intérêt	
LELIEVRE	Bénédicte Aucun lien déclaré	20/10/200
Analyse Anses :	/	
NOISEL	Nolwenn Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	19/10/2010
Analyse Anses :	/	
ROBERT	Alain Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29/11/2010
Analyse Anses :	/	
SARI-MINODIER	Irène Aucun lien déclaré	06/07/2010
Analyse Anses :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29/07/2010 11/02/2011
Analyse Anses :	/	



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)