

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le di(2-éthylhexyl) phtalate

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2011

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé
et des méthodes de mesure
des niveaux d'exposition
sur le lieu de travail pour
le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP)
[N° CAS : 117-81-7]

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2011

Édition scientifique

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

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

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour 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 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 rendus publics.

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1^{er} juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis de l'Afsset et l'Afssa.

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 une vingtaine de substances dont le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La France à travers une circulaire¹ a mis en place une VLEP-8h indicative de 5 mg/m³ pour le DEHP.

La direction générale du travail a demandé à l'agence de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

¹ Circulaire du 13 mai 1987 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

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 »). Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs (3 experts parmi le CES et 2 agents de l'Agence) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le DEHP (juin 2010). Ce rapport a été approuvé par le comité d'experts spécialisé lors de sa séance du 10 juin 2010.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Éléments de proposition pour fixer les VLEP

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective « **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)** », le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » recommande pour le DEHP :

- de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle-8h de 0,8 mg/m³**. Cette recommandation a pour objectif de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets sur la fertilité. Cette valeur résulte de l'identification d'une dose critique (NOAEL) à partir de l'étude de David et al (2000) menée par voie orale sur des rats. Par extrapolation, la dose critique calculée par inhalation chez le rat est de 7,6 mg.m⁻³. Un facteur de sécurité de 9 a été appliqué afin de tenir compte de la variabilité interindividuelle et de l'extrapolation voie à voie (orale versus inhalée) ;

Effet critique	Dose critique	UF	VLEP-8h par inhalation
Effets sur la fertilité David et al., 2000 Etude animale par voie orale	NOAEL orale rat = 5,8 mg/kg/j <u>Extrapolation voie à voie</u> Hypothèses : absorption par inhalation chez le rongeur de 100% et biodisponibilité par inhalation chez l'homme de 75% NOAEL inhalé chez le rat = 7,6 mg.m⁻³ <u>Extrapolation homme</u> Variabilité interindividuelle	9 : 3x3 UF _S 3 UF _H 3	 VLEP-8h = 0,8 mg.m⁻³

- bien que les effets tératogènes et foetotoxiques du DEHP soient avérés et justifient de proposer une valeur limite court terme (VLCT) pour limiter les expositions aiguës à cette substance, il s'avère que les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander une telle valeur. En effet, les études étudiant ces

effets ne permettent pas d'établir une relation dose/réponse pour une exposition aiguë. Par conséquent, il est recommandé de ne pas dépasser 5 fois la VLEP-8h pendant 15 minutes² (i.e. 4 mg/m³) 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.

Eléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des expositions

L'analyse de la littérature scientifique, montre qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes, moyennant une adaptation des protocoles expérimentaux, devraient permettre la mesure de la VLEP-8 heures de 0,8 mg.m⁻³.

Ainsi, le CES recommande **la méthode de prélèvement sur tube adsorbant et/ou filtre, désorption dans un solvant, analyse par chromatographie en phase gazeuse avec une détection à ionisation de flamme.**

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 pour le DEHP :

- de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle-8h de 0,8 mg.m⁻³** ; l'analyse des études retenues comme robustes en vue de la construction d'une VLEP par le CES indique que la VLEP-8h recommandée devrait également prévenir les effets sur le développement ;
- de **ne pas dépasser 5 fois la VLEP-8h pendant 15 minutes³ (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 »**.

Conformément à l'évaluation des méthodes de mesure des VLEP menée pour le DEHP, l'Anses recommande **la méthode de prélèvement sur tube adsorbant et/ou filtre, désorption dans un solvant, analyse par chromatographie en phase gazeuse avec une détection à ionisation de flamme.**

Par ailleurs, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail tient à rappeler que :

- la substitution du DEHP (agent toxique pour la reproduction reconnu) par des substances ou des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique en France ;

² Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1).

³ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1).

- le principe ALARA⁴ (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence de cette substance ;
- les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas être affectées ou maintenues à un poste de travail exposant au DEHP ;
- les travailleurs doivent être informés des effets reprotoxiques avérés du DEHP (effets sur la fertilité, effets tératogènes et foetotoxiques) et que cette information doit notamment sensibiliser les femmes à déclarer leur état de grossesse le plus précocement possible.

Enfin, l'Anses préconise que ce travail d'expertise soit poursuivi par le développement de valeurs de référence biologiques pouvant être utilisées dans le cadre de la surveillance biologique des expositions. Ces valeurs viendraient ainsi compléter le dispositif réglementaire français de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

Le Directeur général

Marc Mortureux

⁴ As Low As Reasonably Achievable

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

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour le
di(2-éthylhexyl) phtalate DEHP
[N° CAS : 117-81-7]**

Mission permanente VLEP

**RAPPORT
d'expertise collective**

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

juin 2010

Mots clés

Valeurs limites, exposition professionnelle, niveaux d'exposition, milieu professionnel, recommandation, phtalate, di(2-ethylhexyl) phtalate, DEHP, effets santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, reprotoxique, tératogène

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 10 juin 2010

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia

Mr HAGUENOER Jean-Marie

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme Kerdine-ROEMER Saadia ;

Mme MACE Tatiana

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine

Mme PILLIERE Florence

Mme RAMBOURG Marie-Odile

M. SLOIM Michel

M. SOYEZ Alain

Mme STOKLOV Muriel ;

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mme Aurélie Guignonnet-Sergent

Mme Mounia El Yamani

M. Hugues Modelon

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

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

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

di(2-éthylhexyl) phtalate DEHP

[N° CAS : 117-81-7]

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

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 di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP).

La France à travers une circulaire¹ a mis en place une VLEP-8h indicative de 5 mg/m³ 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.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté plusieurs rapporteurs (3 experts parmi le CES et deux agents de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

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

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 » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- pour l'évaluation des effets sur la santé

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du DEHP est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur ce phtalate jusqu'en janvier 2010. Les données et informations de ce rapport sont issues principalement du « Risk Assessment Report » de l'European Chemical Bureau et sont complétées par une revue de la littérature sur Medline, Toxline principalement entre 2005 et 2009, consultés entre juin 2009 et janvier 2010. Les rapporteurs ont réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le rapport de synthèse est basé sur une fiche de recueil de données métrologie qui répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en octobre 2008. Les sources interrogées sont indiquées en annexe A de la partie B du rapport. Cette recherche a été menée par un organisme prestataire et mis à disposition du rapporteur nommé parmi les experts du CES.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé le 10 juin 2010
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 4 décembre 2009.

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 10 juin 2010

Conclusions de l'expertise collective

Le CES recommande de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle-8h** pour le DEHP de **0,8 mg/m³**

Cette recommandation a pour objectif de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets reprotoxiques (aspermatogénèse).

Cette valeur résulte de l'identification via l'étude de David et al (2000) d'un NOAEL estimé pour la voie inhalatoire à 7,6 mg/m³ auquel un facteur de sécurité de 9 a été appliqué afin de tenir compte de la susceptibilité interindividuelle et du fait que cette valeur a été calculée à partir d'une étude par voie orale. L'étude de David a été retenue comme la plus pertinente pour dériver une VLEP car il s'agit d'une étude à long terme (sur deux ans) menée sur une population de rats adultes avec une exposition chronique au sein de laquelle un effet critique transposable au travailleur a pu être identifié.

Il est à noter que la valeur estimée du NOAEL inhalatoire à partir de cette étude par voie orale est cohérente avec les autres valeurs identifiées par d'autres études menées par voie inhalatoire mais jugées de moins bonne qualité

L'effet tératogène de la DEHP est avéré. Cet effet peut se produire lors d'une exposition aiguë, cependant aucune étude n'est adéquate pour construire une VLCT basée sur cet effet sanitaire

En conséquence, le CES recommande pour le DEHP de ne pas dépasser pendant 15 min la valeur de 5X la VLEP (*i.e.* 4 mg/m³).

Dans la mesure où il n'existe pas actuellement dans la littérature de données permettant d'établir une VLCT afin de protéger d'éventuels effets toxiques immédiats ou à court terme, le CES ne peut recommander une valeur pour la fixation d'une VLCT.

Le CES recommande 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 la charge corporelle.

Le CES indique qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes moyennnant une adaptation des protocoles permettraient le mesurage de la valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures de 0,8 mg/m³.

Ainsi le CES préconise la méthode **de prélèvement sur tube adsorbant et/ou filtre, désorption dans un solvant, analyse par chromatographie en phase gazeuse (détecteur FID/ECD) qui est adéquate pour la mesure d'une fraction mixte (aérosol+ gaz) du DEHP.**

Le CES-VLEP signale que dans ce cas, le meilleur protocole décrit (celui de l'OSHA) ne permettrait d'effectuer un prélèvement que de 4 h maximum

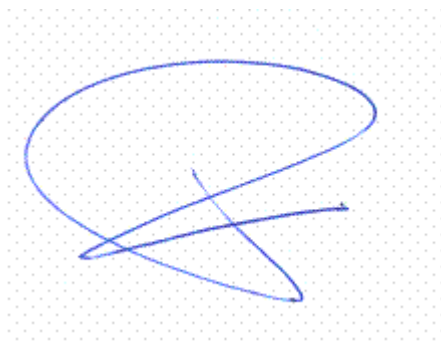
Enfin le CES tient à rappeler que dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min² (*i.e.* 4 mg/m³) afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes périodes d'exposition.

Maisons-Alfort, le 10 juin 2010

Au nom des experts du CES

François Paquet,

Le président du CES



² Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1)

SOMMAIRE

Abréviations	11
Glossaire	14
Préambule	15
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé	
1- Informations générales	18
1.1. Identification.....	18
1.2. Propriétés physico-chimiques.....	19
1.3. Classifications et tableaux professionnels	19
2.VLEP existantes	20
2.1 VLEP européennes	20
2.1.1 Europe	20
2.1.2 France	20
2.1.3 Allemagne.....	20
2.1.4 Angleterre.....	21
2.2 VLEP américaines.....	21
2.2.1 OSHA	21
2.2.2 ACGIH	21
2.2.3 NIOSH	21
3. Résumé de la synthèse du SCOEL.....	22
4.Toxicocinétique – Métabolisme.....	22
4.1 Absorption.....	22
4.1.1 Voie orale.....	22
4.1.2 Inhalation.....	22
4.1.3 Voie cutanée.....	22
4.2 Distribution.....	23
4.3 Métabolisation.....	23
4.4 Elimination.....	25
5.Toxicité générale	25
5.1 Toxicité chez l'Homme	25
5.1.1 Toxicité aiguë.....	25
5.1.2 Irritation	25
5.1.3 Sensibilisation.....	26

5.1.4 Toxicité chronique	27
5.1.5 Cancérogénicité	27
5.1.6 Reprotoxicité	27
5.1.6.1 Genre masculin	27
5.1.6.2 Genre féminin.....	28
5.1.6.3 Effet sur le développement in utero/néonatal.....	28
5.2 Toxicité chez l'animal	29
5.2.1 Toxicité aiguë	29
5.2.2 Irritation	29
5.2.3 Sensibilisation	29
5.2.4 Toxicité chronique	29
5.2.4.1 Génotoxicité	30
5.2.4.2 Cancérogénicité.....	30
5.2.4.3 Reprotoxicité.....	30
Chez le mâle	30
Chez la femelle	33
Sur le développement par exposition in utero et/ou pendant la lactation	37
5.2.4.4 Tératogénicité	35
5.3 Cohérence homme-animal et mécanisme d'action	38
5.3.1 Cancer hépatique	39
5.3.2 Atteinte testiculaire	39
5.3.3 Toxicité sur le système reproducteur féminin	40
5.3.4 Toxicité du développement	41
6. Construction des VLEP	42
6.1 Valeur Limite d'Exposition-8h	42
6.1.1 Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))	42
6.1.2 Extrapolation voie à voie	48
6.1.3 Choix des facteurs de sécurité	50
6.1.4 Valeur de VLEP-8H retenue	50
6.2 Valeur Limite Court Terme	50
6.2.1 Choix de l'effet critique.....	50
6.2.2 Construction de le VLCT	50
6.3 Mention peau	51
6.4 CONCLUSION	51
Bibliographie	57
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	
1- Introduction	64
2-Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues	66
1.4. Système de prélèvement	68
1.5. Conditions de conservation des échantillons	68
1.6. Préparation des échantillons	69
1.7. Conditions analytiques	69

1.8. Limites de détection et de quantification	69
1.9. Domaine de validation	69
1.10. Volume de claquage	69
1.11. Coefficient de désorption.....	70
1.12. Sélectivité, spéciation.....	70
1.13. Incertitude de mesure.....	70
3. Discussion et recommandations	70
Annexe 1 : Fiche de recueil de données métrologie.....	74
Di-2-éthylhexylphtalate (n°CAS 117-81-7).....	74
VLEP existantes	77
Annexe 2 : Suivi des mises à jour du rapport.....	120
Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	121

Abréviations

ABP : Androgen Binding Protein

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CE : Commission Européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL50 : Concentration Létale 50

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CYP450 : Cytochrome P450

DECOS : Dutch Expert Committttee on Occupational Safety

DFG : Deutsche Forschung Gemeinschaft (Allemagne)

DHT : DiHydroTestostérone (DHT)

DL50 : Dose Létale 50

ECB: European Chemical Bureau

ECG : ElectroCardioGramme

EINECS : European Inventory of Existing Commercial Substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : European List of Notified Substances (liste européenne des substances notifiées)

FSH : Hormone Folliculostimulante

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

IC : Intervalle de Confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (Espagne)

LH : Hormone Lutéinisante

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

MAK : Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MCMHP (Mono(2-CarboxyMethylHexyl) Phtalate

MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)

MECPP : Mono(2-Ethyl-5-Carboxypentyl)Phtalate

MEHHP : Mono(2-Ethyl-5-HydroxyHexyl)Phtalate

MEHP : Mono-EthylHexyl Phtalate

MEK : Méthyléthylcétone

MEOHP : Mono(2-Ethyl-5-Oxohexyl)Phtalate

MIBK : MéthylIsoButyle Cétone

mmHg : Millimètres Mercure (unité)

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NOAEL : No Observed Adverse Effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No Observed Effect Concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)

OR : Odds Ratio

OSHA : Occupational Safety and Health Administration (USA)

Pa : Pascal (unité)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : Poids Moléculaire

PND : Postnatal Day

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

ppm : parties par millions

PVC : Chlorure de PolyVinyle

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

RR : Risque Relatif

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)

TGF β 1 : Transforming Growth Factor- β 1

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA : United-States Environmental Protection Agency

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

VO : Voie Orale

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

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.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VLEP-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.

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.

Valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

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 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'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

- Une valeur plafond : Il s'agit d'une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en f/cm^3 , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

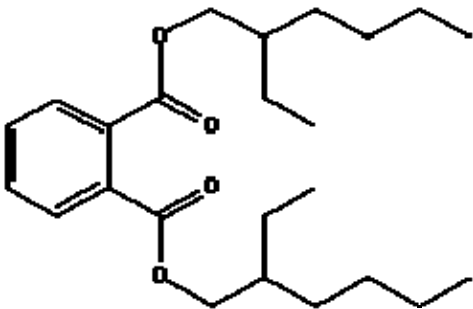
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1-Informations générales

Le DEHP est un phtalate utilisé pour la fabrication de nombreux produits de consommation courante comme les adhésifs, les revêtements de sol en vinyle, les huiles lubrifiantes, les condensateurs électriques, les détergents, les solvants, certains produits pharmaceutiques, les fils et les câbles électriques et les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampoings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles). Il est également utilisé comme plastifiant des produits très courants. Les phtalates sont utilisés dans la plupart des articles rigides, semi-rigides ou souples à base de chlorure de polyvinyle (PVC). La proportion peut atteindre 50 % de phtalates dans certains produits, comme les sacs en plastiques, les cadres pour fenêtres, les emballages alimentaires, les imperméables en plastique, les rideaux de douche, les bottes, les boyaux d'arrosage, certains dispositifs médicaux et les contenants pour le stockage du sang (Saint-Laurent L. , Rhains M.2004).

Les données et informations de ce rapport sont issues principalement du « Risk Assessment Report » de l'European Bureau of Chemical (ECB) et sont complétées par une revue de la littérature sur Medline, Toxline principalement entre 2005 et 2009, consultés entre juin 2009 et janvier 2010. Dans l'ensemble de ce document le di(2-éthylhexyle) phtalate sera nommé DEHP.

1.1. Identification

Numéro CAS, EINECS, etc.	CAS : 117-81-7 EINECS : 204-211-0 INDEX : 607-317-00-9
Nom	Phtalate de bis(2-éthylhexyle)
Synonymes	phtalate d'éthyle-2-hexyle, di(2-ethylhexyl) phtalate DEHP, Bis(2-ethylhexyl) phtalate Diocetyl phtalate DOP
Formule brute	$C_{24}H_{38}O_4$
Formule développée	

1.2. Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Liquide huileux très peu volatil, presque incolore, odeur très faible (INRS 2004)
Poids moléculaire	390,57 g.mol ⁻¹ (INRS,2004)
Point d'ébullition	384°C (ATSDR,2002) 230°C à 5mm Hg (ECB,2008)
Point de fusion	-47 °C (ATSDR 2002)
Pression de vapeur	10 ⁻⁷ mmHg à 25 °C (ATSDR,2002) 3,4.10 ⁻⁵ Pa (20°C) (ECB,2008)
Densité	0.984 g/mL à 20°C (ECB,2008)
Facteurs de conversion	1 ppm=15.87 mg/m ³ à 25°C et 101 kPa (INRS,2004)
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau (41µg/L à 25°C), soluble dans les solvants organiques (ATSDR,2002)
LogKow	7,5 (ATSDR,2002; ECB,2008)
LogKoc	4,9-6 (ATSDR,2002)
Point d'éclair	196°C (coupelle ouverte) (ATSDR,2002)
Température d'auto-inflammation	370 à 390°C (INRS,2004)
Limites d'explosivité dans l'air	0,3% à 245°C (limite inférieure) (INRS,2004)

1.3. Classifications et tableaux professionnels

Classification européenne	Toxique pour la reproduction, catégorie 2; R60-61
Classification CIRC	Groupe 3, non classable comme cancérigène pour l'homme (données humaines inadéquates, preuves suffisantes de cancérigénicité chez l'animal)
Tableau maladie professionnelle	absent
Classement GHS	Repr. Cat. 1B Phrases de sécurité : R53 – 45 Danger identifié : T

2.VLEP existantes

2.1 VLEP européennes

2.1.1 Europe

Source / date		ECB / 2008 (ECB,2008)
TWA – 8h	mg/m ³	Autriche : 5 Danemark : 3 Suède : 3 Hollande : 5 République tchèque : 5
STEL (15 min)	mg/m ³	Autriche : NR Danemark : NR Suède : 5 Hollande : NR République tchèque : 10
Mention peau		NR

2.1.2 France

Source / date		INRS / 2004 (INRS,2004)
Contraignant / indicatif		Indicative
VME – 8h	mg/m ³	5
VLCT – 15 min	mg/m ³	ND
Mention peau		NR

2.1.3 Allemagne

Source / date			ECB / 2008 (ECB,2008)
Valeurs MAK (DFG)	TWA – 8h	mg/m ³	10
	STEL - 15min	mg/m ³	100 (30 minutes)
Valeurs réglementaires (AGS)	TWA – 8h	mg/m ³	NR
	STEL - 15min	ppm	NR
Mention peau			NR

2.1.4 Angleterre

Source / date		ECB / 2008 (ECB,2008)
TWA – 8h	mg/m ³	5
STEL	mg/m ³	10
Mention peau		NR

2.2 VLEP américaines**2.2.1 OSHA**

Source / date		ECB / 2008 (ECB,2008)
PEL- TWA (8h)	mg/m ³	5
PEL- STEL(15min)	mg/m ³	ND
Mention peau		NR

2.2.2 ACGIH

Source / date		ECB / 2008 (ECB,2008)
TLV-TWA	mg/m ³	5
TLV-STEL	mg/m ³	10
TLV-C	mg/m ³	NR
Mention peau		NR

2.2.3 NIOSH

Source / date		NIOSH / 2005
REL-TWA	mg/m ³	5
REL-ST	mg/m ³	10
Mention peau		NR

3. Résumé de la synthèse du SCOEL

Il n'y avait pas de synthèse du SCOEL disponible au moment de la rédaction de ce rapport.

4. Toxicocinétique – Métabolisme

Les données concernant la toxicocinétique du DEHP chez l'Homme sont très limitées, et plus particulièrement après une exposition par inhalation (pour laquelle il y a également peu de données chez l'animal).

4.1 Absorption

Le DEHP est absorbé par voie orale, par inhalation ou encore par voie cutanée (il peut aussi être absorbé directement par voie parentérale dans le cas particulier d'administration via un dispositif médical composé de PVC ou autre substance plastique comportant du DEHP) (ECB,2008).

4.1.1 Voie orale

Après exposition par voie orale, le DEHP est rapidement absorbé, probablement sous forme de MEHP (mono-éthylhexyl phtalate), car l'hydrolyse intestinale est très rapide (il n'y a pas de donnée chez l'Homme quant à l'existence d'un seuil d'exposition au-delà duquel une quantité importante de DEHP non hydrolysée pourrait atteindre le foie) (ECB,2008). L'ECB (European Chemicals Bureau) considère que la biodisponibilité du DEHP est de 50% pour l'Homme adulte pour des doses inférieures à 200 mg/kg de poids corporel et 100% pour l'enfant pour lequel le pire cas est envisagé par manque de données (ECB,2008) (les données pour cette estimation sont en annexe 1). L'absorption digestive semble plus importante chez le rongeur que chez le primate (Santé Canada), en particulier à forte dose (ECB,2008).

4.1.2 Inhalation

Le DEHP est absorbé par voie pulmonaire chez l'Homme puisqu'il a été détecté dans les urines d'enfants nés prématurés et mis sous ventilation artificielle à l'aide de tubes en PVC (cependant il s'agit d'une population non concernée par la construction d'une VLEP) (ECB,2008; Roth B., 1988). L'absorption après inhalation est aussi possible chez l'animal puisque l'exposition de rats à 1000 mg/m³ de DEHP a montré une prolifération peroxysomale (ATSDR,2002).

72h après une exposition unique par inhalation à du DEHP radiomarqué (C¹⁴), près de 90% de la radioactivité a été détectée dans les urines et les fèces (ECB,2008).

De plus, d'après les conclusions présentées dans le rapport de l'ECB, après inhalation, la biodisponibilité chez l'Homme est plus importante que par voie orale puisqu'elle atteint 75% chez l'adulte (100% chez l'enfant également) (ECB,2008).

4.1.3 Voie cutanée

Le DEHP est faiblement absorbé par la peau, l'ECB estime que seul 5% de la dose administrée est biodisponible chez l'Homme. Une étude de Wester et al. a montré une absorption cutanée de DEHP marqué au ¹⁴C dans de l'éthanol de 1.8% en 24h chez des volontaires (Wester R.C., 1998).

Chez le rat, la quantité absorbée par la voie cutanée (DEHP dissout dans l'éthanol également) représente environ 5% de la dose appliquée.

In vitro, l'absorption du DEHP à travers la peau humaine, porcine et de rat est aussi très faible (Scott R.C., 1987; Wester R.C., 1998). Scott *et al.* (1987) ont évalué le K_p du DEHP chez l'Homme à $0,57 \cdot 10^{-5}$ cm/h (Scott R.C., 1987). Le rapport de l'ECB donne deux valeurs de flux cutané pour l'Homme : 0.1 µg/cm²/h basé uniquement sur le stratum corneum avec un tampon pH 7,1 comme liquide récepteur (Barber E.D., 1992) et 5,59 µg/cm²/h basé sur la pénétration à travers l'épiderme avec une solution réceptrice constituée d'éthanol 50%vol. (Scott R.C., 1987).

4.2 Distribution

D'après les données recensées par l'ECB, le DEHP, après administration orale chez le rat, est largement distribué dans les différents organes sans montrer de réelle accumulation (études avec suivi de DEHP marqué au ¹⁴C au niveau du carbone 7). 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, le rein, 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 mais la perméabilité semble augmenter chez les nouveaux nés (chez la souris) (ATSDR,2002).

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

Les métabolites du DEHP passent dans le lait chez l'Homme (Latini G., 2009) et l'animal (Parmar D., 1985) ainsi qu'à travers la membrane placentaire (notamment chez la souris (Srivastava S., 1989)) (ECB,2008).

4.3 Métabolisation

Les réactions de métabolisation du DEHP conduisent à une vingtaine de métabolites (listés en annexe 2, selon la classification d'Albro et al.).

La première étape consiste en un clivage hydrolytique du DEHP par des lipases non spécifiques, formant ainsi du MEHP (mono-2-éthylhexylphtalate) et du 2-éthylhexanol (Voir figure n°1). Par voie orale la métabolisation se fait avant même l'absorption pour des doses d'exposition inférieures à 200 mg/kg/jour (ECB,2008). 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.

Le MEHP peut ensuite être hydrolysé en acide phtalique par l'intermédiaire d'enzymes différentes de celles clivant le DEHP. Il subira cependant plus majoritairement diverses oxydations. Ce métabolisme oxydatif débute par une hydroxylation de la chaîne éthylhexyl en différentes positions. Il se forme alors des alcools primaires ou secondaires en fonction qu'il s'agit d'une ω, (ω-1), (ω-2) oxydation. Les alcools ainsi formés peuvent à leur tour être oxydés en diacides. Les composés ainsi obtenus peuvent alors être conjugués à l'acide glucuronique (voie prédominante chez la souris). Les singes et les humains excrètent 60 % des métabolites sous forme conjuguée (ATSDR,2002).

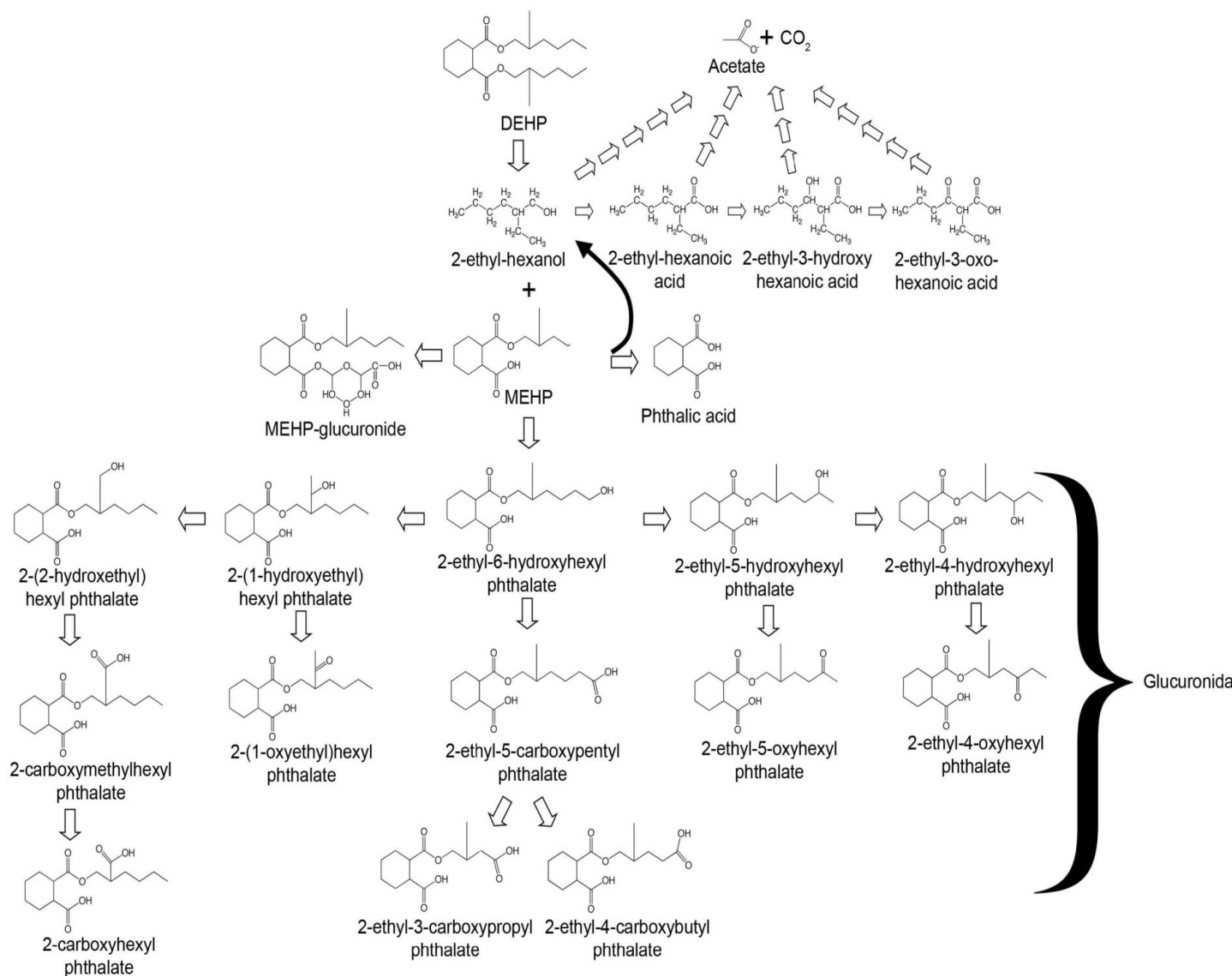


Figure 1 : Etapes du métabolisme du DEHP (Rusyn I., 2006)

Il existe essentiellement des différences de proportions des divers métabolites produits entre les espèces (le métabolisme reste qualitativement semblable). Selon Astill et al., la β -oxydation n'est pas une voie prépondérante chez le singe et par extension chez l'Homme (Astill B., 1986). Seul des métabolites du DEHP possédant 8 carbones sur la chaîne alkyl ont été identifiés chez l'Homme, contrairement au rongeur pour lequel les métabolites avec des chaînes à 6 ou 7 carbones ont pu être identifiés (Silva M.J., 2006).

Selon Koch et al., les métabolites urinaires majoritaires chez l'Homme sont le mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate (MEOHP), et le mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate (MEHHP) et dans une moindre mesure le MEHP et le mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate (MECPP) (Koch H.M., 2006). Ces résultats sont confirmés par Dirven et al., qui montrent une augmentation de ces métabolites chez des travailleurs exposés au DEHP par inhalation (Dirven H.A., 1993). De manière générale, les métabolites oxydés du DEHP semblent être de meilleurs biomarqueurs urinaires que le MEHP seul. Dans l'étude de Dirven, il n'avait pas été observé de différence interindividuelle chez les travailleurs.

Dans l'étude de Roth et al. (Roth B., 1988) étudiant le passage du DEHP chez des nouveaux nés prématurés ventilés, seul le DEHP avait été retrouvé dans les urines.

Comme il existe des lipases au niveau pulmonaire, il peut être supposé, qu'après inhalation, le DEHP est hydrolysé en MEHP et 2-éthylhexanol, mais une plus grande proportion de DEHP reste sous sa forme non métabolisée (l'activité des lipases pulmonaires représente environ 20% de l'activité de celles situées au niveau intestinal (ATSDR,2002)).

4.4 Elimination

La proportion d'élimination par les urines et les fèces est variable en fonction des espèces, du sexe mais aussi de la dose et de la voie d'administration.

Chez l'Homme, l'élimination est de 15-25% sous forme non métabolisée par voie urinaire (ECB,2008). Cependant, en tenant compte de plusieurs métabolites oxydés, il a été montré qu'après l'administration d'une dose unique par voie orale, 71% du DEHP, sous forme métabolisée, est excrété dans les urines après 24h. Le pic maximum est obtenu 2h après pour le MEHP, 4h pour le MEHHP, MEOHP et MECPP et 8h pour le MCMHP (mono(2-carboxymethylhexyl) phtalate (Frederiksen H., 2007). Chez l'Homme près de 65% des métabolites du DEHP excrétés dans les urines sont glucuronoconjugués (ATSDR,2002).

Une étude de General Motors (1982) a comparé la pharmacocinétique du DEHP après exposition de rats par inhalation (aiguë vs répétée) et voie orale. Aucune différence dans l'excrétion n'a été remarquée entre une exposition aiguë et des expositions répétées. Il n'a pas été observé de différence dans les proportions excrétées dans les urines et dans les fèces en fonction de la voie d'exposition, cependant la cinétique d'élimination est plus rapide par voie orale (ECB,2008).

Une partie du DEHP absorbée peut également être éliminée via le lait maternel chez l'Homme (Latini G., 2009) et l'animal (Parmar D., 1985). Après 3 doses de 2000 mg/kg de DEHP administrées par gavage à des rats Sprague-Dawley, 216 µg/mL de DEHP et 25 µg/mL de MEHP ont été détectés dans le lait maternel de l'animal (ECB,2008).

5.Toxicité générale

Dans la perspective de construction d'une VLEP pour le DEHP, il est important de souligner le fait que les données disponibles concernant les effets sur l'Homme et encore plus particulièrement après une exposition par inhalation sont très limitées.

5.1 Toxicité chez l'Homme

5.1.1 Toxicité aiguë

Il n'y a pas de toxicité aiguë notable observée chez l'Homme (résultat basé sur un cas rapporté par Shaffer et al. de 1945 où deux hommes ont absorbé respectivement 5g et 10g de DEHP(Shaffer CB, 1945)).

5.1.2 Irritation

Il y a peu de données chez l'Homme : il n'a pas été observé d'irritation cutanée chez des volontaires exposés au moyen de patch dans le dos, pendant 7 jours puis de nouveau au même endroit 10 jours après (Shaffer CB, 1945).

5.1.3 Sensibilisation

Dans une étude finlandaise de Jaakkola et al. réalisée sur 2553 enfants âgés de 1 à 7 ans, les auteurs identifient l'apparition de pathologies telles que l'asthme, les rhinites allergiques, une toux persistante, etc. en relation avec l'exposition ou non à des matières plastiques présentes au domicile (Jaakkola J.J., 2000). Les auteurs montrent une augmentation de symptômes respiratoires en présence de revêtement de sol en PVC (sifflement persistant $OR_{ajusté} = 3,42$; $IC_{95\%} = 1,13-10,36$; toux $OR_{ajusté} = 2,41$; $IC_{95\%} = 1,04-5,63$; et crachats (flegme) $OR_{ajusté} = 2,76$; $IC_{95\%} = 1,03-7,41$) (Jaakkola J.J., 2000). Par contre, le risque de survenue d'asthme est non significatif ($OR_{ajusté} = 1,52$; $IC_{95\%} = 0,35-6,71$). De même en cas de rhinite allergique ($OR_{ajusté} = 1,20$; $IC_{95\%} = 0,365-3,97$). L'ajustement portait sur le sexe, l'âge, le niveau d'éducation des parents, la présence d'un seul parent, le fait d'aller à la garderie, la présence d'animaux à fourrure ou à plume, le tabagisme passif et les problèmes d'humidité et de moisissures.

Une autre étude de Jaakkola et al. a été réalisée sur 5951 enfants russes âgés de 8 à 12 ans et est basée sur le même principe que la précédente (risque accru d'apparition de symptômes respiratoires en cas de présence de matériaux en PVC) (Jaakkola J.J.K., 2004). Les résultats montrent que les sifflements sont positivement et significativement associés aux revêtements de sols plastifiés et aux moquettes synthétiques ($OR_{ajusté}$ sol plastique = 1.36 [1.00-1.86], $OR_{ajusté}$ moquettes synthétiques = 1.70 [1.21-2.40]). L'ajustement a été fait sur l'âge, le sexe, la prénatalité, le poids de naissance, la présence d'une atopie chez les parents, tabagisme maternelle durant la grossesse, tabagisme passif, le niveau d'éducation des parents.

De plus une étude cas-témoins de 2004 (Bornehag et al.) met en avant un lien entre l'exposition au DEHP dans les poussières intérieures et l'apparition d'asthme chez l'enfant ($p = 0.022$) (Bornehag C.G., 2004). Cette étude est basée sur 198 cas pour 202 témoins, un ajustement a été effectué pour la présence d'autres phtalates et le tabagisme dans la famille mais pas pour d'autres éléments, comme les acariens, les pollens, etc. Les niveaux de DEHP dans les poussières chez les cas sont proches de celles des témoins ($p = 0.232$), moyenne géométrique chez les cas : 0,836 mg/g de poussière et chez les témoins : 0,741 mg/g de poussière.

Une étude cas-témoins (521 cas pour 932 contrôles) de Jaakkola et al. 2006 met en évidence un lien entre des nouveaux cas d'asthme chez des **adultes** et la présence de revêtement mural en PVC au domicile ($OR_{ajusté} = 2.43$ avec $IC_{95\%} = 1.03-5.75$)(Jaakkola J.J.K., 2006). Cependant, dans cette étude, il n'est pas réalisé d'ajustement sur d'autres causes d'allergies que cela soit au domicile ou en milieu professionnel.

Kolarik et al. ont mis en évidence, dans leur étude réalisée en 2008 sur des enfants bulgares âgés de 2 à 7 ans, une association entre les concentrations en DEHP dans les poussières intérieures et l'apparition de sifflement chez des enfants préscolaires bulgares (OR non significatif pour l'asthme). La concentration de DEHP dans les poussières était plus importante chez les cas par rapport aux habitations des témoins (1.24 vs 0.86 mg/g de poussière). Et seul le DEHP, parmi les autres phtalates étudiés a montré une association entre la concentration dans les poussières et l'apparition de sifflements dans les 12 mois précédents (Kolarik B., 2008).

En 2008 une revue de la littérature effectuée par Jaakkola et al. montre une association entre l'exposition au PVC et l'apparition d'asthme, le méta risque d'asthme chez l'enfant est de $OR = 1,55$; $IC_{95\%} : 1,18-2,05$ (Jaakkola J.J.K., Knight T.L., 2008).

Cependant toutes ces études ne permettent pas de conclure sur la responsabilité du DEHP puisqu'il se trouve, dans ces matériaux plastiques, en présence d'autres phtalates et d'autres composés. Il en est de même pour les poussières intérieures qui renferment d'autres composés

susceptibles d'entraîner une sensibilisation des sujets (pollens, acariens, etc) qui ne sont pas forcément pris en compte dans les analyses.

Il n'est pas possible d'attribuer spécifiquement au DEHP les effets observés dans les études, où les populations généralement étudiées sont, en outre, des enfants. Par conséquent, il n'apparaît pas pertinent de prendre l'asthme ou d'autres symptômes respiratoires comme effet critique pour l'établissement d'une valeur limite d'exposition professionnelle (conclusion confirmée par les données chez l'animal au paragraphe 5.2.3).

5.1.4 Toxicité chronique

Dans le rapport de l'ATSDR il n'y a pas de donnée concernant la toxicité chronique chez l'Homme (ATSDR,2002). Selon l'ECB, les études disponibles (études épidémiologiques relatives à la toxicité chronique du DEHP sur l'humain) sont inadéquates pour réaliser une évaluation des risques (ECB,2008).

D'après la fiche toxicologique de l'INRS, des enquêtes épidémiologiques réalisées chez des travailleurs exposés à plusieurs phtalates ont montré une augmentation de l'incidence de neuropathie centrale, périphérique et autonome, mais l'exposition multiple ne peut permettre d'imputer ces effets au DEHP (INRS,2004). Une autre étude, citée dans la fiche, ne montre pas d'anomalie ni de la fonction respiratoire, ni du système nerveux périphérique chez des ouvriers d'une usine de production de PVC. Des perturbations telles que de légères anémies, des augmentations des IgA sont cependant observées.

5.1.5 Cancérogénicité

(Il n'y a aucune donnée dans le document de l'ATSDR (ATSDR,2002))

Hardell et al. (1997) ont évoqué un lien entre l'exposition au DEHP et l'apparition de cancer du testicule, il s'agit d'une étude cas-témoins (148 cas/315 témoins) qui montrait un risque accru de cancer des testicules en cas d'exposition au PVC (OR = 6.6, IC_{95%} = 1.4-32) (Hardell L., 1997). Mais l'étude de 2004 du même auteur arrive à des conclusions inverses (effet protecteur du DEHP) (Hardell L., 2004). L'ECB conclut que les données disponibles ne sont pas adéquates pour confirmer la cancérogénicité due au DEHP chez l'Homme (ECB,2008).

5.1.6 Reprotoxicité

D'après l'ECB, il n'y a pas de donnée concernant le reprotoxicité chez l'Homme, cependant la revue de la littérature a permis de relever quelques études explicitées ci-après.

5.1.6.1 Genre masculin

Une relation entre l'exposition au DEHP, évaluée par l'excrétion urinaire de ses métabolites, et la diminution du taux sérique de testostérone chez des travailleurs chinois (usine produisant du PVC et utilisant le DEHP et le DBP comme plastifiant) a été montrée par Pan et al. (Pan G., 2006). L'étude a été réalisée sur 74 travailleurs exposés par voie cutanée et respiratoire et 63 témoins et les moyennes des différents paramètres ont été comparées dans les deux groupes. Les niveaux d'exposition ne sont pas connus, les travailleurs exposés sont issus des chaînes de production en lien avec le DEHP, les témoins proviennent d'une entreprise de construction. Les résultats sont significatifs ($p < 0.001$) pour la concentration augmentée en MEHP et pour la concentration diminuée en testostérone ($p < 0.019$), entre non exposés et exposés.

Une étude épidémiologique, réalisée sur 45 hommes issus de couples peu fertiles, a montré qu'il y avait corrélation entre une concentration en métabolites urinaires du DEHP supérieure à la

médiane et une faible concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat (<20 millions/mL) (OR = 5.4 avec IC_{95%} = 0.9-30.8) (Wirth J.J., 2008).

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 S.M., 2004). Les circonstances d'exposition ne sont pas explicitées dans l'étude et semblent vraisemblablement dues à une exposition environnementale non définie.

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, MEHHP et MEOHP) et des défauts des trois paramètres de qualité spermatique (motilité, concentration et morphologie des spermatozoïdes) (Hauser R., 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 (MEHHP et MEOHP) (moyenne géométrique 7,6 ng de MEHP/ml d'urines) (Hauser R., 2007).

5.1.6.2 Genre féminin

Des niveaux de 187 à 2098 µg/ L de DEHP et de 6,3 à 38 µg/ L 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 I., 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., 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 µg/mL vs 0,18 µg/mL) (Cobellis L., 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 µg/mL) (Reddy B.S., 2006)) (Matsumoto M., 2008). 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.

5.1.6.3 Effet sur le développement in utero/néonatal

L'étude de Latini et al. montre une relation entre la présence de MEHP dans le sang de cordon ombilical de 84 nouveau-nés et une durée plus courte de gestation comparée aux nouveau-nés ne présentant pas de MEHP dans le sang de cordon ombilical (Latini G., 2003). Cependant cette étude n'a pas été retenue par le panel d'experts du National Toxicological Program du fait d'incertitudes sur les valeurs retrouvées (erreurs d'unité ou bien contamination pré-analytiques). De plus, il n'a pas été pris en compte d'autres facteurs de risque d'accouchement prématuré (Kavlock R., 2006).

Une étude de Swan et al. réalisée sur 134 garçons âgés de 2 à 36 mois montre une corrélation entre une diminution de la distance ano-génitale et l'exposition à certains phtalates dont le DEHP (Swan S.H., 2005). Cette corrélation est également retrouvée pour deux métabolites du DEHP (le MEHHP et le MEOHP). Cependant cette étude a été critiquée par un panel d'experts du NTP du fait de la faible taille de l'échantillon, de l'existence de facteurs confondants non pris en compte et

du caractère nouveau de l'index utilisé. De plus l'association la plus importante a été observée pour un phtalate autre que le DEHP et qui ne présente pas de tels effets chez l'animal (Kaiser J.,2005).

5.2 Toxicité chez l'animal

Les données issues de l'expérimentation animale sont beaucoup plus fournies que celles sur l'Homme. Cependant il est important de noter que la voie d'exposition la plus fréquemment considérée reste la voie orale.

5.2.1 Toxicité aiguë

Il existe une faible toxicité aiguë chez l'animal (par VO : DL₅₀ : 20 000 mg/kg, et par inhalation : CL₅₀ : 10 600 mg/m³ pendant 4h chez le rat) (ECB,2008)

5.2.2 Irritation

Le DEHP semble légèrement irritant pour la peau et les yeux, mais n'est pas corrosif. D'après les critères de l'Union Européenne il ne peut être classé ni parmi les irritants pour les yeux, ni parmi les irritants pour la peau (ECB,2008).

5.2.3 Sensibilisation

Le DEHP n'entraîne pas de sensibilisation cutanée chez l'animal selon l'évaluation de l'ECB. Il n'est pas classé sensibilisant selon les critères de l'Union Européenne (ECB,2008).

Chez la souris BALB/c, le DEHP par inhalation peut entraîner une augmentation des IgG1 et une augmentation des cellules de l'inflammation mais à des concentrations très élevées. Et les conclusions de Larsen et al. sont que le DEHP, à des concentrations réalistes pour l'Homme (c'est-à-dire des concentrations inférieures à celles testées dans l'étude (3,7-300 mg/m³) et plus proches des niveaux d'exposition de l'Homme, mais non spécifiées par l'auteur), ne possède pas d'effet adjuvant et n'induit pas non plus d'inflammation des poumons d'origine allergique (Larsen S.T., 2007). Le MEHP directement a, quant à lui, un effet sur la production des IgE et entraîne une inflammation pour une dose de 0.03 mg/m³ (Hansen J.S., 2007), suggérant le fait que les quantités de MEHP issu de la métabolisation du DEHP sont insuffisantes pour permettre un effet (Larsen S.T., 2007).

5.2.4 Toxicité chronique

Il y a très peu d'études sur l'animal pour évaluer la toxicité chronique après exposition par inhalation. Les effets qui suivront seront donc essentiellement conséquents à une exposition par voie orale.

Chez l'animal, les organes affectés par une exposition orale au DEHP sont principalement le foie, les testicules et les reins.

Au niveau hépatique, l'exposition au DEHP entraîne une hyperplasie/hypertrophie (premier effet observé chez le rat). En effet, chez les rongeurs, les métabolites du DEHP agissent sur les peroxysomes ce qui se traduit par une prolifération peroxysomale élevée, ceci provoque une augmentation de l'activité des enzymes peroxysomales. La conséquence de cette activité augmentée est une formation accrue de peroxyde d'hydrogène qui va réagir avec les lipides, protéines et acides nucléiques cellulaires (ce qui provoque alors des dépôts graisseux et une modification de la membrane cellulaire hépatique). Parallèlement, on observe une diminution des

enzymes de défense contre les radicaux libres oxygénés (superoxyde dismutase, GSH peroxydase). Chez le singe Rhésus, l'exposition chronique au DEHP, du fait de transfusions effectuées à l'aide de poches en PVC comportant du DEHP (entre 2.1 et 33 mg/kg en fonction des animaux) durant un an a entraîné des anomalies hépatiques à type d'hépatite (Kevy S.V., Jacobson M.S., 1982).

Au niveau rénal, on observe essentiellement une augmentation du poids du rein et une minéralisation des papilles rénales après des expositions chroniques au DEHP par voie orale chez le rat, la souris (inflammation des reins), le lapin (lésions rénales) ; chez le singe, on observe en revanche une diminution du poids relatif des reins chez la femelle (ECB, 2008). Les doses utilisées sont très variables d'une étude à l'autre mais se situent toutefois entre 30 et 1000 mg/kg/jour. D'après le rapport de l'ATSDR de 2002, les études ne sont pas concluantes quant à la toxicité rénale du DEHP.

Effets sur les testicules : cf reprotoxicité

5.2.4.1 Génotoxicité

L'ECB conclut que les études menées sur l'animal ne permettent pas de classer le DEHP parmi les substances génotoxiques.

Les études explicitant cette conclusion sont listées en annexe 3.

5.2.4.2 Cancérogénicité

Le classement du CIRC (groupe 3) n'est basé que sur les données de cancérogénicité hépatique (IARC, 2000). Chez le rongeur, le DEHP induit des tumeurs hépatiques (adénomes et carcinomes hépatocellulaires) qui auraient pour origine la prolifération excessive des peroxysomes. Ceci aurait pour conséquence des altérations cellulaires dues au stress oxydatif. La prolifération hépatocellulaire pourrait également être à l'origine des tumeurs hépatiques (ECB). Mais ce mécanisme n'étant pas pertinent chez l'Homme, le CIRC a classé le DEHP groupe 3 (non classifiable comme cancérogène chez l'Homme).

Chez le rat également, a été observée l'apparition de cancers testiculaires, plus particulièrement au niveau des cellules de Leydig (l'ECB conclut que l'effet cancérogène sur les cellules de Leydig n'est pas à négliger, mais la reclassification du CIRC ne considère pas ce type de cancer).

Une étude réalisée, par Moore et al, sur des rats F-344, a montré une incidence accrue de leucémie à cellules mononuclées. Cette étude définit un NOAEL pour l'apparition de cancer hépatique, de leucémie et pour les effets non cancérogènes sur le foie, les reins et les testicules de 29 mg/kg/j (500 ppm) (Moore M.R., 1996). Cependant, du fait de l'existence de contradictions sur la pertinence de l'utilisation de ces rats comme modèle de leucémies humaines, l'ECB n'a pas retenu cet effet.

5.2.4.3 Reprotoxicité

Chez les rongeurs, le DEHP perturbe la fertilité à la fois chez le mâle et la femelle. Il n'a, en revanche, pas été observé d'effet chez les primates (ouistitis) (INRS, 2006).

Chez le mâle

Récapitulatif des études sur la toxicité de DEHP sur l'appareil reproducteur masculin (NOAEL/LOAEL)

Etude source	Espèce/souche	Protocole	Effet	NOAEL Mg/kg/j	LOAEL Mg/kg/j
Noriega 2009	Rat Sprague-Dawley et Long-Evans	VO, 28 ou 68 jours, Doses : 0; 10; 100; 300; 900 mg/kg/jour	Retard de la séparation préputiale	100	300 (Rats SD + sensibles)
	Rat Sprague-Dawley	VO (gavage), 20 ou 40 jours, doses : 0; 100; 300; 900 mg/kg/jour	Augmentation de la concentration sérique en LH	300	900
Kurahashi 2005	Rat Wistar de 28 jours	Inhalation , 8 semaines 6h/j 5j/sem, doses : 0; 5; 25 mg/m ³	Augmentation du taux de testostérone sérique	aucun	5
Wolfe 2003	Rat Sprague Dawley	Etude 3 générations, VO (alimentation), doses 0,1; 0,47; 1,4; 4,8; 14; 46; 359 mg/kg/jour	Aplasie testiculaire et épидидymaire, petits testicules pour la génération F1 et F2	4,8	14
Akingbemi 2001	Rat Long-Evans prépubères de 21 jours	VO (gavage), 14 jours ou 28 jours, doses : 0; 1; 10; 100; 200 mg/kg/j	modifications des taux sériques de LH et T	1	10
Li 2000	Rat Sprague- Dawley de 3 jours	VO (gavage), bolus, doses : 0; 20; 100; 200; 500 mg/kg	Modification des cellules de Sertoli	20	100
David* 2000	Rat F344 de 4 semaines	VO (alimentation), 104 semaines, doses : 0 ; 5,8 ; 28,9 ; 146,6 ; 789 mg/kg/jour	Aspermatogenèse	5,8	28,9
Poon** 1997	Rat Sprague- Dawley	VO (alimentation), 10 males et 10 femelles par groupe, 13 semaines doses : 0; 0,4; 3,7; 37,6; 375 mg/kg/jour	Vacuolisation des cellules de Sertoli	3,7	37
			Atrophie des tubules séminifères	37	370
Moore 1997	Souris B6C3F1	VO (ad libitum), 104 semaines, doses : 0; 19,2; 98,5; 292,2; 1266 mg/kg/jour	baisse du poids des testicules, hypospermie bilatérale	98,5	292
Moore 1996	Rat F344	VO (ad libitum), 104 semaines, doses : 0; 6; 29; 147; 789 mg/kg/jour	testicules petits et mous	29	146
Parmar 1995	Rat Wistar	VO (ad libitum), 30 jours, doses : 0; 50;	Dégâts marqués sur les cellules	aucun	50

		100; 250; 500 mg/kg/jour	germinales testiculaires et dégénérescence		
Dostal 1988	Rat Sprague- Dawley	VO (gavage), 5 jours à l'âge de 1, 2, 3, 6 et 12 semaines, doses : 0; 10; 100; 1000; 2000 mg/kg/jour	Diminution du poids relatif et absolu des testicules à l'âge de 1, 2, 3 et 6 semaines	100	1000
Argawal 1986	Rat F344	VO (alimentation), 60 jours, doses : 0; 18; 69; 284; 1156 mg/kg/jour	Augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes	69	284
Argawal 1986	Rat F344	VO (gavage), 13 jours, doses : 0; 330; 1000, 3000 mg/kg/jour	Atrophies et dégénérescences tubulaires	330	1000
NTP 1982***	Rat F344	VO (ad libitum), 104 semaines, doses : 0; 322; 674 mg/kg/jour	Dégénérescence des tubules séminifère	322	674

* Etude princeps pour la VTR orale de l'ATSDR

** Etude princeps pour la VTR orale du RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu);

***Etude princeps pour la VTR orale de l'US-EPA et OEHHA.

(VO : voie orale, T : testostérone)

Les effets du DEHP chez le rat mâle seraient dus au MEHP puisque l'administration de ce dernier à des rats nouveau-nés mime les effets du DEHP lui-même (contrairement au 2—éthylhexanol) (Li L.H., 2000).

Chez le rat mâle, les testicules représentent la première cible du DEHP (ATSDR,2002).

Des atrophies testiculaires et épидидymaires, une diminution de la concentration du zinc au niveau testiculaire, une diminution de la qualité du sperme peuvent être observés (INRS,2004). A partir de 10 mg/kg/j ou 5 mg/m³ on observe une modification des taux sérique de testostérone (Akingbemi B.T., 2001; Kurahashi N., 2005). L'exposition au DEHP peut également entraîner un retard de la séparation préputiale (300 mg/kg/jour de DEHP à des rats prépubères (21 jours) (Noriega N., 2009)).

Les cellules de Sertoli semblent être les cellules cibles de la toxicité du DEHP (Li L.H., 2000) et de ses métabolites puisqu'on observe une vacuolisation de celles-ci pour des doses de 3,7 mg/kg/jour chez le rat (Poon R., 1997). La vacuolisation serait un signe précoce d'une atteinte fonctionnelle des testicules (INRS,2006). Cependant cet effet est critiqué dans le rapport de l'ECB, un groupe d'experts a en effet conclu que la vacuolisation des cellules de Sertoli observée pourrait être due à une distorsion lors de la fixation du tissu (ECB,2008).

Bien que les cellules de Sertoli semblent être les cellules cibles au niveau testiculaire, la diminution du taux de testostérone observée dans différentes études met également en lumière un impact sur les cellules de Leydig.

L'étude de Akingbemi et al., utilise des rats Long-Evans prépubères et jeunes adultes recevant des doses de 0, 1, 10, 100 ou 200 mg/kg/jour pendant 14 ou 28 jours (Akingbemi B.T., 2001). Lors de

l'exposition pendant 14 jours, les rats prépubères présentent une diminution de la production de testostérone par les cellules de Leydig alors que paradoxalement une exposition de 28 jours entraîne une augmentation de la capacité des cellules de Leydig à synthétiser la testostérone. L'étude montre également que les rats jeunes encore en développement sont plus sensibles que les adultes, puisque ces derniers ne présentaient aucune modification dans la synthèse de testostérone après une exposition de 28 jours. Dans cette étude, une NOAEL de 1 mg/kg/jour et une LOAEL de 10 mg/kg/jour ont été déterminés pour les effets testiculaires. Selon les auteurs, l'inhibition de la production de testostérone par les cellules de Leydig serait due à une modification de la sécrétion de LH par l'hypophyse ainsi qu'à une réduction de l'activité des enzymes responsables de la stéroïdogénèse. Les auteurs expliquent également le phénomène d'augmentation de la testostérone et de la LH après 28 jours d'exposition par un mécanisme compensatoire. La diminution de la concentration en testostérone entraîne par rétrocontrôle une augmentation de la sécrétion de LH qui va à son tour relancer la synthèse de testostérone. Cependant ce mécanisme compensatoire aura à terme des conséquences néfastes sur les cellules de Leydig qui vont se détériorer prématurément, ce qui pourra provoquer des dommages sur les tubules séminifères, une perte de cellules germinales et une perturbation de la spermatogénèse (Akingbemi B.T., 2001).

Une étude de Kurahashi et al. (2005), a été réalisée sur des rats mâles pré-pubères après exposition par **inhalation** pendant 6h par jour, 5 jours par semaine, durant 4 ou 8 semaines aux doses de 0, 5 et 25 mg/m³ (Kurahashi N., 2005). Les résultats montrent une augmentation du taux de testostérone sanguine à la dose de 5 mg/m³ (effet semblable à celui observé par Akingbemi et al., 2001).

Chez la femelle

Chez le rat femelle, on observe des effets hypo-œstrogéniques qui entraînent une absence d'ovulation et des ovaires polykystiques. Selon l'étude de Takai et al. l'exposition au DEHP entraîne une prolongation du cycle menstruelle et une diminution du taux de fécondité chez des rats femelles pour des doses de 3000 mg/kg, l'effet serait dû à une activation de PPAR γ et/ou une diminution des hormones sexuelles par le DEHP (Takai R., 2009).

Il existe des données sur les effets chez le rat femelle après exposition par inhalation. En effet, chez le rat pré-pubère (21 jours au début de l'exposition) Ma et al. montrent un âge plus précoce de l'ouverture vaginale et du premier cycle menstruel ainsi que l'apparition de cycles irréguliers pour une dose de 25 mg/m³ (Ma M., 2006). Les doses testées dans cette étude sont 5 et 25 mg/m³ et les durées d'exposition 20 ou 62 jours.

La cible principale du DEHP, au niveau ovarien, serait les cellules de la granulosa du follicule préovulatoire (Lovekamp-Swan T., Davis B.J., 2003). Les follicules préovulatoires sont donc plus petits chez des rats traités avec du DEHP. Cette atteinte est ensuite à l'origine d'une baisse du taux d'œstradiol dans le sang, qui ne permet pas de provoquer le pic ovulatoire de LH.

Récapitulatif des études sur la toxicité de DEHP sur l'appareil reproducteur féminin (NOAEL/LOAEL)

Etude source	Espèce/souche	Protocole	Effet	NOAEL	LOAEL
Ma, 2006	Rats Wistar-Inamichi 21 jours	Inhalation , doses : 0, 5 et 25 mg/m ³ de PND22 à PND84 ou PND42, 6h/jour, 5j/semaine	Apparition de cycles irréguliers et augmentation du taux d'œstradiol et de LH	5 mg/m ³	25 mg/m ³
Takai, 2009	Rats Sprague-dawley	Etude de fertilité, VO, doses: 0, 300, 1000 et 3000mg/kg pendant 2 semaines	Apparition de cycles irréguliers et augmentation de la durée d'un cycle	1000 mg/kg	3000 mg/kg
Takai, 2009	Rats Sprague-dawley	Etude de toxicité répétée, VO, doses: 0, 300, 1000 et 3000mg/kg pendant 2 ou 4 semaines	Vacuolisation du stroma des cellules ovariennes	aucun	300mg/kg

(VO : voie orale)

Chez le rongeur, le DEHP et plus particulièrement son métabolite principal le MEHP a pour conséquence l'apparition de malformations (du squelette axial, des membres supérieurs et inférieurs, du système cardiovasculaire, des yeux et du tube neural) ainsi qu'une mortalité intra-utérine élevée (INRS,2004). Le MEHP est un composé tératogène (INRS,2004).

Le DEHP cause des troubles similaires au syndrome de dysgénésie testiculaire observable chez l'Homme (Kavlock R., 2002).

Plusieurs études montrent que l'exposition au DEHP pendant la grossesse entraîne une diminution de la distance ano-génitale, anomalie illustrant la perturbation endocrinienne provoquée par le DEHP (Culty M., 2008; Lin H., 2009; Parks L.G., 2000).

Dans l'étude d'Andrade et al., l'exposition au DEHP in utero et lors de la lactation de rats femelles Wistar provoque une diminution de la production de spermatozoïdes et des anomalies du tractus reproducteur (cryptorchidie) de la progéniture mâle après la puberté (Andrade A.J.M., 2006). Deux NOAEL ont été déterminées dans cette étude :

- Un premier NOAEL de 5 mg/kg/j pour l'effet : diminution de la production journalière en spermatozoïdes (significatif aux doses 15, 135 et 405 mg/kg/j, non significatif à 45 mg/kg/jour). L'absence de significativité à la dose 45 mg/kg/jour pose des doutes quant à la pertinence de la valeur 5 mg/kg/jour comme NOAEL pour la diminution de la production en spermatozoïdes.
- Un deuxième NOAEL de 1,215 mg/kg/jour pour l'effet : descente incomplète et unilatérale des testicules (observation de l'effet chez seulement un animal par groupe de dose à 5, 135 et 405

mg/kg/jour). Cependant la faible quantité d'animaux concernés par l'effet et la non continuité de celui-ci aux différentes doses rend critique ce NOAEL.

Dans l'étude de Shirota et al. un NOAEL pour l'apparition de troubles du développement testiculaire lors d'une exposition au DEHP pendant la phase d'organogenèse (jours de gestation 7 à 18 chez le rat Sprague-Dawley) a été déterminé à 125mg/kg/jour (Shirota M., 2005).

L'étude de Kobayashi et al., dans laquelle il a été administré oralement aux femelles, pendant la gestation et durant la lactation, des doses de 0, 25, 100 et 400 mg/kg., n'a, quant à elle, montré aucune différence entre les groupes traités et le groupe contrôle (au niveau du poids global, du poids des organes, des taux de T4, T3, GH et IGF1, du poids de la prostate, des vésicules séminales) (Kobayashi K., 2006).

Une étude réalisée par le NTP (Wolfe, 2003), sur 3 générations de rats Sprague-Dawley, a été considérée conforme aux guidelines de l'OCDE et BPL et donc fiable scientifiquement par l'ECB. Seul l'abstract de l'étude est disponible mais une analyse présente dans le Risk Assessment Report du DEHP a été effectuée par l'ECB (p 413 à 424). Le NOAEL pour la toxicité du développement est basé sur l'intensité plus élevée des effets testiculaires sur les générations F1 et F2 (aplasie testiculaire et épидидymaire, petits testicules, etc.), il a pour valeur 100 ppm (soit 7.9 mg/kg/jour administré à la génération F0, 4,9 mg/kg/jour pour F1 et 4,8 mg/kg/jour pour F2). Dans cette étude le NOAEL pour la toxicité testiculaire directe (ne résultant pas d'une exposition *in utero*) est donné à 4,8 mg/kg/jour également mais correspond aux effets sur F1 et F2. Le NOAEL pour la génération F0 correspondrait plutôt à 592 mg/kg/jour (valeur non retenue dans l'étude). Le NOAEL pour la fertilité est donné à 48 mg/kg/jour. L'étude n'étant pas disponible, il est difficile d'analyser de manière adéquate les données de cette étude.

5.2.4.4 Tératogénicité

Dans une étude préliminaire de tératogénicité (ECB, 2008) des rattes gestantes ont été exposées par inhalation (respirateur nasal) à des concentrations de DEHP en aérosol de 0; 0,2 ; 0,5 et 1 mg/L (soit 0, 200, 500 et 1000 mg/m³) des jours de gestation 6 à 15. Les animaux ont été sacrifiés à J16. Il a été mis en avant une prolifération des peroxyosomes par microscopie électronique. Dans les groupes 200 et 500 mg/m³ un animal présentait une augmentation modérée et un autre une augmentation marquée de la prolifération peroxyosomale. Il n'a pas été observé d'effet sur le poids corporel ou la consommation alimentaire. Cette étude a été jugée inadéquate pour l'évaluation des risques par manque de données.

Une étude de tératogénicité a été réalisée chez 25 rattes Wistar gestantes par groupe, selon la ligne directrice de l'OCDE n°414 et les principes BPL (ECB 2008). L'exposition était par inhalation de DEHP liquide sous forme d'aérosol à des doses de 0, 0,01 ; 0,005 et 0,3 mg/L (soit 0, 10, 50 et 300 mg/m³). Les mères ont été exposées grâce à un respirateur nasal 6h par jour du jour de gestation 6 à 15 (ce qui n'inclut pas la période de différenciation sexuelle mâle qui a lieu entre J16 et J19 de gestation). Il a été sacrifié 20 mères au jour 20 de gestation, et 5 mères ont été maintenues en vie jusqu'à la naissance de la progéniture.

Le nombre de foetus vivants par mère était statistiquement plus faible dans le groupe exposé à 50 mg/m³ par rapport aux témoins et le pourcentage de résorption par mère était élevé. Mais ces effets n'ont pas été observés dans le groupe exposé à la dose supérieure. Cette différence pourrait être due à la variabilité de la taille des particules entre les doses. Du fait du manque de relation dose-effets, ces observations n'ont pas été considérées liées au DEHP. Aucune autre variation des paramètres du développement chez les groupes traités par rapport aux témoins n'a été mise en évidence dans cette étude. Toutefois, l'ECB considère cette étude inadéquate pour caractériser le risque, les doses systémiques n'ayant pas été mesurées et des difficultés liées à l'administration du DEHP par inhalation rendent l'estimation des doses d'exposition aléatoire.

Les études de tératogénéicité réalisée par inhalation chez le rat ne permettent pas de conclure à un effet au niveau du développement chez les fœtus examinés.

Une étude de tératogénéicité réalisée avec des rats Wistar exposés par gavage à des doses de 40, 200 et 1000 mg/kg p.c. pendant les jours de gestation 6 à 15 (étude BASF 1995, Helling 1997 citée dans l'ECB 2008) montre des effets sérieux sur la descendance (pertes implantatoires importantes (40%), baisse du poids fœtal, augmentation de l'incidence des malformations viscérales et squelettiques (70% des fœtus par portée)) à la dose la plus forte en présence de toxicité maternelle modérée (augmentation relative du poids des reins et du foie).

Une étude de tératogénéicité réalisée avec des rats Fischer-344 exposés par gavage à des doses de 333, 500, 750 et 1120 mg/kg p.c. pendant les jours de gestation 6 à 15 (Narotsky et al., 1995 cité dans l'ECB 2008) montre une augmentation de l'incidence des micro-/anophthalmies chez les petits des mères exposées aux doses de 750 et 1120 mg/kg p.c ainsi qu'un retard à la mise bas.

Une étude de tératogénéicité réalisée chez le rat exposé à une dose de 1000 mg/kg p.c. pendant les jours de gestation 6 à 15 (Srivastava et al. (1989) cité dans l'ECB 2008) ne montre aucun effet néfaste chez les mères, aucun effet malformatif chez les fœtus et pas de mortalité foetale. Toutefois, il a été montré une augmentation du poids relatif du foie des fœtus ainsi qu'une diminution de l'activité mitochondriale de la succinate déshydrogénase, de l'ATPase, de la malate déshydrogénase et de la cytochrome C oxydase. Ces résultats confirment également que le DEHP peut passer la barrière placentaire.

Une étude de tératogénéicité réalisée avec des souris 1-CR exposées via la nourriture à des doses de 44, 91, 190.6 et 292.5 mg/kg p.c. pendant les jours de gestation 0 à 17 (NTIS, 1984; Tyl et al., 1988 citées dans ECB 2008) montre des effets sérieux sur la descendance : augmentation de l'incidence des résorptions, des mort fœtales tardives et des malformations à partir de la dose de 190.6 mg/kg p.c. en présence d'une faible toxicité maternelle : réduction du gain de poids (essentiellement du à la baisse de poids de l'utérus). Les malformations principales observées étaient majoritairement des malformations des yeux, des anomalies du tube neural, de la queue, des vertèbres et des artères.

Trois autres études résumées dans le RAR de l'ECB montrent des effets sensiblement équivalents chez la souris avec des NOAEL sur le développement proches : 91 mg/kg p.c. (Nakamura 1979, Tomita 1982), 70 mg/kg p.c. (Shiota 1982) et 40 mg/kg p.c. (Huntingdon 1997).

L'étude de Huntington et al. est conforme aux BPL. Elle a été réalisée sur des souris CD-1 par gavage. Les doses administrées sont 0, 40, 200 et 1000 mg de DEHP/kg/jour du jours 6 au jour 15 de gestation (15 femelles par dose et un groupe témoin de 30). A 1000 mg/kg/jour il y a une diminution du nombre de petits vivants par portée, un nombre plus important de résorptions et une augmentation du nombre d'anomalies post-implantatoires. Il a également été observé des anomalies cardiovasculaires, des poumons gauches trilobés, des côtes et des vertèbres fusionnées, des foies immatures ainsi que des anomalies au niveau des reins. A 200 mg/kg/j (correspondant alors au LOAEL) est constatée une incidence légèrement supérieure de fœtus avec hémorragies intra-musculaire et nasales et sinus orbital dilaté. Il a été observé également un petit nombre de fœtus avec des anomalies des vaisseaux sanguins azygos et iliaque. D'après cette étude il a été déduit un NOAEL pour la toxicité maternelle de 200 mg/kg/jour et un NOAEL pour la toxicité du développement de 40 mg/kg/jour.

Une étude réalisée chez la souris ddY-Slc avec des doses uniques de 1, 2.5, 5 et 10 ml/kg p.c. par gavage aux jours de gestion 6, 7, 8, 9 ou 10 (Yagi 1980) a montré que la période critique des effets sur le développement était les jours 6 et 7 de la gestation (100 % de mortalité des fœtus pour des doses de 5 et 10 ml/kg p.c.). Des effets malformatifs décrits dans les autres études chez la souris, étaient également retrouvés pour des doses de 2.5 ml/kg p.c. pendant cette période. Des effets sur le poids corporel des fœtus ont été observés à toutes les doses et à toutes les périodes d'administration.

L'administration de doses importantes de 4882 et 9756 mg/kg de DEHP chez des rats femelles Wistar au jour 12 de gestation entraîne une augmentation de la mortalité fœtale, du nombre de fœtus résorbés et du nombre de malformation chez les survivants (Ritter et al. 1987, cité dans ATSDR, 2003). Les malformations observées chez la progéniture étaient des hydronéphroses, des malformations cardiovasculaires et des malformations de la queue.

De plus l'apparition de malformations au niveau du tractus reproducteur mâle observées dans des études de reprotoxicité précédemment citées (Andrade 2006 ou Wolfe 2003 par exemple), met en avant le potentiel tératogène du DEHP

Etude sur le développement par exposition in utero et/ou pendant la lactation

Récapitulatif des études sur la toxicité de DEHP au cours du développement (NOAEL/LOAEL en mg/kg/jour)

Etude source	Espèce/so uche	Protocole	Effet	NOAEL	LOAEL
Gray 2009	Rat Sprague- Dawley	VO (gavage), in utero + lactation, jour de gestation 8 à jour de lactation 17, doses : 0, 11, 33, 100, 300 mg/kg/jour	Diminution de la distance ano- génitale chez les mâles, retard de puberté	100	300
			Réduction du poids des testicules et de l'épididyme	aucun	11
Lin 2009	rat Long- Evans	VO (gavage), in utero + lactation, jour de gestation 12,5 au jour post-natal 21, doses : 0; 10; 750 mg/kg/jour	Diminution du taux de testostérone à J21, diminution de l'expression de certains gènes responsables de la synthèse de T	aucun	10
Culty 2008	Rat Sprague- Dawley	VO (gavage), in utero de J14 de gestation à parturation, doses : 0; 58; 117; 234; 469; 700; 938; 1250 mg/kg/jour	Diminution du taux sanguin périphérique de testostérone	117	234
			Diminution de la distance ano- génitale	938	1250
Andrade 2006	Rat Wistar	VO (gavage), in utero + lactation, gestation jour 6 au jour post-natal 21, doses : 0,015; 0,045; 0,135; 0,405; 1,215; 5; 15; 45; 135; 405 mg/kg/jour, nécropsie à PN144	diminution de la production journalière de spermatozoïdes	5	15
			Cryptorchidie	1,215	5

Grande 2006	Rat Wistar	VO (gavage), in utero + lactation, gestation jour 6 au jour post-natal 21, doses : 0,015; 0,045; 0,135; 0,405; 1,215; 5; 15; 45; 135; 405 mg/kg/jour, observations à PN jour1, 13, 22 et 33	Retard de l'ouverture vaginale chez la progéniture femelle	5	15
Shirota 2005	Rat Sprague-Dawley	VO, jour 7 à 18 de gestation, doses : 0, 125; 250, 500 mg/kg/jour	Atteintes testiculaires	125	250
Wolfe 2003*	Rat Sprague-Dawley	Etude sur 3 générations, VO, doses pour F0 : 0,12, 0.78, 2.4, 7.9, 23, 77, 592, 775 mg/kg/jour	Sévérité des effets testiculaires en F1 (aplasie testiculaire et épидидymaire, petits testicules)	7.9	23
Moore 2001	Rat Sprague-Dawley	VO, in utero + lactation, jour de gestation 3 à jour de lactation 21, doses : 0, 375, 750, 1500, 3000 mg/kg/jour	Réduction du poids de la prostate antérieure, et rétention permanente du mamelon	aucun	375
Schilling 2001	Rat Wistar	Etude sur 2 générations, VO (alimentation), doses : 0; 113; 340; 1088 mg/kg/jour	Atrophie tubulaire focale des testicules	Aucun	113
NTIS 1984	Souris 1-CR	VO (alimentation), jour 0 à 17 de gestation, doses : 0 ; 44 ; 91 ; 190.6 ; 292.5 mg/kg/j	Toxicité de développement (augmentation du nombre d'avortement, mort fœtale, malformations)	44	91
NTIS 1984	Rat F344	VO (alimentation), jour de gestation 0 à 20, doses : 0 ; 0.5 ; 1 ; 1.5 ou 2%	Toxicité maternelle et développement	0.5% soit 357mg/kg/j	1%

Etude de référence pour l'évaluation de risque réalisée dans le RAR du DEHP (ECB,2008).

VO : voie orale, T : testostérone

5.3 Cohérence homme-animal et mécanisme d'action

5.3.1 Cancer hépatique

De nombreuses études ont mis en relief la cancérrogénicité hépatique du DEHP chez l'animal. Cependant le mécanisme d'action passerait par l'activation de récepteurs nucléaires (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, PPAR α), or cette voie d'activation est minoritaire chez l'Homme et une extrapolation de l'animal à l'Homme ne peut donc être envisagée (IARC,2000).

C'est pourquoi, en 2000, le CIRC a déclassé le DEHP de cancérogène de groupe 2B (cancérogène possible pour l'homme) au groupe 3 (inclassable quant à sa cancérrogénicité pour l'Homme).

5.3.2 Atteinte testiculaire

Les atteintes testiculaires seraient principalement dues au MEHP (INRS,2004). Plusieurs mécanismes de toxicité testiculaire du DEHP ont été évoqués dans la littérature.

L'atteinte testiculaire pourrait avoir pour origine une baisse de la stimulation des cellules de Sertoli par la FSH causée par le DEHP. Le mécanisme ne ferait pas intervenir la prolifération peroxysomale. Il n'est donc pas exclu, malgré des différences de sensibilité inter-espèce, que le mécanisme d'action soit le même chez l'homme. Par conséquent le NTP (National Toxicology Program) conclut que le DEHP pourrait causer des troubles de la reproduction et du développement chez l'Homme en cas d'exposition suffisamment importante. En revanche, ces effets seraient moins importants chez l'adulte que chez l'enfant (notamment enfant de moins de 1 an). L'atteinte des cellules de Sertoli se traduit par une diminution de la production d'androgen binding protein (ABP) et du fluide des tubules séminifères (Gray T.J., Gangolli S.D.,1986).

Cependant, selon Li et al., la toxicité testiculaire du DEHP pourrait être due à un mécanisme indépendant de la FSH ou du moins en aval de celle-ci. Selon ces auteurs, le mécanisme de toxicité du DEHP sur les cellules de Sertoli serait une perturbation de la transcription de la cycline D2, interférant alors sur la division des cellules de Sertoli (diminution dose-dépendante de l'ARNm de la cycline D2 après administration de DEHP chez des rats nouveau-nés) (Li L.H., 2000). Il n'a pas été de retrouvé de données dans la littérature équivalentes chez l'adulte.

La toxicité testiculaire du DEHP pourrait également être liée à une atteinte des jonctions gap entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales (Kang K.S., 2002), le mécanisme pourrait faire intervenir une modification de l'état de phosphorylation de la protéine Cx43 impliquée dans ces jonctions, ainsi la communication entre ces deux types de cellules seraient entachée.

Selon le NTP, l'explication de Akingbemi et al. sur le mécanisme d'action du DEHP sur les cellules de Leydig est pertinent chez l'Homme (mécanisme explicité en 5.2.7.1 de cette synthèse) (Akingbemi B.T., 2001; Kavlock R., 2002). La toxicité sur les cellules de Leydig serait donc principalement une perturbation de l'expression de certains gènes impliqués dans la synthèse de la testostérone. Selon certains auteurs, la toxicité des phtalates sur les cellules de Leydig pourrait être due à un mécanisme faisant intervenir les PPAR α , récepteurs nucléaires identifiés dans les testicules humains (Ge R.S., 2007b). L'activation des PPAR α , induirait une diminution de l'expression du récepteur PBR impliqué dans les étapes de stéroïdogénèse.

La toxicité testiculaire du DEHP pourrait également être due à une altération des systèmes de défenses contre le stress oxydatif au niveau testiculaire, ce qui aurait pour conséquence une apoptose des spermatoocytes (Kasahara E., 2002).

Dans les expérimentations animales, les doses utilisées sont souvent élevées comparativement aux doses auxquelles est confronté l'Homme. Or, il est important de noter l'effet biphasique du

DEHP mis en avant par Ge et al. qui ont montré qu'à faible dose (10 mg/kg/jour) le DEHP augmente les taux sériques de testostérone chez des rats exposés à partir de J21 de vie, avance l'âge de la puberté et augmente le poids des vésicules séminales (Ge R.S., 2007a). Au contraire, des fortes doses (750 mg/kg/jour) diminuent les taux de testostérone et retardent l'apparition de la puberté. Il est donc important de prendre en compte cette considération dans les extrapolations de l'animal à l'Homme sachant que ce dernier est vraisemblablement exposé à des faibles doses de DEHP. Cet effet biphasique s'explique peut-être cependant par le phénomène de rétrocontrôle décrit par Akingbemi et al., et qui conduirait à terme, dans les deux cas à une diminution de la synthèse de testostérone.

Cependant, il existe des variabilités inter-espèces puisque des études sur des primates non humains (ouistitis), ne montrent pas de toxicité du DEHP au niveau testiculaire, notamment dans l'étude de Tomonari et al. réalisée pendant 65 semaines et pour des doses de 0, 100, 500 et 2500 mg/kg (per os par gavage) ou encore dans celle de Pugh et al. traitant des singes *Cynomolgus* âgés de 2 ans par gavage à la dose de 500 mg/kg/ jour de DEHP pendant 14 jours (Pugh G., 2000). Cependant, la durée d'exposition semble comparativement plus faible que chez le rat. Des différences entre des souches d'une même espèce ont aussi été observées (Noriega N., 2009).

5.3.3 Toxicité sur le système reproducteur féminin

Lovekamp-Swan et Davis ont proposé un mécanisme de toxicité du DEHP sur les cellules de la granulosa. Ce mécanisme a été élaboré à partir d'études réalisées chez le rat *in vivo* et *in vitro*.

D'après ces auteurs, le MEHP, serait le métabolite actif du DEHP. Il agirait sur deux axes de la stéroïdogenèse ovarienne. Le premier serait une inhibition de la synthèse d'AMPc stimulée par la FSH. L'AMPc est nécessaire à l'activation des enzymes responsable de la synthèse de pregnenolone à partir de cholestérol. Le MEHP agirait également sur une voie indépendante de l'AMPc, en effet le MEHP activerait les PPAR α et PPAR γ , ces derniers diminuant à leur tour la transcription de l'aromatase (enzyme nécessaire à la formation de l'œstradiol à partir de la testostérone) (Lovekamp T.N., Davis B.J.,2001; Lovekamp-Swan T., Davis B.J.,2003). Il s'ensuit donc une baisse du taux sanguin d'œstradiol.

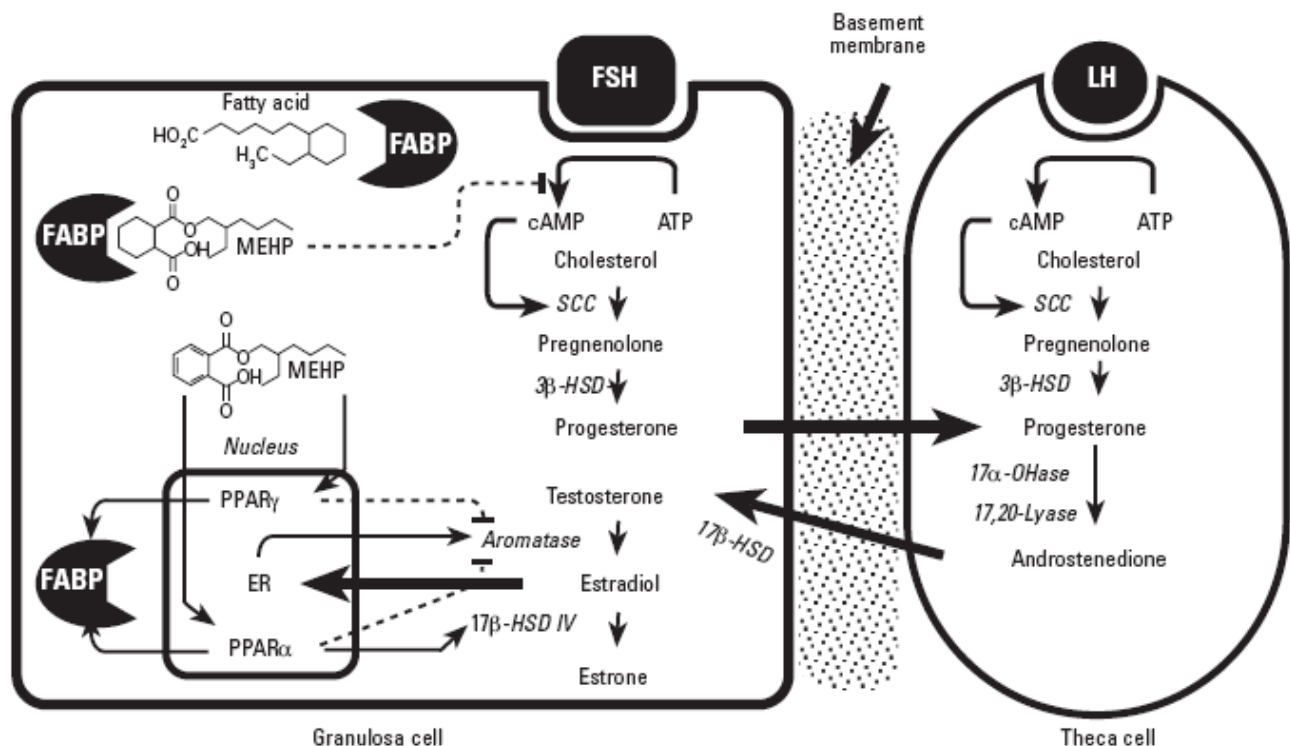


Figure 2: Mécanisme d'action du DEHP sur les cellules de la granulosa (Lovekamp-Swan T., Davis B.J.,2003)

Les PPAR γ ovariens ont été étudiés dans diverses espèces animales. Ils ont déjà été détectés chez la souris, le rat, le cochon, le mouton, la vache et l'humain (notamment dans les cellules de la granulosa d'oocytes récoltés chez des femmes qui subissaient un traitement dans le but d'une fécondation in vitro) (Komar C.M.,2005). Les PPAR γ sont impliqués dans la régulation de la stéroïdogénèse ovarienne, et notamment au niveau des cellules de la granulosa, chez toutes ces espèces. Il ne semble donc pas être exclu que le mécanisme de toxicité du DEHP observé chez le rat soit le même que chez l'Homme.

5.3.4 Toxicité du développement

La toxicité sur le développement du DEHP serait également due à son métabolite principal, le MEHP (Akingbemi B.T., 2001). Les mécanismes d'atteintes testiculaires chez le fœtus semblent proches de la toxicité chez le pré-pubère ou l'adulte.

Dans l'étude de Parks et al. des rats femelles Sprague-Dawley gravides ont été exposées au DEHP du jour de gestation 14 au jour de gestation 17,18 ou 20 à une dose de 750 mg/kg/jour (Parks L.G., 2000). En comparaison avec le groupe contrôle, les fœtus exposés présentaient une diminution significative de la production de testostérone testiculaire. Dans une expérimentation parallèle les auteurs montrent que ni le DEHP ni le MEHP ne sont capables de se lier au récepteur humain des androgènes et ne peuvent pas être considérés comme des antagonistes des récepteurs aux androgènes. Les anomalies génitales seraient donc dues à une absence de pic de testostérone lors de la période de différenciation sexuelle. La concentration en testostérone chez les fœtus mâles serait de l'ordre de celle des fœtus femelles, ce qui conduirait à une féminisation des organes reproducteurs. D'après ces auteurs, puisque l'exposition induit une diminution de la distance ano-génitale qui est elle-même due à une perturbation du taux de dihydrotestostérone (DHT), le DEHP inhiberait les effets de la DHT. Les auteurs n'excluent pas non plus le fait que les perturbations au niveau des cellules de Leydig fœtales puissent être dues elles-mêmes à des

troubles au niveau des cellules de Sertoli. En effet celles-ci sont responsables de la sécrétion de facteurs intervenant dans la différenciation des cellules de Leydig et la production de testostérone.

Le DEHP pourrait agir d'une part sur les cellules de Leydig fœtales in utero et les cellules adultes lors de la lactation. Selon Lin et al, le DEHP provoque une agrégation des cellules fœtales et pour des doses de 10 mg/kg, une analyse par PCR montre une diminution de l'expression de certains gènes spécifiques des cellules de Leydig (des transporteurs du cholestérol, des enzymes de la stéroïdogénèse), à plus fortes doses d'autres gènes sont impliqués (celui du récepteur à la LH, celui de l'enzyme de biosynthèse de la testostérone, le gène responsable de la descente des testicules, *Insl3* et le gène des jonctions cellulaires, *Gja1*) (Lin H., 2009). A plus fortes doses les auteurs notent également une diminution de certains gènes des cellules de Sertoli, qui seraient donc finalement moins sensibles que les cellules de Leydig. Lors de la lactation, il y aurait également une diminution de l'expression de certains gènes responsables de la régulation des cellules de Leydig adultes ainsi que de la synthèse des stéroïdes. Culty et al, ont également noté une modification dans l'expression de gènes codant pour des enzymes responsables de la synthèse de la testostérone (Culty M., 2008).

Liu et al. 2008 ont fait un lien entre l'exposition de souris femelles C57BL/6 en gestation au DEHP à une augmentation de l'expression de *TGFβ1* chez les fœtus et une augmentation des hypospadias. Les souris femelles ont été exposées à partir de 12 jours de gestation, l'exposition a donc eu lieu de J12 à J17 d'âge embryonnaire à des doses de 100, 200 et 500 mg/kg/jour de DEHP. Les femelles gestantes puis les fœtus ont été sacrifiés à J19 d'âge embryonnaire (Liu X., 2008). L'expression de *TGFβ1* a été détectée par une analyse par immunofluorescence, RT-PCR et Western-blot et les résultats montrent une augmentation de l'expression du *TGFβ1* (ARNm et protéine). De plus, *TGFβ1* est retrouvé plus largement dans l'épithélium urétral comparativement au groupe contrôle. Parallèlement, une augmentation de l'incidence d'hypospadias est observée (incidence augmentant avec la dose).

L'observation chez l'Homme d'un lien entre une diminution de la distance ano-génitale et l'exposition prénatale aux phtalates confirme la possibilité d'un mécanisme commun entre l'animal et l'Homme. De plus, chez l'animal, le DEHP induit des modifications de l'expression de certains gènes qui pourraient être responsables des modifications morphologiques testiculaires. Ces gènes sont présents chez l'Homme (par exemple, le gène *Insl3* responsable de la descente des testicules) et il n'est donc pas exclu que ces gènes soient aussi impliqués dans le mécanisme de toxicité chez l'Homme.

Il existe aussi des différences inter-souches sur la toxicité du DEHP au niveau du développement (les rats Sprague-Dawley sont plus sensibles que les rats Wistar) (Wilson V.S., 2007). Selon les auteurs les différences seraient dues aux niveaux en testostérone et en hormone *Insl3* différents chez les deux souches en période fœtale.

6. Construction des VLEP

6.1 Valeur Limite d'Exposition-8h

6.1.1 Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))

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 reproxicité comme effet critique.

La notion d'effets reprotoxiques a été considérée dans le sens de la Directive 2001/59/CE de la Commission du 6 août 2001 ; il s'agit des effets néfastes (ou nocifs) qui comprennent les altérations des fonctions et/ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou chez la femme ainsi que les effets néfastes non héréditaires sur la descendance (plus souvent définis comme les effets sur le développement embryofœtal). Plus précisément, il s'agit, pour les effets sur la fertilité masculine et féminine : des effets néfastes sur la libido, sur le comportement sexuel, sur les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'oogenèse, sur l'activité hormonale ou sur la réponse physiologique qui perturberait la capacité de fécondation, sur la fécondation et sur le développement, de l'ovule fécondé jusqu'à l'implantation [CE 2001].

Sur environ vingt études retenues et analysées, 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. 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

Une description des études retenues se trouve ci-dessous.

Grande et al. 2006

Il s'agit d'une étude par gavage, avec exposition *in utero* et pendant la lactation, l'observation de l'effet se fait sur la progéniture femelle, les niveaux de dose utilisées sont : 0,015 ; 0,045 ; 0,135 ; 0,405 ; 1,215 ; 5 ; 15 ; 45 ; 135 ; 405 mg/kg/jour

Les animaux sont exposés du jour de gestation 6 au jour de lactation 21.

Un NOAEL à 5mg/kg/jour a été déterminé pour un effet critique sur les femelles juvéniles : retard significatif de l'ouverture vaginale (→ retard de puberté)

L'étude a été correctement menée selon l'OCDE (période d'acclimatation, eau à volonté, cages individuelles, température, humidité). Il y a 11 à 16 femelles gravides par groupe de dose au lieu de 20 femelles gravides, mais le nombre de petits par portée (entre 9 et 13) issue de ces femelles peut être supposé comme suffisant.

La dose la plus élevée (405 mg/kg/jour) a été choisie car elle était capable d'entraîner une toxicité de la reproduction chez la progéniture mâle sans entraîner de toxicité notable chez la mère (donnée connue au préalable de l'étude). Dans cette étude il n'y avait donc pas d'effet chez les mères sauf une augmentation significative du poids du foie et des reins à 405 mg/kg/jour.

Différents paramètres tels que le poids à la naissance, le poids au sevrage, le sexe ratio et l'index de viabilité de la progéniture sont restés stables quelle que soit la dose (contrôle compris).

Une petite femelle sur 3 a été sélectionnée à PND22 (post-natal day 22) pour observation de la distance anogénitale, et décapitation tout de suite après.

Les autres sont gardées et observées jusqu'à PND33 pour l'ouverture vaginale.

L'effet critique (délai de l'ouverture vaginale) est observable à toutes les doses de 15 à 405 mg/kg/jour → NOAEL : 5 mg/kg/j

Avantages

Exposition de femelles **adultes** en gestation

Limites

- 1- exposition par voie orale (gavage) plutôt que par inhalation
- 2- exposition des femelles tout le long de la période de gestation et pendant toute la lactation (scenario peu plausible et/ou reproductible en milieu professionnel)
- 3- Effet critique sur la progéniture femelle au moment de leur puberté : effet non applicable au travailleur adulte et difficilement envisageable sur sa descendance (Cf argument 2).

David et al. 2000

Il s'agit de l'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 ; 2500 et 12500 ppm pendant 104 semaines.

Ces doses correspondent à : 0 ; 5,8 ; 28,9 ; 146,6 et 789,0 mg/kg/jour pour les mâles et 0 ; 7,3 ; 36,1 ; 181,7 et 938,5 mg/kg/jour pour les femelles.

Un NOAEL de 5,8 mg/kg/jour pour un effet critique correspondant à la survenue d'une aspermatogenèse a été déterminé dans cette étude.

L'étude est conforme à la ligne directrice de l'OCDE n°452 relative aux essais de toxicité chronique par voie orale (période d'acclimatation, conditions de température et humidité, nombre d'animaux par groupe de dose : plus de 20, nombre animaux pour essais parallèles : 10 animaux, choix des doses avec facteur 5 entre chaque, observations et examens cliniques)

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'aspermatogenèse bilatérale est observée directement chez les groupes exposés à 500, 2500 et 12500 ppm, définissant un NOAEL à 100 ppm, soit 5.8 mg/kg/jour, avec une différence significative par rapport au groupe contrôle de l'étude.

Avantages

L'étude a été réalisée sur des rats adultes donc est possiblement transposable au travailleur

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 scenario d'exposition professionnelle

L'effet critique retenu : aspermatogenèse a une bonne cohérence de transposition animal/homme

Limites

L'exposition se fait par voie orale

Wolfe et al. 2003 (étude NTP)

Il s'agit d'une étude chez le rat réalisée par le NTP et utilisée pour la caractérisation du risque dans le Risk Assessment Report du DEHP. Le but étant d'identifier les effets sur les testicules, la fertilité et le développement aussi bien via une exposition par voie orale que par inhalation.

Seul un abstract est disponible, sur le site du NTP.

Mais étude détaillée et critiquée dans le RAR. Le rapport conclut que, malgré quelques écarts et omissions par rapport aux critères OCDE concernant les études de toxicité de la reproduction et du développement sur 2 générations, la validité scientifique de l'étude n'est pas affectée. L'étude suit également les bonnes pratiques de laboratoire.

Même après explication dans le RAR, l'étude reste peu claire.

Les NOAEL retenus dans le RAR sont :

4,8 mg/kg/j pour les effets testiculaires et développementaux

46 mg/kg/jour pour les effets sur la fertilité

Les valeurs correspondent aux doses données à la génération F1 et F2.

Si une construction de VLEP à partir de cette étude devait être faite, la valeur de 7,9 mg/kg/jour correspondant à la dose reçue à la génération F0 pour des effets testiculaires observés à la génération F1 plus graves qu'à la génération F0 devrait être retenue.

Avantages

L'étude a été réalisée en partie sur des animaux adultes.

Limites

Le scénario d'exposition est peu conforme à l'exposition des travailleurs. En effet, il s'agit d'une étude multi-générationnelle où l'exposition concerne la génération F0 à l'âge adulte puis pendant la gestation et la lactation et ensuite les générations suivantes sont exposées en continu.

L'étude complète n'est pas disponible et une analyse fine des données est impossible

Akingbemi *et al.* 2001

L'étude a été réalisée par gavage, sur des rats Long-Evans dans le but d'étudier les changements de biosynthèse au niveau des cellules de Leydig. Les doses d'exposition sont : 0, 1, 10, 100 et 200 mg/kg/jour.

Plusieurs scénarii ont été menés:

Exposition indirecte par la gestation et la lactation (observation à PND 90 et uniquement à la dose de 100mg/kg/jour)

Exposition directe de PND 21 à 34 (14 jours) : juvéniles

Exposition directe de PND 35 à 48 (14 jours) : juvéniles

Exposition directe de PND 21 à 48 (28 jours) : juvéniles

Exposition directe de PND 62 à 89 (28 jours) : jeunes adultes

Le choix des doses est justifié : une précédente étude avait montré une NOAEL à 50 mg/kg/jour et une LOAEL à 100 mg/kg/jour pour la réduction de la biosynthèse de testostérone par les cellules de Leydig. Une autre étude avait confirmé l'absence de toxicité chez les mères à 200 mg/kg/jour.

Le nombre de sujet par dose : 7 pour les femelles gestantes, et 10 pour les autres semble suffisant.

Les résultats de l'étude sont les suivants : après 90 jours, il n'y a pas de différence entre les témoins et les animaux exposés pendant la gestation ou la lactation. Les paramètres pour les jeunes adultes ne présentent pas non plus de différence significative entre les contrôles et les sujets exposés.

Pour les autres expériences, on observe une **diminution** de la production de testostérone basale ou stimulé par la LH à partir de 100 mg/kg/jour pour les animaux traités 14 jours de PND 21 à 34, la même observation mais pour 10 mg/kg/jour est faite pour les animaux de PND35 à 48 (soit une NOAEL de 1mg/kg/jour).

Pour les animaux traités de PND 21 à 48 on observe également une modification à partir de la dose de 10 mg/kg/jour mais allant dans le sens d'une **augmentation** de la production de la testostérone.

Avantages

Dans le protocole d'étude, des animaux adultes sont exposés.

Limites

L'exposition des rats adultes dont les résultats pourraient être transposés aux travailleurs montre une absence d'effets

La durée d'exposition est courte, à peine 28 jours, difficilement compatible avec l'identification d'un effet long terme

Au-delà de la question de retenir une population de rats juvéniles pour construire une VLEP, cette étude rend difficile l'interprétation des résultats de l'exposition chez les juvéniles. Ceux-ci sont contradictoires pour les juvéniles traités 14 jours de PND 21 à 34, (diminution de la testostérone) et ceux traités 28 jours de PND 21 à 48 (augmentation de la testostérone). Les auteurs expliquent le phénomène d'augmentation de la testostérone et de la LH après 28 jours d'exposition par un mécanisme compensatoire. La diminution de la concentration en testostérone entraîne par rétrocontrôle une augmentation de la sécrétion de LH qui va à son tour relancer la synthèse de testostérone. Cependant ce phénomène décrit uniquement par ces auteurs rend difficile l'interprétation des résultats de l'étude.

Kurahashi *et al.* 2005

Il s'agit d'une étude par inhalation sur des rats juvéniles mâles (de 28 jours), les doses d'exposition sont : 0, 5 et 25 mg/m³, et les animaux ont été exposés pendant 4 (la moitié des animaux) ou 8 semaines (l'autre moitié).

Les animaux avaient 4 semaines lors de la randomisation pour le choix des doses. Les auteurs ne testent que deux doses en plus du groupe contrôle (3 recommandées par l'OCDE) et le choix des doses n'est pas justifié.

Il n'y a pas de NOAEL déterminé mais seulement un LOAEL. Celui-ci a pour valeur 5 mg/m³ pour l'augmentation du taux de testostérone après 8 semaines d'exposition.

Une des seules études par inhalation disponibles mais sa qualité est assez moyenne, ou en tout cas il y a un manque de détail dans l'article.

Avantages

Etude par inhalation

Limites

Exposition de rats juvéniles, les effets montrés sont donc difficilement transposables aux travailleurs adultes.

La gamme d'exposition est peu étendue (deux doses avec une absence de justification des choix de doses)

L'étude n'a pas permis de déterminer un couple LOAEL/NOAEL, elle est donc moins pertinente que les autres études qui ont pu le faire.

La durée d'exposition de 8 semaines est assez courte et est donc plutôt subchronique que chronique

Ma et al. 2006

L'étude a également été réalisée par inhalation sur des rats juvéniles femelles (de 21 jours), à des doses d'exposition de 0, 5 et 25 mg/m³, pendant 62 jours ou 20 jours.

Deux expériences dans l'étude :

Exp 1 : exposition de PND 22 à 84 et observation des cycles de PND 49 à 84, animaux sacrifiés à PND 85-88.

Exp 2 : Exposition à partir de PND 22 et sacrifice à PND 42.

Globalement l'étude est correcte selon la ligne directrice OCDE. Selon l'OCDE il faut 5 males et 5 femelles par groupe de dose, ici seule les femelles sont étudiées : 10 par groupe, cela peut donc être considéré comme adéquat.

Cependant les auteurs ne testent également que deux doses en plus du groupe contrôle, ce qui est peu même si le choix de la dose la plus faible en relation avec la valeur limite de l'ACGIH semble pertinent.

Le NOAEL découlant de cette étude est 5 mg/m³ pour l'apparition de cycles irréguliers, pour le groupe exposé 20 jours.

Avantages

Etude par inhalation

Limites

Exposition de rats juvéniles, les effets montrés sont difficilement transposables aux travailleurs adultes.

La gamme d'exposition est peu étendue (deux doses + contrôle)

La durée d'exposition est courte et plutôt considérée comme subchronique que chronique

→ Les deux seules études par inhalation ont été réalisées sur des juvéniles et elles sont de qualité moyenne. Il n'est pas pertinent de les utiliser comme étude source pour la construction de la VLEP.

CONCLUSION :

De toutes les études retenues et décrites dans ce document, celle de **David et al.** semble la plus robuste pour construire une VLEP.

En effet cette étude a été menée sur une population de rats adultes au sein de laquelle un effet critique transposable au travailleur a été clairement identifié : l'aspermato-genèse.

C'est une étude long terme (sur deux ans) avec une exposition chronique quasi vie entière d'adulte telle qu'elle peut être envisagée chez le travailleur.

L'étude est de bonne qualité et la gamme de dose choisie est suffisamment étendue pour que la dose repère trouvée soit cohérente. Par ailleurs le fait que cette dose repère soit une NOAEL plutôt qu'une LOAEL donne encore plus de validité à l'étude.

6.1.2 Extrapolation voie à voie

Chez le rongeur, il est considéré que 50% de la dose est absorbée par voie orale (ECB,2008). Au regard des études par inhalation, les données montrent un pourcentage d'absorption entre 90 et 95% (ECB,2008). Afin de rester le plus protecteur possible il est donc considéré que l'absorption par l'inhalation chez le rongeur est de 100%. Chez l'Homme la biodisponibilité par l'inhalation est considérée comme égale à 75% chez l'adulte (100% chez l'enfant) (ECB,2008). Il existe essentiellement des différences de proportions des divers métabolites produits entre les espèces (le métabolisme reste qualitativement semblable). Les données actuelles sur la voie inhalée ne permettent pas de conclure en une différence évidente entre les voies orale et inhalée pour le métabolisme et l'excrétion (ECB,2008). Le métabolisme est le même entre les différentes voies, c'est uniquement la proportion de chacun des métabolites produits qui varie. Les effets par voie orale et par voie inhalée reste sensiblement les mêmes au niveau reprotoxique (altérations des taux de testostérone chez le mâle par exemple ou encore modification de l'âge de puberté chez les deux sexes) (ECB,2008). Il n'a pas été démontré de différence de distribution entre les espèces (ECB,2008).

La méthode retenue consiste dans un premier temps à transformer le $NOAEL_{vo}$ de l'étude en $NOAEL_{inhalé\ estimé}$ en tenant compte des différences de biodisponibilité entre les deux voies (méthode d'extrapolation de voie à voie indiquée dans le rapport de l'Interdepartmental group on health risks from chemicals (IGHRC) « Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals » (IGHRC,2006)). Dans un deuxième temps, cette valeur estimée étant exprimées en mg/kg/jour comme la valeur par voie orale, on doit prendre en compte le volume inhalé par l'espèce étudiée sur une période de 8h. La valeur du volume respiratoire du rat pour une exposition de 8h est donnée dans un rapport de l'AGS (AGS,2008).

Ainsi, puisque la biodisponibilité par voie orale est de 50% et celle par voie inhalée de 100%, on obtient le rapport suivant :

$$NOAEL_{inhalé\ estimé} (mg/kg/jour) = 50/100 NOAEL_{vo}$$

Le tableau suivant est tiré d'un document de l'AGS (Committee on Hazardous Substances) qui lui-même est basé sur le Technical Guidance Document préliminaire de REACH (3.2-1B). Il donne le volume respiratoire d'un rat exprimé par kilogramme de poids corporel pour une exposition sur 8h.

	Rat	Human
Body weight	250 g	70 kg
Respiratory volume (standard; sRV)	0.2 l/min/rat => allometric scaling* 0.8 l/min/kg body weight (bw)	0.2 l/min/kg bw
↓ For various exposure periods	↓	↓
6-h exposure	0.29 m ³ /kg bw	5 m ³ /person
8-h exposure	0.38 m ³ /kg bw	6.7 m ³ /person
24-h exposure	1.15 m ³ /kg bw	20 m ³ /person
Respiratory volume during light activity at work (wRV) 8-h exposure		10 m ³ /person

* scaling factor 4 for rats - humans

Donc : $NOAEL_{\text{inhalé estimé}} \text{ (mg/m}^3\text{)} = NOAEL_{\text{inhalé estimé}} \text{ (mg/kg/jour)} / 0.38 \text{ m}^3\text{/kg sur 8h}$

Ce calcul transposé à l'étude de David et al. (David R.M., 2000) permet d'obtenir un NOAEL par inhalation chez le rat, sur 8h de **7,6 mg/m³** (extrapolé).

Cette valeur est cohérente avec les valeurs de référence obtenues lors des études effectuées directement en exposition par inhalation (Kurahashi N., 2005; Ma M., 2006).

6.1.3 Choix des facteurs de sécurité

Type de facteur	Argumentation	Valeur appliquée
FS _A	La PK est différente d'une espèce à l'autre en termes de proportion d'absorption (absorption orale inférieure chez l'Homme), de formation de tel ou tel métabolite et des voies d'excrétion. En revanche les mécanismes PD semblent identiques. Les études sont réalisées chez les rongeurs, espèce plus sensible que les primates	1
FS _H	Sensibilité entre individu chez l'adulte non connue	3
FS _L	La valeur repère est un NOAEL	1
FS _S	La voie d'exposition n'est pas la plus adaptée à la construction d'une VLEP et nécessite donc une extrapolation source d'incertitude	3

6.1.4 Valeur de VLEP-8H retenue

La valeur calculée est donc basée sur le NOAEL extrapolé de 7,6 mg/m³ issu de l'étude de David *et al.*, divisé par un facteur de sécurité de 9 (3 pour la variabilité intra espèce, et 3 pour la différence des voies d'exposition) :

$$VLEP - 8h = \frac{7,6}{1 \times 3 \times 1 \times 3} = 0,84 \text{ mg} / \text{m}^3$$

On propose donc une valeur limite d'exposition professionnelle de **0,8 mg/m³**

6.2 Valeur Limite Court Terme

6.2.1 Choix de l'effet critique

L'observation d'un effet tératogène et foetotoxique du DEHP justifie de proposer une VLCT afin de protéger la santé des travailleuses en âge de procréer et plus particulièrement leur descendance d'éventuels pics d'exposition de cette substance.

Cependant les données disponibles ne permettent pas d'identifier une étude de bonne qualité susceptible d'objectiver une relation dose/réponse pour construire la VLCT par inhalation. Il existe toutefois des données par voie orale chez le rat et chez la souris.

6.2.2 Construction de le VLCT

L'effet tératogène de la DEHP est avéré. Cet effet peut se produire lors d'une exposition aigue, cependant aucune étude n'est adéquate pour construire une VLCT basée sur cet effet sanitaire

En conséquence, le CES recommande pour le DEHP de ne pas dépasser pendant 15 min la valeur de 5X la VLEP (*i.e.* 4 mg/m³).

6.3 Mention peau

Deux valeurs de flux de perméation cutanée sont disponibles dans le rapport de l'ECB, obtenues après application de DEHP non dilué sur la peau (études *in vitro* dans les deux cas).

Si l'on considère la valeur de 5,59 µg/cm²/h pour de l'épiderme non viable obtenue après autopsie (issue de Scott et al. mais d'après l'errata de 1989, qui utilise une solution d'éthanol 50%vol. comme fluide récepteur), on peut estimer la quantité absorbée en 1h pour une surface de 2000 cm² à :

$$0,00559 \times 2000 \times 1 = 11,2 \text{ mg.}$$

En revanche si l'on considère la deuxième valeur de 0,1 µg/cm²/h dans le stratum corneum humain obtenue par une autopsie (la solution réceptrice est un tampon phosphate pH 7,1, (ECB)), la quantité absorbée devient :

$$0,0001 \times 2000 \times 1 = 0,2 \text{ mg}$$

En considérant que le volume d'air absorbé en 8h est de 10m³, et que par défaut la fraction de DEHP dans l'atmosphère absorbée par le poumon est de 0,5, la quantité de DEHP absorbée par inhalation est :

$$0,8 \times 10 \times 0,5 = 4 \text{ mg}$$

Les données issues de ces deux publications donnent les parts d'absorption cutanée suivantes :

Dans le 1^{er} cas: $11,2 / 4 = 280 \%$ de l'inhalation.

Dans le 2^e cas: $0,2 / 4 = 5 \%$ de l'inhalation.

Le stratum corneum est en principe considéré comme le facteur limitant de la pénétration cutanée, par conséquent l'étude de Barber et al. peut être considérée comme adéquate pour la détermination du flux de perméation. De plus, l'utilisation d'un tampon pH 7,1 comme solution réceptrice est plus cohérent avec les conditions physiologiques qu'une solution à 50% d'éthanol. En outre, compte-tenu des diverses observations faites sur la faible biodisponibilité du DEHP par voie cutanée chez l'Homme mais également chez l'animal, il semble plus cohérent de choisir la valeur calculée de 5% de l'inhalation comme part relative de l'absorption cutanée. Par conséquent, cette valeur étant inférieure à celle de 10% retenue par l'ECETOC pour attribuer la mention peau, **la mention peau pour le DEHP ne sera pas appliquée.**

6.4 CONCLUSION

$$\text{VLEP-8h} = 0,8 \text{ mg/m}^3$$

VLCT-15min = / (ne pas dépasser 5 fois la valeur de la VLEP-8h, soit 4 mg/m³)

Mention peau : non

ANNEXE A

Données utilisées pour estimer la biodisponibilité par voie orale pour différentes espèces et souches (ECB (ECB,2008))

Species /strain	Dose, mg/kg bw/day (duration)	Recovery		i.v. correction	Faeces (%)	Oral Bioavailability ¹	Reference
		Urine (%)					
Rat: Sprague-Dawley rat	100 (single) 1000 (single)	51 ND		ND	43 53	approximately 50%	Lake et al., 1984b
	100 (single)	30		ND	61	30%	Eastman Kodak Co., 1983; 1984a
	10 (single)	54		ND	43	approximately 50%	General Motors 1982ab
	50 (ca. 28 days)	37.5		ND	53	approximately 40%	Ikeda et al., 1980
Wistar	2.9 (single)	42		ND	57	approximately 50%	Daniel and Bratt, 1974
	50 (3 days)	50		ND	ND	approximately 50%	Lhuguenot et al., 1985
	500 (3 days)	60		ND	ND	approximately 50%	
Fischer 344	85 (single, 7 or 21 days)	53		ND	37	approximately 50%	CMA, 1982a; Lington et al., 1987; Short et al., 1987; Astill et al., 1986
	550 (single, 7 or 21 days)	64		ND	28	>50%	
	1000 (single, 7 or 21 days)	68		ND	25	>50%	
Monkeys	100 (single)	28		50%	49	42%	CMA, 1982b; 1983, 1984a; Short 1987; Astill 1986
Cynomolgus	100 (21 days)	20 and 55		50%	49 and 39	approximately 50%	Short et al., 1987; Monsanto, 1988
	500 (21 days)	4 and 13		50%	69 and 56	approximately 6%	
Marmoset	100 (single)	20-40		50%	25	approximately 45%	ICI 1982a; Shell 1982; Rhodes 1983, 1986
	2,000 (single)	4		50%	84	6%	Rhodes 1983
	2,000 (14 days)	0.9 (M) and 1.3 (F)		50%	59 (M) and 72 (F)	approximately 2%	
Human	30 mg (single)	15		50% ²	ND	37.5%	Schmid and Schliatter, 1985
Volunteers	10 mg/d (4 days)	25		50% ²	ND	37.5%	Schmid and Schliatter, 1985
	213 mg (single)	31		50% ²	ND	46.5%	Bronsch, 1987
	70 mg/d (3 days)	27		50% ²	ND	40.5%	Bronsch, 1987

1) Corrected for i.v. correction factor in non-human primates and humans

2) Based on monkey studies

ND) Not Determined

ANNEXE B

Structure des métabolites du DEHP (tiré de Albro et al. (1983) dans le rapport de l'ECB)

HOOC-C ₆ H ₄ -COOCH ₂ -CH-R'			
 R''			
Metabolite		R'	R''
I	2-ethyl-3-carboxypropyl phthalate	-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
II	2-carboxyhexyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₃	-COOH
III	2-ethyl-4-carboxybutyl phthalate	-[CH ₂] ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
IV	2-carboxymethylhexyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₃	-CH ₂ COOH
V	2-ethyl-5-carboxypentyl phthalate	-[CH ₂] ₃ COOH	-CH ₂ CH ₃
VI	2-ethyl-5-oxihexyl phthalate	-[CH ₂] ₂ -CO-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
VII	2-(2-hydroxyethyl)hexyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH
VIII	2-ethyl-4-hydroxyhexyl phthalate	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
IX	2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate	-[CH ₂] ₂ -CHOH-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
X	2-ethyl-6-hydroxyhexyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₃
XI	2-ethyl-pentyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
XII	2-ethyl-4-oxihexyl phthalate	-CH ₂ -CO-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
XIV	2-carboxymethyl-4-oxihexyl phthalate	-CH ₂ -CO-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ COOH
XV	2-ethyl-4-oxi-6-carboxyhexyl phthalate	-CH ₂ -CO-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
XVI	2-ethyl-4-hydroxy-6-carboxyhexyl phthalate	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ COOH	-CH ₂ CH ₃
XVII	2-(1-hydroxyethyl)hexyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₃	-CHOH-CH ₃
XVIII	2-carboxymethyl-4-hydroxyhexyl phthalate	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ COOH
XIX	2-(1-hydroxyethyl)-5-hydroxyhexyl phthalate	-[CH ₂] ₂ -CHOH-CH ₃	-CHOH-CH ₃
XX	2-ethyl-4,6-dihydroxyhexyl phthalate	-CH ₂ -CHOH-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₃
XXI	2-carboxymethyl-5-hydroxyhexyl phthalate	-[CH ₂] ₂ -CHOH-CH ₃	-CH ₂ COOH
XXV	2-carboxymethyl-5-oxihexyl phthalate	-[CH ₂] ₂ -CO-CH ₃	-CH ₂ COOH
XXVI	2-(1-oxethyl)hexyl phthalate	-[CH ₂] ₃ CH ₃	-CO-CH ₃

ANNEXE C

Résultats des différents tests de génotoxicité (ECB) (les références du tableau sont présentes dans le rapport de l'ECB)(ECB,2008).

Species	Protocol	Results	Reference
Bacteria			
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	Ames test 50, 100, 200, 500, 1,000, 2,000 µg/plate; +/- S9-mix (rat)	negative	Yoshikawa et al. (1983)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100,TA1535, TA1537, TA1538	Ames test 50, 100, 500, 1,000, 5,000 µg/plate, +/- S9 (rat)	negative	Rexroat and Probst (1985)*
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100,TA1535, TA1537, TA1538	Ames test 0.1, 0.5, 2.5, 5.0, 10.0 µl/plate (98-9,800 µg/plate); +/- Arochlor-induced rat liver S9; comparable to guideline study, GLP	negative	Nuodex (1980), Kirby et al. (1983)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Ames test 0.5, 5.0, 50, 500, 5,000 µg/plate, +/- S9-mix (rat); comparable to guideline study, GLP	negative	Eastman Kodak (1984b), DiVincenzo et al. (1985)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Ames test 0.15, 0.47, 1.50, 4.74, 15.0, 47.43, 150.0 µl/plate (147-14,700 µg/plate), +/- Arochlor-induced rat liver S9; comparable to guideline study, GLP	negative	CMA (1982d)*
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100,TA1535, TA1537, TA1538, TA2637	spot-test 500 µg/plate	negative	Agarwal et al*. (1985a)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Ames test 100-2,000 µg/plate -/+ S9 (rat)	negative	Agarwal et al.* (1985a)
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	Ames test 100, 333, 1,000, 3,333, 10,000 µg/plate; +/- S9-mix (rat, hamster); comparable to guideline study	negative	Zeiger et al. (1982, 1985a, 1985b)

<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	Ames test up to 1,000 µg/plate; -/+ S9 (rat)	negative	Kozumbo et al. (1982)*
<i>S. typhimurium</i> TA102	Ames test 0, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 µmol/plate (391-7,812 µg/plate), various enzymes	negative	Schmezer et al. (1988)
<i>S. typhimurium</i> TA102	Ames test up to 5,000 µg/plate; -/+ S9-mix (rat); comparable to guideline study	negative	Jung et al. (1992)*
<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA102	Ames test 0, 320, 1,000, 3,200, 10,000 µg/plate, -/+ S9-mix (rat)	negative	Baker and Bonin (1985)*
<i>S. typhimurium</i> TA100	Ames test 5 mg/plate, + S9-mix (rat)	marginally positive, see text	Tomita et al. (1982a)
<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA102	Ames test 0, 100, 200, 500, 1,000, 2,000, 5,000 µg/plate; - /+ S9 (rat)	negative	Matsushima et al. (1985)*
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	Ames test 0.30, 39, 3,900 µg/ml; -/+ S9 (rat)	negative	Warren et al. (1982)*
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	Ames test 0.02, 0.06, 0.20, 0.66, 2.00 ml urine from rats treated 15 days with 2,000 mg/kg/day; -/+ S9-mix (rat)	negative	Eastman Kodak (1984b), DiVincenzo et al. (1985)
<i>S. typhimurium</i> TM677	bacterial forward mutation assay 50, 200, 500 µg/ml; -/+ S9 (rat)	negative	Liber (1985)*
<i>E. coli</i> <i>trp</i> ⁻ (<i>uvr</i> ⁺ , <i>uvr</i> ⁻)	Ames test 50, 100, 200, 500, 1,000, 2,000 µg/plate, -/+ S9 (rat)	negative	Yoshikawa et al. (1983)
Fungi			
<i>S. cerevisiae</i> PV-1, PV-2, PV-3	gene mutation 1-1,000 µg/ml -/+ S9 (rat)	negative forward mutation (PV-1) and reverse mutation (PV-2, PV-3)	Inge-Vechtomov et al. (1985)*
<i>S. cerevisiae</i> D7	gene mutation 0, 40, 200, 1,000, 5,000 µg/ml, -/+ S9	negative point mutation	Arni (1985)*
<i>S. cerevisiae</i> D7	gene mutation up to 50 mg/ml	negative point mutation	Parry (1985)*

<i>S. cerevisiae</i> D7	gene mutation 200, 500, 1,000, 2,000, 3,000, 5,000 µg/ml; +/- S9-mix (rat)	negative point mutation	Parry and Eckardt (1985)*
<i>S. cerevisiae</i> XV185-14C, RM52	gene mutation 1,541, 3,081, 6,163, 12,325 nl/ml (1,510-12,080 µg/ml); +/- S9 (rat)	equivocal, see text	Mehta and van Borstel (1985)
<i>S. pombe</i> P1	forward mutation assay 369, 738, 1,467, 2,935, 5870 µg/ml, -/+ S9(rat)	equivocal, see text	Loprieno et al. (1985)
Mammalian cells			
Chinese hamster ovary cells CHO-K1-BH4	forward mutation (HGPRT) 5, 10, 20, 40, 80 nl/ml (4.9-78 µg/ml), +/- S9 (rat); comparable to guideline study, GLP	negative for mutant frequency	CMA (1985)*
Mouse embryo cells Balb/c-3T3	gene mutation 0, 79, 250, 791, 2,000, 7,910 nl/ml (77-7,752 µg/ml); + S9 (rat)	negative for ouabain resistance	Matthews et al. (1985)*
Mouse lymphoma cells L5178Y	gene mutation (fluctuation assay) 12.5-200 µg/ml, +/- S9 (rat)	negative for ouabain and 6-thioguanine resistance	Garner and Campbell (1985)*
Mouse lymphoma cells L5178Y TK+/-	gene mutation 184-2,468 µg/ml +S9 22-301 µg/ml -S9	negative for trifluorothymidine resistance with S9; inconclusive without S9	Amacher and Turner (1985)*
Mouse lymphoma cells L5178Y TK+/-, L5178Y clone 372+/-	mouse lymphoma assay 0, 78, 392, 1,962, 9,810 µg/ml, -/+S9 (rat)	negative	Styles et al. (1985)*
Mouse lymphoma cells L5178Y TK+/-	mouse lymphoma assay 0.016-1.0 µl/ml (15-206 µg/ml); -S9 (rat); 0.067-5.0 µl/ml (66-4,900 µg/ml) +S9 (rat); comparable to guideline study, GLP	negative	Nuodex (1981d), Kirby et al. (1983)
Mouse lymphoma cells L5178Y TK+/-	Mouse lymphoma assay, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 400, 620 µg/ml -S9 (rat); 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 20, 40, 80 µg/ml +S9 (rat)	positive	Oberly et al. (1985)
Mouse lymphoma cells L5178Y TK+/-	Mouse lymphoma assay 250, 500, 1,000, 2,000, 3,000, 5,000 nl/ml (245-4,900 µg/ml), -/+S9(rat)	negative	Myhr et al. (1985)*
Human lymphoblasts TK6, AHH-1	gene mutation 0, 200, 250, 400, 600, 750, 800, 1,000 µg/ml, -/+S9 (rat) (TK6) -S9 (AHH-1)	negative for gene-locus mutations	Crespi et al. (1985)*

Bibliographie

AGS. (2008). Risk figures and exposure-risk relationships in activities involving carcinogenic hazardous sub-stances.

Akingbemi B.T., Youker R.T., Sottas C.M. *et al.* (2001). Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phtalate. *Biol. Reprod*; 65(4):1252-9

Andrade A.J.M., Grande S.W., Talsness C.E. *et al.* (2006). A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicology*; 228(1):85-97

Arcadi, F.A., Costa, C., Imperatore, C., Marchese, A., Rapidisarda, A., Salemi, M., Trimarchi, G.R., and Costa, G. (1998). Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl) phtalate during pregnancy and suckling in Long-Evans rat. *Food Chem. Toxicol.* 36, 963-970

Astill B., Barber E., Lington A. *et al.* (1986). Chemical industry voluntary test program for phtalate esters: health effects studies. *Environ. Health Perspect*; 65(329-36

ATSDR. (2002). Toxicological profile for di(2-ethylhexyl)phtalate.

Barber E.D., Teetsel N.M., Kolberg K.F. *et al.* (1992). A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam Appl Toxicol*; 19(4):493-7

Bornehag C.G., Sundell J., Weschler C.J. *et al.* (2004). The association between asthma and allergic symptoms in children and phtalates in house dust: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect*; 112(14):1393-7

Cobellis L., Latini G., De Felice C. *et al.* (2003). High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phtalate in women with endometriosis. *Hum. Reprod*; 18(7):1512-5

Colon I., Caro D., Bourdony C.J. *et al.* (2000). Identification of phtalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health Perspect*; 108(9):895-900

Culty M., Thuillier R., Li W. *et al.* (2008). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phtalate exerts both short-term and long-lasting suppressive effects on testosterone production in the rat. *Biol. Reprod*; 78(6):1018-28

David R.M., Moore M.R., Finney D.C. *et al.* (2000). Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phtalate in rats. *Toxicol. Sci*; 55(2):433-43

Dirven H.A., van den Broek P.H., Arends A.M. *et al.* (1993). Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phtalate in urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries. *Int Arch Occup Environ Health*; 64(8):549-54

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

ECB. (2008). European Union Risk Assessment Report, bis(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP). (EUR 23384 EN).

Frederiksen H., Skakkebaek N.E., Andersson A.M. (2007). Metabolism of phtalates in humans. *Mol Nutr Food Res*; 51(7):899-911

Ge R.S., Chen G.R., Dong Q. *et al.* (2007a). Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphtalate on the timing of puberty in male rats. *J. Androl*; 28(4):513-20

Ge R.S., Chen G.R., Tanrikut C. *et al.* (2007b). Phtalate ester toxicity in Leydig cells: developmental timing and dosage considerations. *Reprod. Toxicol*; 23(3):366-73

Gray T.J., Gangolli S.D. (1986). Aspects of the testicular toxicity of phtalate esters. *Environ. Health Perspect*; 65(229-35

Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann., P., Price, M., Cooper, R.L., and Ostby, J. (1999). Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, *p,p'*-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phtalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the rat. *Toxicol. Ind. Health* 15(1-2): 94-118

Hansen J.S., Larsen S.r.T., Poulsen L.K. *et al.* (2007). Adjuvant effects of inhaled mono-2-ethylhexyl phtalate in BALB/cJ mice. *Toxicology*; 232(1-2):79-88

Hardell L., Ohlson C.G., Fredrikson M. (1997). Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *Int. J. Cancer*; 73(6):828-30

Hardell L., Malmqvist N., Ohlson C.G.r. *et al.* (2004). Testicular cancer and occupational exposure to polyvinyl chloride plastics: a case-control study. *Int. J. Cancer*; 109(3):425-9

Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P. *et al.* (2007). DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phtalate monoester and oxidative metabolites. *Hum. Reprod*; 22(3):688-95

Hauser R., Meeker J.D., Duty S. *et al.* (2006). Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phtalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*; 17(6):682-91

Huntingdon (1997). Phthalic acid, di(2-ethylhexyl) ester (DEHP): Study of embryo-foetal toxicity in the CD-1 mouse by oral gavage administration. Huntingdon, Report no 95/EHM007/0705

IARC. (2000). DI(2-ETHYLHEXYL) PHTALATE. (77):

IGHRC. (2006). Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals.

INRS. (2004). Phtalate de bis(2-éthylhexyle)-Fiche toxicologique n°161. (FT161).

INRS. (2006). Fiche DEMETER : Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) n°DEM 015.

Jaakkola J.J., Verkasalo P.K., Jaakkola N. (2000). Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am J Public Health*; 90(5):797-9

Jaakkola J.J.K., Ieromnimon A., Jaakkola M.S. (2006). Interior surface materials and asthma in adults: a population-based incident case-control study. *Am. J. Epidemiol*; 164(8):742-9

Jaakkola J.J.K., Knight T.L. (2008). The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect*; 116(7):845-53

Jaakkola J.J.K., Parise H., Kislitsin V. *et al.* (2004). Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *Am J Public Health*; 94(4):560-2

Kaiser J. (2005). Toxicology. Panel finds no proof that phthalates harm infant reproductive systems. *Science*; 310(5747):422

Kang K.S., Lee Y.S., Kim H.S. *et al.* (2002). Di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced cell proliferation is involved in the inhibition of gap junctional intercellular communication and blockage of apoptosis in mouse Sertoli cells. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*; 65(5-6):447-59

Kasahara E., Sato E.F., Miyoshi M. *et al.* (2002). Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biochem. J*; 365(Pt 3):849-56

Kavlock R., Barr D., Boekelheide K. *et al.* (2006). NTP-CERHR Expert Panel Update on the Reproductive and Developmental Toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod. Toxicol*; 22(3):291-399

Kavlock R., Boekelheide K., Chapin R. *et al.* (2002). NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod. Toxicol*; 16(5):529-653

Kevy S.V., Jacobson M.S. (1982). Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer leached from poly(vinyl chloride) blood bags following transfusion. *Environ. Health Perspect*; 45(57-64)

Kobayashi K., Miyagawa M., Wang R.S. *et al.* (2006). Effects of in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate on somatic and physical development in rat offspring. *Ind Health*; 44(4):652-60

Koch H.M., Preuss R., Angerer J. (2006). Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int. J. Androl*; 29(1):155-65

Kolarik B., Naydenov K., Larsson M. *et al.* (2008). The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ. Health Perspect*; 116(1):98-103

Komar C.M. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and ovarian function-- implications for regulating steroidogenesis, differentiation, and tissue remodeling. *Reprod. Biol. Endocrinol*; 3(41)

Kurahashi N., Kondo T., Omura M. *et al.* (2005). The effects of subacute inhalation of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on the testes of prepubertal Wistar rats. *J Occup Health*; 47(5):437-44

Lamb IV, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987). Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **88**, 255-269

- Larsen S.T., Hansen J.S., Hansen E.W. *et al.* (2007). Airway inflammation and adjuvant effect after repeated airborne exposures to di-(2-ethylhexyl)phthalate and ovalbumin in BALB/c mice. *Toxicology*; 235(1-2):119-29
- Latini G., De Felice C., Presta G. *et al.* (2003). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ. Health Perspect*; 111(14):1783-5
- Latini G., Wittassek M., Del Vecchio A. *et al.* (2009). Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int*; 35(2):236-9
- Li L.H., Jester W.F., Laslett A.L. *et al.* (2000). A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol*; 166(3):222-9
- Lin H., Lian Q.Q., Hu G.X. *et al.* (2009). In utero and lactational exposures to diethylhexyl-phthalate affect two populations of Leydig cells in male Long-Evans rats. *Biol. Reprod*; 80(5):882-8
- Liu X., He D.W., Zhang D.Y. *et al.* (2008). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases transforming growth factor-beta1 expression in fetal mouse genital tubercles. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*; 71(19):1289-94
- Lovekamp T.N., Davis B.J. (2001). Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol*; 172(3):217-24
- Lovekamp-Swan T., Davis B.J. (2003). Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ. Health Perspect*; 111(2):139-45
- Ma M., Kondo T., Ban S. *et al.* (2006). Exposure of prepubertal female rats to inhaled di(2-ethylhexyl)phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicol. Sci*; 93(1):164-71
- Matsumoto M., Hirata-Koizumi M., Ema M. (2008). Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regul. Toxicol. Pharmacol*; 50(1):37-49
- Moore M.R. (1996). Oncogenicity Study in Rats with Di (2-ethylhexyl)phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses. Unpublished.
- Nakamura, Y., Yagi, Y., Tomita, I., and Tsuchikawa, K. (1979). Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicol. Lett.* 4, 113-117
- Noriega N., Howdeshell K.L., Furr J. *et al.* (2009). Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats. *Toxicol. Sci*;
- Pan G., Hanaoka T., Yoshimura M. *et al.* (2006). 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*; 114(11):1643-8

- Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R. *et al.* (2000). The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci*; 58(2):339-49
- Parmar D., Srivastava S.P., Srivastava S.P. *et al.* (1985). Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl)phthalate through mother's milk. *Drug Metab. Dispos*; 13(3):368-70
- 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
- Pugh G., Isenberg J.S., Kamendulis L.M. *et al.* (2000). Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci*; 56(1):181-8
- Reddy B.S., Rozati R., Reddy B.V.R. *et al.* (2006). Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*; 113(5):515-20
- Roth B., Herkenrath P., Lehmann H.J. *et al.* (1988). Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *Eur. J. Pediatr*; 147(1):41-6
- Rusyn I., Peters J.M., Cunningham M.L. (2006). Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Crit. Rev. Toxicol*; 36(5):459-79
- Saint-Laurent L., Rhainds M. (2004). Les phtalates : état des connaissances sur la toxicité et l'exposition de la population générale.
- Schilling, K., Gembardt, C., and Hellwig, J. (2001). Di-2-ethylhexyl phthalate - Two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats. Continuous dietary administration. Experimental Toxicology and Ecology, BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen, FRG. Laboratory project identification 70R0491/97139. 1183 pages. (referenced as BASF 70R0491/97139 in the IUCLID file)
- Scott R.C., Dugard P.H., Ramsey J.D. *et al.* (1987). In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Perspect*; 74(223-7
- Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF (1945). Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol*; 27:135 p.
- Shiota, K. and Nishimura, H. (1982). Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEPH) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ. Health Perspect.* **45**, 65-70
- Shirota M., Saito Y., Imai K. *et al.* (2005). Influence of di-(2-ethylhexyl)phthalate on fetal testicular development by oral administration to pregnant rats. *J Toxicol Sci*; 30(3):175-94
- Silva M.J., Samandar E., Preau J.L. *et al.* (2006). Urinary oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans. *Toxicology*; 219(1-3):22-32
- Srivastava S., Awasthi V.K., Srivastava S.P. *et al.* (1989). Biochemical alterations in rat fetal liver following in utero exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Indian J. Exp. Biol*; 27(10):885-8
- Swan S.H., Main K.M., Liu F. *et al.* (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect*; 113(8):1056-61

- Takai R., Hayashi S., Kiyokawa J. *et al.* (2009). Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP) in female rats. *J Toxicol Sci*; 34 Suppl 1(SP111-SP119)
- Tandon, R., Seth, P.K., and Srivastava, S.P. (1991). Effect of *in utero* exposure to di(2-ethylhexyl) phtalate on rat testes. *Indian J. Exp. Biol.* **26**, 1044-1046 Tomita, I., Nakamura, Y and Yagi, I. (1977). Phthlaic acid esters in various foodstuffs and biological materials. *Ecotox. Environ. Safety*, 1, 275-287
- 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
- Wilson V.S., Howdeshell K.L., Lambright C.S. *et al.* (2007). Differential expression of the phtalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after *in utero* DEHP exposure. *Toxicol. Lett*; 170(3):177-84
- Wirth J.J., Rossano M.G., Potter R. *et al.* (2008). A pilot study associating urinary concentrations of phtalate metabolites and semen quality. *Syst Biol Reprod Med*; 54(3):143-54
- Wolfe. (2003). Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when diethylhexylphtalate (CES 117-81-7) was administered to Sprague-Dawley rats in the diet. *NTP Study*;
- Yagi, Y., Nakamura, Y., Tomita, I., Tsuchikawa, K., and Shimoi, N. (1980). Teratogenic potential of di- and mono-(2-ethylhexyl) phtalate in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **4**, 533-544

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

Le présent rapport est construit à partir de la fiche de recueil de données « métrologie » établie par le prestataire pour trois phtalates, dont a été extrait la métrologie propre à la mesure du di-2-éthylhexylphtalate.

1- Introduction

L'objectif de cette synthèse est d'évaluer les méthodes de mesure du di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) dans l'air des lieux de travail.

Ce phtalate, dont quelques propriétés physiques sont données dans le tableau suivant, est très peu volatil, son point d'ébullition étant élevé (385°C à la pression atmosphérique) et de fait sa tension de vapeur relativement faible.

Poids moléculaire	390.57 g/mole
Point d'ébullition (°C)	385°C à 1013 hPa 230°C à 7hPa
Point de fusion (°C)	-55°C à -42°C (selon les sources)
Tension de vapeur à T°C	3,4. 10 ⁻⁵ Pa à 10hPa à 20°C
Densité à T°C	0,98 g/cm ³ à 20°C
Facteurs de conversion	1 ppmv= 16,2 mg/m ³ à 20°C et 1013 hPa 1 ppmv= 15,87 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,063 ppm
Solubilité	3 µg/l à 0,1 g/l à 20°C (selon les sources)
Forme physique - aspect	Liquide huileux incolore
Formule brute	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Classification	N° CAS : 117-81-7 N° EINECS : 204-211-0

Des valeurs limites sont fixées dans une majorité de pays européens, mais ont été retenues dans le tableau suivant celles correspondant à la France, l'Angleterre et l'Allemagne, ainsi que celles fixées aux Etats-Unis.

DHEP	VLEP 8h	VLCT	Source et remarques
	mg/m ³	mg/m ³	
France	5 (indicatif)		Gestis
Allemagne	10		DFG (2000)
	10	80	Gestis
Angleterre	5	10	Gestis
USA-OSHA	5	10 (*)	(*)Valeur PEL obsolète depuis 1989 (appliquée dans certains états) – Source : HSDB.
	5	5	Gestis
USA-NIOSH	5 (10 heures)	10	Valeurs limites recommandées (REL) du NIOSH (1997)
USA-ACGIH	5		Valeur guide TLV (2002) ACGIH
Union Européenne	-	-	-

En France, la VLEP 8 heures (5 mg/m³) est indicative et il n'existe pas de VLCT. Cette valeur est reprise dans 15 autres pays européens, à l'exception de l'Allemagne (valeur limite DFG égale à 10 mg/m³) et de la Suède et du Danemark (VLEP = 3 mg/m³) ou de la Pologne (VLEP = 1 mg/m³).

Dans 12 pays européens, il existe une VLCT 15 minutes, dont les valeurs sont comprises entre 1 mg/m³ (Russie) et 80 mg/m³ (Allemagne).

Aux Etats-Unis, la VLEP 8 heures fixée par l'O.S.H.A., le N.I.O.S.H. et l'A.C.G.I.H est fixée à 5 mg/m³. Pour le N.I.O.S.H., la valeur limite correspond en fait à une durée de 10 heures.

Les valeurs de la VLCT 15 minutes données par l'O.S.H.A. sont de 10 mg/m³, valeur obsolète depuis 1989 mais encore appliquée dans certains états, et de 5 mg/m³, valeur donnée dans la base Gestis.

La VLCT 15 minutes recommandée par le NIOSH (10 mg/m³) correspond à une REL (recommended exposure limit).

L'ACGIH ne fixe pas de VLCT 15 minutes.

Par ailleurs, en ce qui concerne les utilisations de ce phtalate, la production européenne du DEHP a notablement baissé de même que son utilisation dans les applications industrielles qui concernent principalement la fabrication des plastifiants.

En 1994, la production mondiale est estimée entre 1 et 4 millions de tonnes.

Le DHEP reste, parmi d'autres phtalates, celui dont la production est la plus importante (221000 tonnes en 2004 en Europe). Environ 800 industries dans l'Union Européenne utilisent du DEHP ou des préparations contenant du DEHP.

Ce phtalate a des applications notamment comme plastifiant dans les produits polymères (soit 95% de son utilisation totale) dans les matériaux flexibles en polymères, dans la formulation et production de produits polymères et non polymères et la gestion des déchets (recyclage du papier imprimé, incinération des produits renfermant du DEHP).

2-Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues

Parmi les méthodes proposées par le prestataire pour la mesure de ce phtalate dans l'air, il convient d'établir une distinction selon que l'on vise le prélèvement d'un aérosol de ce phtalate ou le prélèvement un mélange constitué d'un aérosol et d'une phase gazeuse (phase « mixte »).

C'est pourquoi il convient de préciser pour chaque méthode, si elle s'applique à la détermination de l'aérosol ou du mélange aérosol+ phase gazeuse.

Par rapport aux 5 méthodes répertoriées par le prestataire :

- 1 méthode (méthode 1) mettant en œuvre un prélèvement sur filtre et/ou un prélèvement sur support adsorbant, permet l'échantillonnage de l'aérosol et de la phase gazeuse.
- 2 méthodes (méthodes 2 et 3) mettant en œuvre un prélèvement sur filtre seul, permet l'échantillonnage de l'aérosol seul.

La méthode 1 se décline à travers 3 protocoles (I.N.R.S., O.S.H.A. , M.D.H.S.) qui se différencient par la nature du support adsorbant et la nature du solvant de désorption.

En outre, une autre méthode, non mentionnée par le prestataire, et s'appliquant aussi à l'échantillonnage de la phase « mixte » mais en mettant en œuvre un autre support, un solvant de désorption et une méthode analytique différents de ceux de la méthode 1.

La méthode 2 correspond à un seul protocole décrit par l'I.R.S.S.T.

La méthode 3 correspond à un seul protocole défini par le N.I.O.S.H.

Les principes de ces méthodes et protocoles sont regroupées dans les tableaux suivants .

Méthode	Principe	Protocoles associés
1 échantillonnage de la phase « mixte »	Prélèvement sur tube adsorbant et/ou filtre Désorption dans un solvant Analyse par CPG (détecteur FID/ECD)	Protocole I.N.R.S.- fiches métropol 96 (2006) et I (2008) Protocole O.S.H.A. –method 104 (2005) Protocole M.D.H.S. 32 (1987)
2 échantillonnage de l'aérosol	Prélèvement sur filtre Désorption dans un solvant Analyse par HPLC (détecteur UV)	Protocole IRSST – méthode 155-1
3 échantillonnage de l'aérosol	Prélèvement sur filtre Désorption dans un solvant Analyse par CPG	Protocole NIOSH –NMAM 5020 (1994)

Les principes de chacun des protocoles associés à la méthode 1 sont précisés ci-après.

Méthode 1 Protocole I.N.R.S.	Prélèvement sur mousse de polyuréthane (2 pages) Désorption dans le toluène (10 ml) Ou : prélèvement sur filtre en fibres de quartz (φ 37 mm)
Méthode 1 Protocole O.S.H.A.	Prélèvement sur tube OVS-Ténax (filtre en fibre de verre +2 pages ténax 140/70 mg) Désorption dans le toluène (4 ml)
Méthode 1 Protocole M.D.H.S.	Prélèvement sur tube Ténax (2 pages 30/15 mg) Désorption dans le cyclohexane (0,5 ml)
Pour chaque protocole, l'analyse est réalisée par chromatographie en phase gazeuse (détecteur FID) ou ECD (plus de sensibilité).	
Autre méthode [voir H.S.T. – ND 2266-206-07 – I.N.R.S.] du B.G.I.A. (n° 7080-1991) : - prélèvement sur ensemble filtre acétate de cellulose + tube gel de silice puis désorption dans le méthanol. Analyse par chromatographie liquide haute performance (détecteur UV)	

Les principes des méthodes 2 et 3 sont donnés dans le tableau suivant.

Méthode 2 Protocole I.R.S.S.T.	Prélèvement sur filtre en nitrate de cellulose (\varnothing 37 mm) Désorption dans un mélange acétonitrile/eau (70/30) Analyse par chromatographie liquide haute performance (détecteur UV)
Méthode 3 Protocole N.I.O.S.H.	Prélèvement sur filtre en ester de cellulose Désorption dans le sulfure de carbone (2 ml) Analyse par chromatographie en phase gazeuse (détecteur FID)

L'examen des 3 méthodes et 5 protocoles précédents conduit, pour les caractéristiques de performances mentionnées, aux observations suivantes.

1.4. Système de prélèvement

Pour l'ensemble des méthodes, le dispositif de prélèvement est bien mentionné (caractéristiques du support adsorbant et/ou du filtre) et le débit de prélèvement défini.

Les conditions opératoires du prélèvement (débit, volume maximal recommandé) sont données.

Le débit de prélèvement est généralement fixé à 1 l/min dans les protocoles I.N.R.S., O.S.H.A. I.R.S.S.T. et à 100 ml/min, adopté pour un prélèvement de 8 h (ou de 500 ml/min pour des prélèvement de courte durée) dans le protocole M.D.H.S., ce débit dépendant généralement de la nature du dispositif de prélèvement (adsorbant et/ou filtre) et de la capacité de l'adsorbant.

Dans le protocole du N.I.O.S.H., le débit recommandé peut atteindre entre 1 et 3 l/min.

Par ailleurs, le volume maximal de prélèvement est plus court dans les protocoles de l'I.N.R.S. et de l'I.R.S.S.T., puisqu'il ne dépasse pas 30 litres (soit 30 min de prélèvement) et dans le protocole M.D.H.S., où il ne dépasse pas 50 litres, même si on peut prélever pendant une durée de 8 heures.

Par contre, le volume de prélèvement peut atteindre 240 litres (soit 4 h de prélèvement) dans le protocole O.S.H.A. et 200 litres (soit plus de 3 h de prélèvement) dans le protocole N.I.O.S.H.

1.5. Conditions de conservation des échantillons

Comme le montrent les essais réalisés dans les protocoles de l'INRS et de l'OSHA, les taux de récupération sont de l'ordre de 95 à 100%, lorsque les filtres ou tubes adsorbants (mousses de polyuréthane, ténax) utilisés sont conservés à température ambiante pendant 8, voir 15 jours.

1.6. Préparation des échantillons

Seul le protocole I.N.R.S. décrit de façon précise les conditions de désorption des supports de prélèvement (filtres en fibres de quartz et mousses de polyuréthane).

1.7. Conditions analytiques

Seul le protocole de l'I.N.R.S. donne des informations plus complètes sur les conditions de désorption (volume de désorption) et d'analyse par chromatographie en phase gazeuse (conditions chromatographiques, mode d'étalonnage). Les données d'analyse correspondant aux autres protocoles étant plus succinctes ou absentes.

1.8. Limites de détection et de quantification

Seul le protocole de l'O.S.H.A. précise explicitement la limite de détection, soit 16 µg/m³ et la limite de quantification, soit 55 µg/m³, pour un volume prélevé de 240 litres, dans les conditions analytiques adoptées dans ce protocole.

Ces limites ont été obtenues à partir du dopage d'un tube OVS-ténax avec respectivement 3,9 µg, pour la limite de détection et 13,1 µg pour la limite de quantification de DEHP.

1.9. Domaine de validation

Ce domaine est défini en fonction des conditions de prélèvement et débit adoptés et s'étend:

- de 0,1 à 2 VLEP pour le protocole INRS
- de 0,5 à 25 mg/m³, soit de 0,1 à 5 VLEP pour le protocole MDHS
- de 1 à 20 mg/m³, soit de 0,2 à 4 VLEP pour le protocole NIOSH

Bien qu'il ne soit pas explicitement donné dans le protocole OSHA, la limite de quantification indiquée précédemment montre que la limite inférieure de ce domaine est égale à 0,01 VLEP.

1.10. Volume de claquage

Dans le protocole de l'OSHA., le volume de claquage sur l'ensemble filtre en fibre de verre et tube de ténax (140+70 mg) dépasse 300 litres, à un niveau de concentration de 2 VLEP. et dans des conditions d'hygrométrie élevées (80%) . Ce volume étant supérieur au volume maximal recommandé montre qu'il n'y a donc pas de risque de claquage du tube OVS-Ténax.

Par contre, dans le protocole du MDHS., il est démontré qu'en plaçant 2 tubes de ténax (30+15 mg) en série, dans les conditions de débit choisies et pour un prélèvement de l'ordre de 6 à 7 heures, représentant un volume d'air prélevé de 42 litres maximum, volume qui est pourtant inférieur au volume maximal recommandé, on observe un claquage de l'ordre de 20% (20% du composé est présent sur le 2ème tube adsorbant).

Ce volume de claquage est mentionné comme étant indépendant du type de tube, du débit de prélèvement et de la concentration.

1.11. Coefficient de désorption

Le coefficient de désorption déterminé :

- dans le protocole de l'INRS, pour des concentrations comprises entre 0,1 et 2 VLEP, est de l'ordre de 100%, avec de la mousse de polyuréthane et de 98% avec les filtres en fibres de quartz. Ces valeurs correspondent de façon plus précise au coefficient d'adsorption/désorption
- dans le protocole de l'OSHA, pour des concentrations comprises entre 0,5 et 2 VLEP, est en moyenne de 99,5% avec des tubes OVS ténax, sans qu'il soit fait de distinction entre celui obtenu avec le filtre de fibre de verre et celui obtenu avec le ténax.

1.12. Sélectivité, spéciation

Les méthodes analytiques mises en œuvre, qu'il s'agisse de la chromatographie en phase gazeuse ou de la chromatographie en phase liquide, permettent, par le choix de conditions chromatographiques optimales (nature de colonne, conditions de séparation) d'assurer la sélectivité de l'analyse et de ne mesurer que le DEHP séparé d'autres composés interférents.

1.13. Incertitude de mesure

L'incertitude de mesure élargie est estimée à 11% incluant l'incertitude liée à l'échantillonnage et à l'analyse dans le protocole OSHA.

Dans le protocole MDHS, l'incertitude globale est estimée à 18% incluant un biais de 5%

Aptitude de la méthode à mesurer un VLCT 15 min

En France, il n'existe pas de valeur de VLCT

En supposant une V.L.C.T. égale à 3 VLEP 8 h, soit 15 mg/m^3 , pour un prélèvement de 15 minutes à un débit de 1 l/min (soit 15 litres) la quantité qui serait mesurée pour une concentration égale à la moitié de la VLCT soit $7,5 \text{ mg/m}^3$ serait égale à 112 μg , quantité qui est nettement supérieure à la quantité minimale, 13,1 μg , correspondant à la limite de quantification du protocole de l'OSHA.

3. Discussion et recommandations

Compte tenu que le di-2-éthylhexylphtalate est un phtalate très peu volatil, donc n'existant pas sous forme gazeuse à la température ambiante, la détermination de l'aérosol seul est pertinente, ce qui conduirait à s'orienter vers une méthode ou un protocole proposant un prélèvement sur filtre, tels que le protocole INRS sur filtre en fibre de quartz, la méthode 2 de

l'IRSST sur filtre en nitrate de cellulose ou la méthode 3 du NIOSH sur filtre en ester de cellulose.

Il est apparu au cours de l'évaluation des différentes méthodes et protocoles que les performances des méthodes 2 et 3 sont très insuffisamment documentées.

En revanche, le protocole proposé par l'INRS comporte des éléments de validation suffisants, même si certaines performances ne sont pas données (volume de claquage, limites de détection et de quantification).

De plus, ce protocole indique qu'un support adsorbant, la mousse de polyuréthane, peut aussi être mise en œuvre pour le prélèvement de l'aérosol à la place d'un filtre en fibre de quartz.

Il a même été démontré, selon une réévaluation plus récente de la méthode de prélèvement, que la mousse de polyuréthane serait même plus adaptée que le filtre, à cause de la dégradation possible, du coefficient d'adsorption-désorption du DEHP dans le toluène sur le support en fibre de quartz [1].

Toutefois, ce protocole a clairement mis en évidence que le volume maximum recommandé ne doit pas dépasser 30 litres, ce qui correspond à un prélèvement de 30 minutes.

Pour ce qui concerne les 2 autres protocoles associés à la méthode 1, et qui visent plutôt l'échantillonnage d'une phase « mixte » suivi d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse, ils ne présentent comme différences entre eux que la nature du dispositif de prélèvement. C'est le protocole de l'OSHA pour lequel une majorité de performances est déterminée, qui se révélerait alors comme le mieux validé. Le protocole du MDHS, bien que développant un certain nombre d'éléments de validation, présente une limitation du fait du risque de claquage du support adsorbant recommandé (tube de ténax de capacité 30+15 mg) dans certaines conditions de prélèvement (prélèvements de l'ordre de 6 à 7 h) ; ce qui conduit à exclure ce protocole et le classer en catégorie 2.

De toute évidence, ce sont les protocoles de l'INRS et de l'OSHA qui sont les mieux validés. Cependant, le protocole de l'INRS qui limite la durée de prélèvement possible à 30 minutes sur le support (filtre ou mousse de polyuréthane), ne permet pas de couvrir une période de prélèvement représentative d'une journée de travail aux fins d'une comparaison à la VLEP.

Le protocole de l'INRS est donc à classer en catégorie 2.

Finalement, seul protocole de l'OSHA pourra être retenu et classé comme méthode en catégorie 1. En effet, ce protocole permet d'assurer un prélèvement de 4 h maximum, suffisant aux fins d'une comparaison à la VLEP.

Il conviendra cependant de compléter les données de validation de ce protocole en précisant davantage les conditions du dispositif d'adsorption (filtre en fibre de verre et tube de ténax de capacité 140+70 mg) et les conditions analytiques. A ce sujet, le protocole INRS pourra être utile puisque le solvant de désorption est le même.

La méthode de mesure du DEHP retenue consiste donc en un prélèvement sur un tube OVS-ténax (filtre en fibre de verre + tube de ténax de capacité 140+70 mg) d'une désorption dans le toluène et une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur par ionisation de flamme, où un détecteur par capture d'électrons, si l'on souhaite augmenter la sensibilité analytique.

Le tableau suivant synthétise le classement retenu pour les protocoles et méthodes évalués.

Méthode	Remarques	Classement
1 – protocole 2 (OSHA)	Validation suffisante – prélèvement jusqu’à t=4h	1
1- protocole 1 (INRS)	Validation suffisante mais limitation par la durée de prélèvement (30 min)	2
1 – protocole 3 (MDHS)	Validation suffisante mais risque de claquage des tubes	2
2 (IRSST)	Eléments de validation insuffisants	2
3 (NIOSH)	Eléments de validation insuffisants	2

4. Référence bibliographique

[1] - Hygiène et sécurité du Travail – INRS – ND 2266-206-07

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil de données métrologie

Di-2-éthylhexylphtalate (n°CAS 117-81-7)

Informations généralesIdentification de la substance

Nom	di 2 ETHYLHEXYLPHTALATE (DEHP)
Synonymes	1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-ethylhexyl) ester Bis(2-ethylhexyl) 1,2-benzenedicarboxylate Bis(2-ethylhexyl) o-phthalate Bis(2-ethylhexyl) phtalate Di(2-ethylhexyl) phtalate Diisooctylphtalate Dioctyl phtalate Dioktyyliftalaatti, Diottilftalato, Dioplast O Di-sec-octyl phthale DOP (pseudo-synonym, incl. also other isomeric forms of the alcohol part) Ethylhexyl phtalate Genomoll 100, Genomol 100 S food, Genomol 100 S Med., Octyl phtalate Phthalsaeuredi-(2-ethylhexyl)ester, Phthalsaeurediisooctylester, Phthalsaeuredioctylester, Phthal saurebis-(2-ethylhexyl)ester Phthalic acid dioctyl ester Phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester 2 ethylhexylphtalata VESTINOL AH
N° CAS	117-81-7
N° EINECS	204-211-0
Formule brute	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Forme physique, aspect	Liquide huileux incolore

Propriétés physico-chimiques

L'annexe A présente les références consultées pour compléter le tableau suivant.

Poids moléculaire	390,57
Point d'ébullition (°C)	385 °C à 1013 hPa 230°C à 7 hPa
Point de fusion (°C)	-55°C à -42°C <i>(selon les sources)</i>
Tension de vapeur à t °C	$3,4 \cdot 10^{-5}$ Pa à 10hPa à 20°C
Densité à t °C	0,98 g/cm ³ à 20°C
Facteurs de conversion	1ppmv=16,2mg/m ³ à 20°C et 1013 hPa 1 ppm = 15,87 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,063 ppm
Solubilité	3µg/L à 0,1 g/L à 20°C <i>(selon les sources)</i>

VLEP existantes

DEHP

	VLEP 8h			VLCT			Valeur plafond		Notation peau	Source/date	Remarques
	ppm	mg/m ³ (1)	Caractère (2)	ppm	mg/m ³ (1)	Caractère (2)	ppm	mg/m ³ (1)			
Union Européenne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
France	-	5	indicatif	-	-	-	-	-	-	INRS (circulaire du 13/05/87) ; IARC vol 77 . valeur de 1993 ; GESTIS	-
Allemagne (MAK)	-	10	S/O	-	-	-	-	-	-	ICSC – DFG 2000 / IARC vol 77 . valeur de 1999	-
	-	10	S/O	-	80	-	-	-	-	GESTIS	-
Angleterre	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993; GESTIS	-
USA - OSHA	-	5	S/O	-	10(cf. remarque *)	-	-	-	-	HSDB (NIOSH-1997)	PEL (Permissible Exposure Levels= valeurs limites admissibles * valeur obsolète depuis 1989 (encore appliquée dans certains états)
	-	5	S/O	-	5	-	-	-	-	GESTIS	-
USA - NIOSH	-	5 (10 h)	S/O	-	10 (15 min.)	-	-	-	-	NIOSH-1997	REL (Recommended Exposure Limits) = Valeurs limites d'exposition recommandées
USA – ACGIH	-	5	S/O	-	-(cf. remarque **)	-	-	-	-	INRS ; ICSC-ACGIH 2002	TLV (Threshold Limit Values) = valeurs guides

											** Le NIOSH fait référence à une STEL de 10 mg/m ³ datant de 1993-1994 (valeur non reprise par HSDB)
Argentine	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1991	-
Autriche	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
	-	3	S/O	-	5	-	-	-	-	GESTIS 2007/2008	-
Belgique	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de -1993 ; GESTIS	-
Canada	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1994; GESTIS	-
République Tchèque	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
Danemark	-	5	S/O	-		-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
	-	3	S/O	-	6	-	-	-	-	GESTIS	-
Finlande	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1998	-
Hongrie	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
	-	10	S/O	-	40	-	-	-	-	GESTIS	-
Irlande	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1997	-
Japon	-	5	S/O	-	-	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1998	-
NL	-	5	S/O	-	-	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-

Philippines	-	5	S/O	-	-	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
Pologne	-	1	S/O	-	5	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1998	-
Fédération RUSSE	-	-	-	-	1	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
Slovaquie	-	5	S/O	-	10	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
Suède	-	3	S/O	-	5	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
Suisse	-	5	S/O	-	-	-	-	-	-	IARC vol 77 . valeur de 1993	-
Espagne		5	S/O							GESTIS	

(1) Sauf cas des fibres : la VLEP est exprimée en nombre de fibres par unité de volume (f.cm⁻³)

(2) Préciser le caractère contraignant ou indicatif de la valeur limite. Si cet item est sans objet, noter S/O.

Proposition de VLEP en cours d'étude : /

Utilisations professionnelles de la substance (secteurs, activités, métiers, produits.....)*Historique de la production du DEHP*

La production mondiale de DEHP en 1994 a été estimée entre 1 et 4 millions de tonnes / an. Le volume de production de DEHP dans l'Europe occidentale était 595.000 tonnes / an en 1997. Des informations récentes de l'industrie (Mai 2005) montre que le l'utilisation de DEHP dans l'UE est tombé à 221000 en 2004, tandis que l'utilisation des phtalates DINP et DIDP ont augmenté pendant la même période. Quelques 800 industries dans l'UE utilisent du DEHP ou des préparations avec DEHP.

Usages

- plastifiants dans les produits polymères (95% de l'utilisation totale), principalement dans le PVC souple ;
- matériaux flexibles en polymères (environ 30%) ;
- formulation et production de produits polymères et non-polymères
- gestion des déchets (recyclage du papier imprimé, déchetage des voitures, incinération des produits contenant du DEHP, élimination de terre avec produits contenant du DEHP, déchets restant dans l'environnement)

R.A.R (European Union Summary Risk Assessment Report - 2008)]

Producteurs et/ou importateurs

Les principaux producteurs sont les suivants :

DEHP
-ALUSUISSE ITALIA SPA
-ATOCHEM
-BASF AG
-BASF ESPANOLA S. A.
-BP CHEMICALS LTD.
-CELANESE GMBH
-CHIMEN SRL
-DALTRADE LTD
-DOW CORNING LIMITED
-DSM RESINS
-EASTMAN CHEMICAL B.V.
-ENICHEM S.P.A.
-EPENHUYSEN CHEMIE N.V.

-HELM AG
-HELM AUSTRIA GESMBH
-HOECHST AG
-HUELS AG
-ICI C&P FRANCE SA
-MORTON INTERNATIONAL LIMITED
NESTE OXO AB
NESTE OY CHEMICALS
NEUBER GES.M.B.H.
NOVARIA S.P.A
OEXNO OLEFINCHEMIE GMBH
OXENO OLEFINCHEMIE GMBH
SHELL NEDERLAND CHEMIE B.V.
SISAS SPA
SOCIETE CHIMIQUE DE LA COURNEUVE
UCB CHEMICALS
VOS B.V.
ÛMV - CHEMIE

[ESIS (European Chemical Substances Information System)]

Méthodes de prélèvement d'air et d'analyse des lieux de travail existantes

Définitions préalables :

Méthode : Ce terme désigne le principe d'une méthode de mesurage d'un polluant dans l'air des lieux de travail. Il englobe la technique de prélèvement et la technique d'analyse.

Par exemple : prélèvement à l'aide d'une pompe sur un tube adsorbant charbon actif, désorption CS₂ et analyse par GC/FID.

Protocole : Ce terme désigne les modes opératoires publiés par des organismes reconnus.

Recensement des protocoles et méthodes disponibles pour la substance considérée

Il s'agit ici de recenser les différents protocoles de mesurage du polluant dans l'air des lieux de travail.

Les protocoles similaires correspondant à une même méthode sont ensuite regroupés.

La liste des principaux recueils et bases de données consultés figurent en annexe B.

Les méthodes recensées permettent l'évaluation de l'exposition professionnelle (méthodes de mesure individuelle). Les protocoles spécifiant des mesures à poste fixe uniquement, des

mesures environnementales ou des mesures de la qualité de l'air intérieur (habitation) ne sont pas listés dans ce chapitre.

Ils pourront néanmoins faire l'objet d'une description s'il n'existe pas de protocole de mesure individuelle.

Le tableau suivant est complété par :

- une description succincte du principe de chaque méthode,
- les protocoles similaires correspondant à la méthode.

N°	Méthode	Protocoles similaires
1	Prélèvement actif mixte sur tube, désorption au toluène et analyse par CPG	INRS - Fiches METROPOL n° 96 V01 - 2006, (méthode valable pour les 3 composés étudiés), fiche I V02 - 2008
2	Prélèvement actif mixte sur tube, désorption au toluène et analyse par CPG	OSHA – Method 104 (méthode valable pour les composés CAS n°117-81-7 et n° 84-74-2)
3	Prélèvement actif mixte sur tube, désorption au cyclohexane et analyse par CPG	HSE – MDHS 32 – 1987 (méthode valable pour le composé CAS n°117-81-7)
4	Prélèvement actif aérosol sur filtre et CLHP - UV	IRSST – guide d'échantillonnage des contaminants dans l'air des milieux de travail – 8 ^e édition : Méthode 155-1 non publiée (méthode valable pour le composé CAS n°117-81-7)
5	Prélèvement actif aérosol sur filtre et CLHP - UV	Méthode 308-1 non publiée (méthode valable pour le composé CAS n°84-74-2)
6	Prélèvement actif aérosol sur filtre, désorption au CS ₂ et analyse par CPG	NIOSH -NMAM – 5020, Issue 2 - 1994 (méthode valable pour le composé CAS n°117-81-7)

Description des méthodes, données de validation, performances et caractéristiques.

Lorsque l'information n'est pas disponible, il est indiqué NR pour non renseigné ou NA, lorsque l'information n'est pas appropriée.

Etudes en cours sur les COV :

-Validation d'une méthode de prélèvement global pour l'identification des polluants organiques volatils présents dans les atmosphères de travail – Département Métrologie des Polluants – INRS – en cours depuis 2004.

-Prélèvement et analyse de polluants atmosphériques organiques - Département Métrologie des Polluants – INRS – en cours depuis 2003.

Méthode n°1

Paramètres		Méthode METROPOL fiches 96 et I
Gaz/vapeur Aérosol Mixte		MIXTE
Prélèvement	Actif / passif	<i>Actif : pompe et tube ou cassette de prélèvement</i>
	Système de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> • Tube en verre : <i>Longueur = 150 mm</i> <i>Diamètre intérieur = 8 mm contenant 2 tronçons de 4 cm de mousse polyuréthane de densité 25-27 kg/m³</i> OU • Cassette porte filtre en polycarbonate ou polypropylène (pour les phtalates à partir de C19): <i>Diamètre = 37 mm avec filtre en fibres de quartz</i> • Pompe de prélèvement
Paramètres		Méthode METROPOL fiches 96 et I
Prélèvement	Débit	<i>Débit = 1 L/min.</i>
	Volume	<i>Volume recommandé = 30L</i>
	Durée	<i>30 mn</i>
Analyse	Préparation échantillon	<i>Les 2 tronçons de mousse sont désorbés ensemble dans 10 mL de toluène</i> <i>Pour les cassettes en polycarbonate, déorption du filtre hors de la cassette dans 10mL de toluène et rinçage possible</i>

		<p>des parois avec 4mL d'hexane</p> <p>Le filtre peut être désorbé par percolation de 4mL de toluène dans la cassette si elle est en polypropylène.</p>
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur FID (ou détecteur à capture d'électrons pour plus de sensibilité)
	Paramètres analytiques	<p>Application du protocole de niveau 1 du « Guide pour la mise au point des méthodes de prélèvement et d'analyse des polluants gazeux dans les atmosphères de travail » (Fiche METROPOL F) :</p> <p>Colonne capillaire ou semi-polaire, phase non polaire équivalente BP1</p> <p>Etalonnage externe</p> <p>Température injection = 290-300 °C</p> <p>Température détecteur = 290-300 °C</p>
Domaine de validation		<p>Validation pour des concentrations comprises entre 1/10 et 2 x VME (quand elle existe).</p> <p>Les conditions sont NR, mais par défaut, les valeurs de débit, volume et durée sont identiques à celles du prélèvement, soit : débit = 1 L/min, volume = 30 L et durée = 30 mn.</p>

Paramètres	Méthode METROPOL fiches 96 et I
-------------------	--

<p align="center">Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</p>	<p>Valeurs moyennes :</p> <p>Essais réalisés pour des concentrations entre 0,5 et 10 mg/m³</p> <p><u>Pour le DEHP :</u></p> <p>-en tubes : K_T (coefficient d'adsorption-désorption = 99,9%, écart-type = 1,04%)</p> <p>-en cassettes : K_T (coefficient d'adsorption-désorption = 97,9 %, écart-type = 2,21 %)</p>
<p>Taux de récupération</p>	<p>NR</p>
<p>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</p>	<p>NA</p>
<p>Paramètres</p>	<p align="center">Méthode METROPOL fiches 96 et I</p>
<p>Capacité / Volume de claquage</p>	<p>NR</p>
<p>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</p>	<p>NR</p>

<p align="center">Essais de conservation et de stockage avant analyse</p>	<p>-Les tubes et les filtres peuvent être conservés au moins 8 jours avant analyse. La conservation à température ambiante est possible.</p> <p>-Essais de conservation (stockage des tubes à température ambiante) :</p> <p>-pour le DEHP :</p> <p>Sur tubes : valeur moyenne de $K_C = 97,1\%$, écart-type : 1,42% (Quantité de substance correspondant à un prélèvement de 30L à 1 L/min : 15 μg (0,5 mg/m^3) ; 150 μg (5 mg/m^3) ; 300 μg (10 mg/m^3))</p> <p>Sur cassette : valeur moyenne de $K_C = 95,3\%$, écart-type : 1,26 % (Quantité de substance correspondant à un prélèvement de 30L à 1 L/min : 15 μg (0,5 mg/m^3) ; 150 μg (5 mg/m^3) ; 300 μg (10 mg/m^3))</p>
<p align="center">Paramètres</p>	<p align="center">Méthode METROPOL fiches 96 et I</p>
<p align="center">Conditions environnementales</p>	<p>NR</p>
<p align="center">Sélectivité</p>	<p>La présence probable de phtalates dans de nombreux matériaux, il est impératif de vérifier l'absence d'interférents sur des échantillons à blanc (solutions de désorption de filtres ou de tronçons de mousse dans des cassettes ou tubes non utilisés pour le prélèvement)</p>
<p align="center">Spéciation</p>	<p>Méthode applicable pour une famille</p>

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode METROPOL fiches 96 et I	Protocole similaire ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires		NR	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°2

Paramètres		OSHA Méthode 104
Gaz/vapeur Aérosol Mixte		AIR Selon le support de prélèvement (tube adsorbant), les composés sont supposés sous forme : MIXTE
Prélèvement	Actif / passif	Actif : pompe et tubes
	Système de prélèvement	Prélèvement sur tubes OVS TENAX (140/70 mg) (7,5cm x 6 mm ID x 13 mm OD)
Paramètres		OSHA Méthode 104
Prélèvement	Débit	Débit recommandé = 1 L/min
	Volume	Volume recommandé pour les échantillons TWA= 240L Volume recommandé pour les échantillons STEL= 15L
	Durée	TWA : 240 mn

		<i>STEL : 15 mn</i>
Analyse	Préparation échantillon	<i>4 mL de toluène</i>
	Technique d'analyse	<i>CPG FID</i>
	Paramètres analytiques	<i>Température injection = 270 °C Température détecteur = 275 °C Les limites de détection de la méthode d'analyse sont 0,10 et 0,09 ng pour le DBP et le DEHP.</i>
Domaine de validation		<i>NR</i>

DONNÉES DE VALIDATION										
Paramètres	OSHA Méthode 104	Protocole similaire ⁽¹⁾								
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	<p><i>La moyenne d'efficacité de désorption des phtalates du OVS-Tenax, sur toute la gamme de 0,5 à 2,0 fois la concentration cible, a été respectivement 99,8%, 99,5% pour le DBP et DEHP.</i></p> <p><i>Les efficacités de désorption des phtalates (exprimées en %) aux temps suivants ; 0,05 ; 0,1 et 0,2 fois le temps de la concentration cible sont :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Temps</th> <th>DEHP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.05× TC</td> <td>98,3</td> </tr> <tr> <td>0.1 × TC</td> <td>95,5</td> </tr> <tr> <td>0.2 × TC</td> <td>99 ,8</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>(TC = Target Concentration)</i></p>	Temps	DEHP	0.05× TC	98,3	0.1 × TC	95,5	0.2 × TC	99 ,8	
Temps	DEHP									
0.05× TC	98,3									
0.1 × TC	95,5									
0.2 × TC	99 ,8									
Taux de récupération	99,1% pour le DBP et 99,8% pour le DEHP pour des échantillons stockés à température ambiante pendant 15 jours									
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA									

Capacité / Volume de claquage	<i>Volume de claquage: > 300 L dans les conditions suivantes:</i> - débit de prélèvement : 1 L/min, - humidité relative : 80% à 25°C - concentration : 10 mg/m ³	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	
DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	OSHA Méthode 104	Protocole similaire ⁽¹⁾
Essais de conservation et de stockage avant analyse	<i>Essais de conservation sur 36 échantillons :</i> 6 échantillons analysés le jour de la préparation 15 échantillons stockés à 5°C 15 échantillons stockés à température ambiante (22°C) Analyse d'échantillons à intervalles de temps différents et jusqu'à 15 jours de stockage Stockage pendant 15 jours : A température ambiante :taux de récupération > 96,4% pour le DBP et > 101,4% pour le DEHP A 5°C : > 98,3 pour le DBP et > 94,5% pour le DEHP	

Conditions environnementales	NR	
Sélectivité	<p><i>Interférences à l'échantillonnage :</i></p> <p><i>La présence d'autres contaminants organiques dans l'air réduit la capacité de l'échantillonnage de recueillir ces phtalates.</i></p> <p><i>Suspicion d'interférences doit être signalé au laboratoire avec les échantillons présentés.</i></p> <p><i>Interférences analytiques :</i></p> <p><i>Tout composé qui produit une réponse FID et ayant le même temps de rétention que l'un des analytes ou étalon interne est un interférent possible. Si un interférent potentiel est signalé, il doit être examiné avant que les échantillons soient désorbés. En règle générale, les conditions chromatographiques peuvent être modifiées de façon à séparer un interférent de l'analyte.</i></p>	
Spéciation	Méthode applicable pour une famille	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		OSHA Méthode 104	Protocole similaire ⁽¹⁾
Conditions de détermination	Estimation de l'incertitude élargie	<p><i>Incertitude élargie (intervalle de confiance à 95% = $\pm 10,6\%$ pour le DEHP)</i></p> <p><i>Dont :</i></p> <p><i>Incertitude liée à l'échantillonnage = 5%</i></p>	

de VME		<i>Incertitude liée à l'analyse = 1,15% pour le DEHP</i> <i>Erreur standard estimée et 5,4% (DEHP)</i> <i>Essais de reproductibilité réalisés</i>	
	Limite de détection	<i>DEHP : LD = 16 µg/m³ (volume prélevé de 240 L)</i> <i>Mode de détermination : dopage de l'échantillon avec des quantités de phtalates variant entre 0 et 50 µg soit 2,4 µg sur le tube pour le DBP et 3,9 µg pour le DEHP</i>	
	Limite de quantification	<i>DEHP : LQ = 55 µg/m³ (volume prélevé de 240 L)</i> <i>Mode de détermination : dopage de l'échantillon, soit 8,1 µg sur le tube pour le DBP et 13,1 µg pour le DEHP</i>	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	<i>NR</i>	
	Limite de détection	<i>NR</i>	
	Limite de quantification	<i>NR</i>	
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires	<p><i>Précautions particulières :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>-hydrogène (gaz d'alimentation du détecteur (en plus de l'air reconstitué) : détection des fuites éventuelles</i> <i>-nécessité de vérifier l'absence d'interférents dans les échantillons à blanc</i> <p><i>Les précautions de sécurité (échantillonnage) :</i></p> <p><i>Le matériel d'échantillonnage devrait être accordée au travailleur de telle manière à ne pas interférer avec le rendement au travail ou à la sécurité. Toutes les pratiques en matière de sécurité qui s'appliquent à la zone de travail en cours d'échantillonnage doivent être suivies.</i></p> <p><i>Précautions analytiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Coller aux règles fixées dans votre plan d'hygiène des produits chimiques.</i> <i>Évitez le contact avec la peau et l'inhalation de tous les produits chimiques.</i> 		

Porter des lunettes de sécurité et un vêtement de travail à tout moment dans le laboratoire

(1) Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

(2) Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n° 3

DESCRIPTION		
Paramètres	Méthode HSE – MDHS 32	Protocole similaire ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	Selon le support de prélèvement (tube adsorbant), les composés sont supposés sous forme : MIXTE	
Prélèvement	Actif / passif	Actif : pompe et tube de prélèvement
	Système de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> • Tube en acier inoxydable : Longueur = 90 mm Diamètre intérieur = 5 mm, diamètre extérieur = 6 mm contenant 2 tronçons de TENAX (30mg et 15mg) OU éventuellement : • Tube en verre type NIOSH (TCAN) : Longueur = 70 mm Diamètre intérieur = 4 mm, OD = 6 mm, contenant 2 plages de 30 et 15 mg de TENAX • Pompe de prélèvement
Prélèvement	Débit	100 mL/min pour 8h de prélèvement Débit plus important pour des exposition plus courte mais débit toujours inférieur à 500

		<i>mL/min.</i>	
	Volume	<i>Volume recommandé = 50L</i>	
	Durée	<i>8h</i>	

DESCRIPTION			
Paramètres		Méthode HSE – MDHS 32	Protocole similaire ⁽¹⁾
Analyse	Préparation échantillon	<i>Désorption sous hotte avec 0,5 mL de cyclohexane</i>	
	Technique d'analyse	<i>Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur FID</i>	
	Paramètres analytiques	<i>NR</i>	
Domaine de validation		<i>Entre 0,5 et 25 mg/m³ Les conditions sont NR, mais par défaut, les valeurs de débit, volume et durée sont identiques à celles du prélèvement, soit : débit = 100 mL/min, volume = 50 L et durée = 8h.</i>	

Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	<p><i>L'efficacité de désorption du DEHP peut varier en fonction du type et du lot utilisé de TENAX.</i></p> <p><i>Il est nécessaire de déterminer l'efficacité de désorption de chaque lot avant échantillonnage.</i></p> <p><i>Critère : >75 %</i></p>	
Taux de récupération	<p><i>82% déterminé à partir d'un prélèvement d'environ 6-7h avec deux tubes en série</i></p>	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	<p>NA</p>	
Capacité / Volume de claquage	<p><i>NR, mais un essai réalisé sur un prélèvement d'environ 6-7h avec deux tubes en série a montré que :</i></p> <p><i>18% de la quantité totale de phtalate est retrouvée sur le second tube.</i></p> <p><i>le volume de claquage est indépendant du type de tube, du débit de prélèvement et de la concentration)</i></p>	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	<p>NR</p>	

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode HSE – MDHS 32	Protocole similaire ⁽¹⁾
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR	
Conditions environnementales	Orientation verticale du tube	
Sélectivité	En cas de présence de composés interférents dans l'air, le laboratoire d'analyse doit être averti La modification des conditions analytiques peut permettre d'éviter les interférences.	
Spéciation	Méthode applicable pour le DEHP mais également pour d'autres phtalates La méthode ne permet pas de dissocier le di-2-éthylhexylphtalate et le diisooctyl phtalate du fait de la proximité de leur temps de rétention. Si les deux composés sont présents, la méthode fournit la concentration totale.	
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	Incertitude globale = 18% Biais = 5%
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	NR
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	NR
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
Informations complémentaires	Cette méthode n'est pas considérée comme méthode de référence	
		page 98

(1) Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

(2) Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°4

DESCRIPTION		
Paramètres	Méthode IRSST 155-1	Protocole similaire ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	NR dans la méthode Selon le support de prélèvement (filtre), les composés sont supposés sous forme : AEROSOL	
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Filtre de prélèvement en nitrate de cellulose WHATMAN 7188003 (NC-37)
Prélèvement	Débit	Débit = 1 L/min.
	Volume	Volume recommandé VEMP = 30L Volume recommandé VECD = 15 L
	Durée	NR
Analyse	Préparation échantillon	Désorption avec mélange acétonitrile/eau (70/30)
	Technique d'analyse	CLHP-UV
	Paramètres analytiques	LQ = 1,7 µg pour le DEHP et 1,5 µg pour le DBP

Domaine de validation	<i>NR</i>	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	<i>NR</i>	
DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode IRSST 155-1	Protocole similaire ⁽¹⁾
Taux de récupération	<i>NR</i>	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	<i>NA</i>	
Capacité / Volume de claquage	<i>NR</i>	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	<i>NR</i>	

Essais de conservation et de stockage avant analyse	<i>Essais de conservation : NR</i> <i>Conditions de conservation : au réfrigérateur</i>	
Conditions environnementales	<i>NR</i>	
Sélectivité	<i>NR</i>	
Spéciation	<i>NR</i>	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode IRSST 155-1	Protocole similaire ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires			

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°5

DESCRIPTION		
Paramètres	Méthode IRSST 308-1	Protocole similaire ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	NR dans la méthode Selon le support de prélèvement (filtre), les composés sont supposés sous forme : AEROSOL	
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Filtre de prélèvement en nitrate de cellulose WHATMAN 7188003 (NC-37)
Prélèvement	Débit	Débit = 1 L/min.
	Volume	Volume recommandé VEMP = 30L
	Durée	NR
Analyse	Préparation échantillon	Désorption avec mélange acétonitrile/eau (70/30)
	Technique d'analyse	CLHP-UV
	Paramètres analytiques	NR

Domaine de validation	NR	
DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode IRSST 308-1	Protocole similaire ⁽¹⁾
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NR	
Taux de récupération	NR	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR	
Conditions environnementales	NR	

Sélectivité	NR	
Spéciation	NR	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

NR : Non renseigné

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode IRSST 308-1	Protocole similaire ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	
	Limite de détection	NR	
	Limite de quantification	NR	
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
Informations complémentaires			

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°6

DESCRIPTION		
Paramètres	Méthode NIOSH -NMAM – 5020	Protocole similaire ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	NR dans la méthode Selon le support de prélèvement (filtre), les composés sont supposés sous forme : AEROSOL	
Prélèvement	Actif / passif	<i>Actif</i>
	Système de prélèvement	<i>Filtre</i>
	Débit	<i>1 à 3 L/min.</i>
	Volume	<i>Volume mini. = 10L à 5 mg/m³</i> <i>Volume maxi.. = 200 L</i>
	Durée	<i>NR</i>
Analyse	Préparation échantillon	<i>Désorption avec 2mL de CS₂</i>
	Technique d'analyse	<i>CPG FID</i>
	Paramètres analytiques	<i>Température d'injection : 300 °C</i> <i>Température de détection : 300 °C</i> <i>Température de la colonne : 200 à 250 °C</i>

		<i>LD = 0,01 mg/échantillon</i>	
--	--	---------------------------------	--

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode NIOSH -NMAM – 5020	Protocole similaire ⁽¹⁾
Domaine de validation	2 à 10 mg/m ³ pour un échantillon de 30 L à 23 °C et 25 °C et 767 mm et 761 mm Hg 1 à 20 mg/m ³ pour un échantillon de 50 L	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NR	
Taux de récupération	107%	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NR	
Capacité / Volume de claquage	NR	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	
Essais de conservation et de stockage avant analyse	NR Stabilité des échantillons ≥ 6 j à 25°C	
Conditions environnementales	NR	
Sélectivité	NR	
Spéciation	NR	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES		
Paramètres	Méthode NIOSH -NMAM – 5020	Protocole similaire ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VME	Estimation de l'incertitude élargie	<i>Incertitude globale (dispersion statistique): S = 0,057</i> <i>Incertitude analytique (dispersion statistique) : S = 0,05 à 0,07</i> <i>Erreur de justesse = non significative</i>
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	NR
Conditions de détermination de VLCT (ou 3VME-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	NR
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES		
Informations complémentaires		

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 3 VME avec un prélèvement sur 15 min

Classement des méthodes selon les performances annoncées et les données de validation

Les méthodes retenues pour une comparaison avec des valeurs limites, doivent satisfaire aux exigences précisées dans la norme NF EN 482 :2006.

Les principaux critères et leur niveau d'exigence sont rappelés dans le tableau ci-dessous.

Le niveau de conformité est classé selon deux catégories :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait),
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Critères	Exigences	Méth 1	Méth 2	Méth 3	Méth 4	Méth 5	Méth 6	
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).	Oui		Oui	Oui		Oui	
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.	Oui		Oui	Non (éléments manquants)		Oui	
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur <ul style="list-style-type: none"> • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) <ul style="list-style-type: none"> • Débit de diffusion • Conditions environnementales <p style="text-align: center;"><u>Exigences supplémentaires</u></p>	Oui					Non (insuffisamment explicité)	
		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		NA		Oui	NA	NA	NA	NA
		Non		NA	Non (éléments insuffisants)	Non	Non	Oui
					NA	NA	NA	
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>	Oui		Non	Non (éléments insuffisants)		Non (éléments insuffisants)	
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites	Oui		Oui	Oui		Oui	
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées	Oui		Non	Non (insuffisant)		Oui	

Critères	Exigences	Méth 1	Méth 2	Méth 3	Méth 4	Méth 5	Méth 6
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)	Oui		Oui	Non		Oui
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL ≤ 50 % (VL court terme) 0.1 à 0.5 VL ≤ 50 % (VL 8h) 0.5 à 2 VL ≤ 30 % (VL 8h)	Non	Oui	Oui	Non		Oui
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	Oui		Oui	Non		Non
Catégorie		1		1	2		2

Méthode		Domaine de validation	Limite de quantification	Problèmes de sélectivité et/ou de spéciation	Applicable pour la VLCT ?	Commentaires	Catégorie 1 ou 2
n°	Détail						
1	Prélèvement sur tube et / cassette, désorption au toluène et analyse et analyse par CPG	Oui	NR	Oui	NR		1
2			Oui				1
3	Prélèvement sur tube, désorption au cyclohexane et analyse et analyse par CPG	Oui	NR	Oui	NR		1
4	Prélèvement sur filtre et CLHP – UV	NR	NR	NR	NR		2
5							2
6	Prélèvement sur filtre, désorption au CS ₂ et analyse par CPG	Oui	NR	NR	NR		2

Annexe A

Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.

- European Union Risk Assessment Reports. Consultables sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>).
- IUCLID Dataset - European Commission - European Chemicals Bureau, consultable sur le site Internet <http://ecb.jrc.it>.
- KIRK-OTHMER – Encyclopedia of Chemical Technology, New York, John Wiley and sons
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 5^e éd., 2005, New-York, John Wiley and sons
- Environmental Health Criteria. World Health Organization, Genève, disponible sur le site: <http://www.inchem.org/>
- International Chemical Safety Cards. IPCS. Disponibles sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. Disponibles sur le site : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php>
- Index Merck (Index MERCK : The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Thirteenth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2001),
- Toxnet, Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases. Disponibles sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site : <http://www.hbcnetbase.com/welcome.asp> (accès payant)
- Fiches toxicologiques INRS. Disponibles sur le site : <http://www.inrs.fr>
- J.L. Vignes, G André, F. Kapala. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7^{ème} édition 1997 –2006. Voir mise à jour sur <http://www.sfc.fr/Donnees/acc.htm>

Annexe B

Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.

Principales sources à consulter.

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm
- UK: HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
http://www.irsst.qc.ca/fr/_listersst.html#B
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

Annexe C

Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	<p>Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales <p><u>Exigences supplémentaires :</u></p> <p>Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire)</p> <p>Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.</p>
Transport et stockage	<p>Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.</p> <p>Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.</p>
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites

Critères	Exigences	
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées	
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)	
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL \leq 50 % (VL court terme)	0.1 à 0.5 VL \leq 50 % (VL 8h) 0.5 à 2 VL \leq 30 % (VL 8h)
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	

Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

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

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM **Prénom** **Dates de déclaration des intérêts**

Rubrique de la DPI

Description de l'intérêt

Analyse Afsset : *en cas de lien déclaré*

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
DIERS	Brigitte	14 décembre 2006

		09 juillet 2007
	VB	
	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS) N'a pas participé aux travaux	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
DONNADIEU-CLARAZ	Marie Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/ N'a pas participé aux travaux	
FALCY	Michel Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON	Françoise N'a pas participé aux travaux	17 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
FASTIER	Antony Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER	Sonia	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	/ Aucun lien déclaré	
HAGUENOER	Jean-Marie Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
KERDINE-ROEMER	Saadia N'a pas participé aux travaux	03 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	

MACÉ	Tatiana Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset:	/	
PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset:	/	
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
SOYEZ	Alain Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
STOKLOV	Muriel Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré	08 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré	15 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr