

# Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

## AUTEURS :

A. Erb, P. Marsan, M. Burgart, A. Remy, A.M. Lambert-Xolin, F. Jeandel, O. Hanser, A. Robert, département Toxicologie et biométrie, INRS

## EN RÉSUMÉ

Les composés organiques volatils (COV) font partie intégrante des ambiances de travail. Leur présence, particulièrement en cas de polyexposition, peut engendrer à terme des effets délétères sur la santé des salariés. Pour évaluer ces polyexpositions, un protocole prélèvement-analyse a été mis en place afin de doser simultanément 11 COV aromatiques et chlorés (benzène, éthylbenzène, toluène, o-, m-, p-xylènes, styrène, dichlorométhane, chloroforme, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène) dans l'urine. Sa pertinence, en termes de sensibilité et de faisabilité, a ensuite été vérifiée sur des urines de salariés d'entreprises utilisatrices de ces composés, dans divers secteurs industriels et notamment en raffineries.

## MOTS CLÉS

Multi-exposition /  
Méthodologie /  
Surveillance  
biologique /  
Solvant /  
Évaluation des  
risques / Produit  
chimique /  
Risque chimique /  
Biométrie

**L**a polyexposition des salariés, définie comme les expositions par des voies multiples – l'inhalation, l'ingestion et/ou le contact cutané – à des agents/nuisances multiples, qu'ils soient chimiques, biologiques, physiques [1], sur leurs lieux de travail, fait partie des préoccupations des services de santé au travail, et les composés organiques volatils (COV) sont particulièrement ciblés. En effet, beaucoup de COV sont dangereux pour la santé, notamment ceux classés CMR (cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction). Les plus fréquents en milieu de travail sont les composés aromatiques et les chlorés. Les premiers sont utilisés notamment dans toutes les industries de pétrochimie, de fabrication et d'utilisation de polymères, résines, vernis et peintures. Les composés chlorés ont été largement substitués, mais ils sont encore utilisés dans certains secteurs d'activité, comme l'industrie de la synthèse organique ou les

laboratoires d'analyse. Ces deux familles de composés peuvent être retrouvées simultanément, par exemple dans la synthèse organique et l'industrie pétrochimique. Les COV font partie des nombreux produits chimiques regroupés sous le nom de solvants. Ils entrent ainsi dans la composition de beaucoup de produits couramment utilisés dans l'industrie : peintures, colles, encres, dissolvants et dégraissants. Ils peuvent aussi être un sous-produit de combustion ou de chauffage lors de la fabrication, un déchet ou encore être présents dans les produits de nettoyage. Traditionnellement, l'évaluation du risque chimique lié à des substances volatiles passe par la recherche et la quantification de ces composés dans l'air des lieux de travail, prélevés au niveau des voies respiratoires des salariés. Cependant, la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte la charge de travail et donc le débit ventilatoire du salarié suivi, entraînant une sous-estimation de la quantité de toxique inhalé

## Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés

comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

pendant la journée de travail, qui peut être importante en cas de travail physique intense. En mesurant la dose interne, la biométrie intègre la charge de travail dont l'intensité a un impact significatif sur les niveaux excrétés de certains solvants, principalement les plus solubles dans le sang [2, 3]. Dans ce contexte, l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) recommande d'utiliser la biométrie pour évaluer les expositions aux COV [4]. La biométrie prend aussi en compte les habitudes de vie du salarié, comme son statut tabagique, elle permet d'évaluer l'efficacité des équipements de protection individuels mis en place et présente

également l'avantage de pouvoir être réalisée *a posteriori*, lorsque cela est nécessaire, par exemple lors d'expositions accidentelles.

Le plus souvent, la biométrie est réalisée sur les urines car les prélèvements urinaires présentent l'avantage d'être faciles à collecter et non-invasifs. Généralement, les métabolites des composés d'intérêt sont recherchés dans les urines. Dans le cas des COV, il est plus pertinent de quantifier les formes non-métabolisées car les concentrations urinaires en COV résultent uniquement d'un processus de diffusion tubulaire passive. Ce dernier point leur confère donc une certaine indépendance vis-à-vis du métabolisme

propre à chaque individu, permettant ainsi, pour une même exposition, de limiter les variations inter-individuelles [5 à 8]. C'est notamment le cas pour le benzène, pour lequel le dosage du benzène urinaire non-métabolisé s'avère plus adapté que celui de ses métabolites, l'acide t,t-muconique ou l'acide S-phénylmercapturique, principalement dans le cas des faibles expositions professionnelles [9 à 13]. Même si seulement de faibles, voire très faibles, fractions des COV inhalés (de 0,005 % à 2 %) sont excrétées sous forme non-métabolisée dans les urines (tableau I), leur stabilité en fait des biomarqueurs de choix, et la sensibilité des techniques

> TABLEAU I : RÉCAPITULATIF DES VALEURS DE RÉFÉRENCE DISPONIBLES POUR LES COV ÉTUDIÉS

| Composé              | Valeur limite biologique urinaire (VLB/BEI)                                    | Population générale (VBR/BGV)                   | Excrétion urinaire sous forme non-métabolisée | Concentrations urinaires en fin de poste (en fonction des concentrations atmosphériques)  | VLEP-8h (ppm) |
|----------------------|--|---|---|---|---------------|
| Benzène [14]         | /  | 0,3 µg/L (pour les non-fumeurs) (RAC-ECHA 2018) | <1 %  | À 0,03 - 0,3 - 1 ppm : 0,5* - 2,75 - 7,5 µg/L (valeurs EKA)<br>À 0,05 ppm (valeur limite d'exposition recommandée) : 0,7 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (RAC-ECHA 2018) | 1             |
| Toluène [15]         | 30 µg/L en fin de poste (ANSES 2011, ACGIH 2010)                               | 0,4 µg/L (ANSES 2011)                           | 0,06 %  | /   | 20            |
| Éthylbenzène [16]    | /  | /   | <1 %  | /   | 20            |
| Styrène [17]         | 40 µg/L en fin de poste (ANSES 2014, ACGIH 2015)                               | /   | <2 %  | /   | 23,3          |
| Xylènes [18]         | /  | /   | 0,005 %                                       | À 100 ppm (4h) : 170 µg/L (Biotox 2020)   | 50            |
| Dichlorométhane [19] | 200 µg/L en fin de poste (ANSES 2018)<br>300 µg/L en fin de poste (ACGIH 2005) | 1,6 µg/L (ANSES 2018)                           | <0,1 %  | /   | 50            |
| Chloroforme [20]     | /  | /   | <0,01 %                                       | /   | 2             |

\* Pour les non-fumeurs

VLB : Valeur limite biologique (limite de concentration dans le milieu biologique de l'indicateur biologique d'exposition pertinent – agent chimique concerné, un de ses métabolites ou un indicateur d'effet spécifique. Elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail)

BEI : Biological Exposure Indices (indices biologiques d'exposition)

VBR : Valeur biologique de référence dans la population générale (valeur la plus proche du 95<sup>e</sup> percentile de la distribution des valeurs retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française)

BGV : Biological Guidance Values

VLEP-8H : Valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (France)

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (USA)

EKA : Expositionsäquivalente für Krebs erzeugende Arbeitsstoffe, valeurs limites proposées par la DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (Allemagne)

RAC-ECHA : Risk Assessment Committee - European chemicals agency (Union Européenne)

actuelles permet de les quantifier même à l'état de trace.

Pour quantifier les COV urinaires, la technique de l'*Headspace* ou « espace de tête » en mode dynamique (encadré 1 et figure 1) a été retenue. Cette technique a l'avantage d'être simple, rapide car elle ne nécessite pas de préparation spécifique des échantillons avant analyse, et particulièrement bien adaptée au suivi des poly-expositions. La méthode mise au point au laboratoire a permis de séparer et de quantifier simultanément, sept composés aromatiques (benzène, éthylbenzène, styrène, toluène, et trois isomères du xylène) et quatre composés chlorés (dichlorométhane, chloroforme, trichloroéthylène, tétrachloroéthylène) dans l'urine. Cette technique exige cependant le respect d'un protocole standardisé de recueil et de stockage des échantillons urinaires, afin de limiter les pertes et/ou contaminations éventuelles. Cela permettra également de mettre à disposition des préventeurs une procédure standardisée pour le recueil des urines, dans le but d'analyser avec précision et justesse les COV non métabolisés. Cette procédure d'échantillonnage, ainsi que la méthode analytique, ont été appliquées dans différents secteurs industriels pour juger de leur pertinence et des niveaux urinaires des 11 COV étudiés.

## MÉTHODOLOGIE

### RECUEIL, STOCKAGE ET ANALYSE

Pour l'analyse des COV urinaires non-métabolisés, il faut porter une attention toute particulière à la phase de recueil des échantillons, et standardiser le protocole de recueil afin d'éviter tous les biais

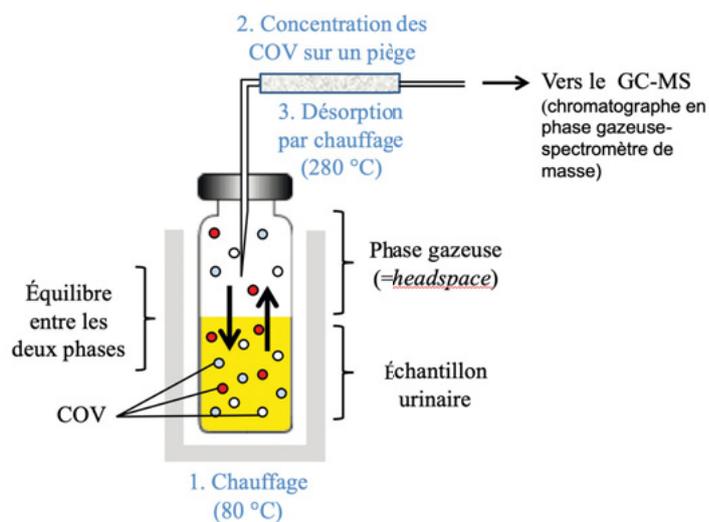
#### ↓ Encadré 1

### > LA TECHNIQUE HEADSPACE

L'*Headspace*, ou « espace de tête », est le nom de la fraction gazeuse présente dans un flacon scellé, au-dessus de la phase liquide. La technique *Headspace* consiste à prélever une fraction de l'espace de tête dans lequel se trouveront les COV de l'échantillon urinaire, après une étape de chauffage et d'agitation du flacon. Les composés volatils seront ensuite séparés par chromatographie en phase gazeuse. L'utilisation de cette technique ne nécessite pas de préparation d'échantillon, permet de sélectionner uniquement les composés volatils et donc d'obtenir des chromatogrammes plus lisibles [21]. Il est ainsi possible de s'affranchir des composés non-volatils

de la matrice et donc de gagner en sensibilité. Le couplage avec un spectromètre de masse, plus sensible que la plupart des autres détecteurs, notamment en mode SIM (*Single Ion Monitoring*), permet d'analyser des composés présents à l'état de trace [22, 23]. Ainsi, l'*Headspace* dynamique (pour lequel la phase gazeuse de l'échantillon est concentrée sur un piège avant d'être injectée) couplé à un chromatographe en phase gazeuse et à un spectromètre de masse (GC-MS) permet, dans les conditions optimales, d'obtenir des limites de quantification de l'ordre de la dizaine de nanogrammes par litre.

Figure 1 : Fonctionnement schématique de l'analyse *Headspace* en mode dynamique



potentiels. Ainsi, il a été montré qu'il était important de recueillir les échantillons urinaires dans une atmosphère non-polluée, suffisamment à l'écart des lieux de travail, d'aliquoter rapidement après le recueil un volume précis de

l'échantillon urinaire, directement dans le flacon d'analyse *Headspace* et de le conserver idéalement à -20 °C jusqu'à son analyse. Ces précautions permettent d'éviter de contaminer la fraction gazeuse avec les COV présents dans

**Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés** comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

l'atmosphère des ateliers et de limiter les pertes en COV urinaires, que l'on peut observer avec une conservation à température ambiante (encadré 2 et figure 2).

Concernant l'analyse, l'échantillon

urinaire recueilli doit être conditionné dans deux flacons, pour être analysé deux fois, afin de s'affranchir d'une éventuelle mauvaise étanchéité d'un des flacons et/ou de palier à un problème analytique.

En effet, avec cette technique d'analyse d'espace de tête, une seule analyse est possible par échantillon. Il est donc nécessaire de bien respecter le protocole de recueil afin d'obtenir des résultats reproductibles et représentatifs de l'exposition réelle des opérateurs. Précédemment, Ducos et al. [3] utilisaient un flacon en polytéréphthalate d'éthylène (PET), rempli à 80 % afin de limiter la quantité d'air présente dans le flacon, tout en permettant une congélation directe dans le flacon de recueil. Cette technique s'est montrée compliquée, voire impossible à appliquer sur le terrain, lorsque les volumes des mictions recueillies étaient faibles. D'autre part, des tests avaient établi que ces flacons n'étaient pas suffisamment hermétiques pour s'affranchir de toute perte, lors de la décongélation de l'échantillon. Ce procédé d'échantillonnage a donc été délaissé et remplacé par un conditionnement en flacon *Headspace*, permettant d'assurer une conservation optimale de l'échantillon urinaire.

La méthode d'analyse des COV urinaires non-métabolisés par la technique de l'espace de tête a été validée en laboratoire [25]. Les limites de quantification sont de 10 ng/L pour le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, les m- et o-xylènes et le chloroforme, de 15 ng/L pour le dichlorométhane et le p-xylène, et de 50 ng/L pour le styrène.

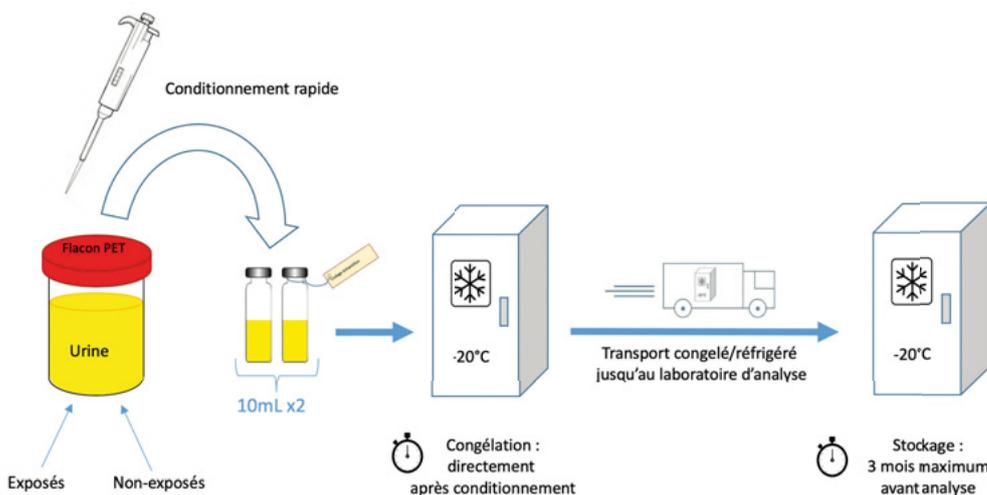
↓ Encadré 2

> PROTOCOLE STANDARDISÉ : DU RECUEIL À L'ANALYSE

- 1) Recueil des échantillons urinaires dans un lieu éloigné de la zone d'exposition, par exemple les vestiaires, ou mieux, l'infirmierie, de manière à limiter au maximum les risques de contamination.
- 2) Miction dans un flacon de PET (polytéréphthalate d'éthylène) muni d'un bouchon à vis et fermeture immédiate par le salarié.
- 3) Conditionnement rapide (moins de 10 minutes après la miction, délai qui peut être porté à 30 min si les échantillons sont réfrigérés) en deux parties aliquotes (10 mL prélevés à l'aide d'une macro-pipette avec embout à usage unique) déposées directement dans un flacon *Headspace* de 20 mL (Restek 22x75 mm, col avec pas de vis). Une attention particulière doit être apportée à la fermeture du flacon (bouchon à vis Restek 18 mm, polytétrafluoroéthylène / silicone) afin de garantir son étanchéité. Des tests préalables ont montré qu'en entreprise, l'utilisation de bouchon à vis était préférable aux bouchons à sertir, car le sertissage est plus aléatoire en terme d'étanchéité.
- 4) Pas d'étiquette, de colle, de scotch, de feutre ou de marqueur sur le flacon, afin

- d'éviter la migration de composés volatils vers l'échantillon. Identification des échantillons à l'aide d'étiquettes américaines (codage), attachées au col du flacon à l'aide d'un fil de fer.
- 5) Congélation immédiate sur place dans des congélateurs (-20 °C), ou à défaut réfrigération à 4 °C, avec un transfert rapide (moins de 7 jours) vers le labo d'analyse, dans des boîtes de transport avec des packs de froid congelables, en respectant les recommandations de bonne pratique de la Société française de médecine du travail [24]. Éviter les envois en fin de semaine, afin que les échantillons ne restent pas chez les transporteurs pendant le week-end.
- 6) Au laboratoire, analyse des échantillons au maximum dans les 3 mois lorsqu'ils sont conservés à -20 °C, temps au-delà duquel des pertes significatives, supérieures à 10%, ont été observées. En effet, les tests de conservation des échantillons urinaires ont montré qu'il y avait 10 % de perte en 24h à température ambiante, en 7 jours à 4 °C et en 120 jours à -20 °C. Si les échantillons sont reçus réfrigérés, l'analyse devra ainsi se faire le plus rapidement possible, moins de 7 jours après leur recueil.

Figure 2 : Du recueil au stockage des échantillons urinaires



**DESCRIPTION DES SECTEURS INVESTIGUÉS ET RECRUTEMENT DES SALARIÉS**

Les entreprises ont été recrutées par l'intermédiaire de la rubrique *Participez à la recherche* de la revue *Références en Santé au Travail*. Les contacts pris auprès des médecins du travail et des services hygiène et sécurité ont permis de réaliser,

entre 2013 et 2015, 9 interventions dans 5 entreprises différentes, dont 6 interventions en raffineries (tableau II). Cet article détaille plus particulièrement les résultats obtenus en raffinerie, là où les données sont les plus nombreuses. Chaque salarié volontaire recevait une fiche d'information précisant les tenants et les aboutissants de l'étude et signait également un formulaire de consentement à participer.

Une trentaine de salariés potentiellement exposés, ainsi qu'une dizaine de témoins étaient généralement volontaires dans chaque entreprise visitée. Chaque jour, ils remplissaient un questionnaire précisant leurs activités quotidiennes, les produits utilisés, les équipements de protection individuels utilisés, les éventuelles expositions accidentelles, ainsi que leur statut tabagique. En effet, la biométrie étant le reflet, non seulement des expositions professionnelles, mais également environnementales (alimentation, pollution...), ce questionnaire était indispensable pour interpréter les résultats des analyses.

Pour les interventions en raffinerie, il était intéressant de distinguer les phases en fonctionnement normal des phases de maintenance, où les systèmes en vase-clos sont ouverts et notamment nettoyés (purge à la vapeur d'eau sous pression et à haute température). Dans la raffinerie D, deux campagnes de prélèvements lors de chaque mode de fonctionnement ont pu être réalisées.

## ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique des résultats urinaires a été réalisée à l'aide du logiciel Stata (15.0). Les concentrations des COV urinaires ne suivant pas une loi normale, le traitement statistique a été réalisé après transformation logarithmique des

► **TABLEAU II : LISTE DES SECTEURS D'ACTIVITÉ OÙ DES CAMPAGNES DE PRÉLÈVEMENTS URINAIRES ONT ÉTÉ RÉALISÉES, AVEC LES COV UTILISÉS LORS DE CES CAMPAGNES**

| Entreprise | Secteur d'activité  | COV utilisés   |
|------------|---|--|
| A          | Peintures, vernis, résines  | Chloroforme, styrène, toluène, éthylbenzène, xylènes |
| B          | Chimie fine (synthèse organique)  | Toluène, dichlorométhane                             |
| C          | Aluminium (atelier de vernissage)   | Éthylbenzène, xylènes                                |
| D          | Raffinerie (D1 et D3 : fonctionnement standard, D2 et D4 : phase maintenance) | Benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes              |
| E          | Raffinerie (E1 : fonctionnement normal, E 2 : phase maintenance)              | Benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes              |

données.

Comme les concentrations urinaires en m-, p- et o-xylènes sont très fortement corrélées (test de corrélations de Pearson,  $p < 0,05$ ), leur somme a donc été utilisée pour les traitements statistiques. Dans les entreprises visitées, les proportions de m-, p- et o-xylènes variaient fortement d'une entreprise à l'autre, néanmoins, le m-xylène était toujours excrété en quantité supérieure à celle des deux autres isomères.

Pour tenir compte des mesures inférieures à la limite de quantification (LOQ), un modèle de régression de type tobit a systématiquement été appliqué pour les modèles de régression linéaire mixtes utilisés. Le modèle tobit est une alternative à la méthode habituellement utilisée où les données non quantifiables étaient remplacées par  $LOQ/2$  ou  $LOQ/\sqrt{2}$ . Le seuil de significativité statistique (p-value) a été fixé classiquement à 5 %.

Les concentrations urinaires mesurées ne nécessitent pas de correction par la créatinine, car les COV non-métabolisés passent dans l'urine uniquement par diffusion tubulaire, alors que la créatinine est éliminée essentiellement par

filtration glomérulaire.

En revanche, pour l'interprétation des résultats, le statut tabagique du salarié est à prendre en considération. En effet, la fumée de tabac contient des composés aromatiques (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes), provenant de la combustion, qui sont inhalés, ce qui augmente *de facto* leur concentration dans les urines en l'absence d'exposition professionnelle. En conséquence, seuls les résultats obtenus chez les salariés non-fumeurs exposés et non exposés sont présentés dans cet article. L'impact du statut tabagique est présenté uniquement pour le benzène.

## RÉSULTATS

Les 9 campagnes de prélèvements réalisées en entreprise ont permis de suivre 307 volontaires potentiellement exposés et 80 non-professionnellement exposés, et de recueillir respectivement 1 981 et 701 échantillons urinaires. Les non-fumeurs représentaient environ 62 % des salariés potentiellement exposés et des non-professionnellement exposés. Pour la raffinerie D,

**Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés** comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

les résultats des deux interventions en fonctionnement normal ont été regroupés, car les expositions étaient comparables. Il en a été fait de même pour les deux interventions en phase de maintenance. Les résultats détaillés ne sont présentés ici que pour les non-fumeurs (tableau III), les résultats des fumeurs sont présentés en annexe 1 pp. 44-45.

Parmi les 5 entreprises visitées, aucune n'utilisait simultanément les 11 COV étudiés. L'entreprise A de fabrication de

peintures utilisait le toluène, l'éthylbenzène, les xylènes, et était la seule à utiliser le styrène et le chloroforme. Pour ces deux derniers COV, les expositions étaient particulièrement faibles chez les exposés avec de nombreuses valeurs inférieures aux LOQ, (42 % pour le chloroforme et 87 % pour le styrène). Les trois autres COV (toluène, éthylbenzène et xylènes) ont été détectés, sauf rares exceptions, dans toutes les urines recueillies, chez les exposés mais également chez les non-exposés.

Chez les exposés, des valeurs médianes en fin de poste de l'ordre de 14, 6 et 26 fois la LOQ de 10 ng/L ont été mesurées, pour respectivement le toluène, l'éthylbenzène et les xylènes, avec des valeurs maximales à 0,35 ; 0,51 et 2,29 µg/L. Concernant le toluène et le styrène, les valeurs maximales restent très inférieures aux valeurs limites biologiques (VLB) recommandées, fixées à 30 et 40 µg/L pour respectivement le toluène et le styrène (tableau I p. 34). Peu de données sont disponibles en population

➤ **TABLEAU III : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES EXCRÉTIIONS URINAIRES OBSERVÉES EN DÉBUT (DP) ET STYRÈNE ET LE DICHLOROMÉTHANE CHEZ LES NON-FUMEURS EXPOSÉS ET NON-EXPOSÉS POUR CHAQUE**

|                                  |                    | Benzène           |                   | Toluène           |                   | Éthylbenzène      |                   |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                  |                    | DP                | FP                | DP                | FP                | DP                | FP                |
|                                  |                    | Médiane (étendue) |
| Entreprise A (peintures)         | Non-exposés (n=5)  |                   |                   | 0,08 (0,05-0,22)  | 0,07 (0,02-0,13)  | 0,03 (0,01-0,04)  | 0,03 (0,02-0,05)  |
|                                  | Exposés (n=18)     |                   |                   | 0,16 (0,03-0,63)  | 0,14 (0,01-0,35)  | 0,05 (<LOQ-0,18)  | 0,06 (0,02-0,51)  |
| Entreprise B (synthèse)          | Non-exposés (n=5)  |                   |                   | 0,56 (0,24-0,76)  | 0,26 (0,15-0,49)  |                   |                   |
|                                  | Exposés (n=19)     |                   |                   | 0,31 (0,15-1,75)  | 0,54 (0,19-8,15)  |                   |                   |
| Entreprise C (aluminium)         | Non-exposés (n=5)  |                   |                   |                   |                   | 0,07 (0,06-0,13)  | 0,08 (0,05-0,16)  |
|                                  | Exposés (n=6)      |                   |                   |                   |                   | 0,09 (0,06-0,16)  | 0,12 (0,09-0,99)  |
| Raffinerie D D1+D3 : standard    | Non-exposés (n=10) | 0,12 (0,02-0,54)  | 0,04 (0,01-0,26)  | 0,17 (0,01-0,59)  | 0,15 (0,07-0,65)  | 0,07 (0,01-0,35)  | 0,05 (0,01-0,16)  |
|                                  | Exposés (n=61)     | 0,09 (0,01-1,11)  | 0,08 (<LOQ-1,29)  | 0,18 (0,02-0,93)  | 0,17 (0,02-1,27)  | 0,08 (0,01-0,47)  | 0,07 (0,02-0,45)  |
| Raffinerie D D2+D4 : maintenance | Non-exposés (n=14) | 0,05 (<LOQ-1,50)  | 0,03 (<LOQ-0,59)  | 0,14 (0,04-1,35)  | 0,09 (0,03-0,69)  | 0,04 (<LOQ-0,17)  | 0,03 (0,01-0,28)  |
|                                  | Exposés (n=33)     | 0,09 (<LOQ-17,5)  | 0,19 (0,01-47,7)  | 0,17 (0,05-1,70)  | 0,20 (0,06-2,77)  | 0,04 (0,01-0,44)  | 0,06 (0,01-0,52)  |
| Raffinerie E E1 : standard       | Non-exposés (n=4)  | 0,03 (0,01-0,12)  | 0,02 (0,01-0,12)  | 0,13 (0,06-0,40)  | 0,15 (0,09-0,28)  | 0,03 (0,02-0,05)  | 0,03 (0,02-0,05)  |
|                                  | Exposés (n=33)     | 0,04 (<LOQ-0,32)  | 0,05 (<LOQ-1,37)  | 0,17 (<LOQ-1,36)  | 0,20 (0,04-3,47)  | 0,03 (0,02-0,06)  | 0,04 (0,01-0,13)  |
| Raffinerie E E2 : maintenance    | Non-exposés (n=7)  | 0,04 (0,01-0,11)  | 0,02 (0,01-0,19)  | 0,01 (<LOQ-0,34)  | <LOQ (<LOQ-0,26)  | 0,07 (0,06-0,15)  | 0,06 (0,04-0,09)  |
|                                  | Exposés (n=23)     | 0,07 (0,02-1,92)  | 0,23 (0,03-2,74)  | 0,13 (<LOQ-0,69)  | 0,18 (<LOQ-1,23)  | 0,08 (0,06-0,23)  | 0,10 (0,07-0,21)  |

\* LOQ : limite de quantification

générale pour ces 5 COV et seul le toluène possède une valeur biologique de référence (VBR) à 0,4 µg/L. Les niveaux excrétés les plus élevés en toluène urinaire en fin de poste chez les exposés sont de l'ordre de la VBR.

L'entreprise B de synthèse organique, utilisatrice de toluène, était la seule à utiliser conjointement du dichlorométhane. Les quantités de COV utilisées étaient importantes, mais le procédé de fabrication était le plus souvent en vase clos, pour limiter les expositions des

salariés. Malgré tout, les concentrations de toluène urinaire en fin de poste chez les exposés sont plus élevées que dans l'entreprise A, avec une médiane à 0,54 µg/L, supérieure à la VBR et une valeur maximale à 8,15 µg/L environ trois fois inférieure à la VLB. Pour le dichlorométhane, la médiane à 0,28 µg/L est plus basse que la VBR estimée à 1,6 µg/L, et la valeur maximale mesurée à 22,7 µg/L reste largement inférieure à la VLB de 200 µg/L.

L'entreprise C, qui vernissait des

pièces en aluminium, n'utilisait que l'éthylbenzène et les xylènes. Les expositions chez les exposés en fin de poste restent modérées, mais relativement plus élevées que dans l'entreprise A, avec des médianes respectivement à 0,12 µg/L et 0,38 µg/L et des valeurs maximales atteignant 0,99 et 4,53 µg/L. Parmi les 4 entreprises suivies qui utilisaient ces COV, c'est dans cette entreprise que les niveaux excrétés en éthylbenzène et xylènes urinaires étaient les plus élevés.

Pour les deux raffineries visitées, les

## EN FIN (FP) DE POSTE POUR LE BENZÈNE, LE TOLUÈNE, L'ÉTHYLBENZÈNE, LES XYLÈNES, LE ENTREPRISE VISITÉE (résultats exprimés en µg/L)

| Xylènes             |                     | Styrène             |                     | Chloroforme         |                     | Dichlorométhane     |                      |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| DP                  | FP                  | DP                  | FP                  | DP                  | FP                  | DP                  | FP                   |
| Médiane (étendue)    |
| 0,14<br>(0,02-0,17) | 0,14<br>(0,09-0,20) | <LOQ*<br>(<LOQ)     | <LOQ<br>(<LOQ-0,25) | <LOQ<br>(<LOQ-0,05) | <LOQ<br>(<LOQ-0,03) |                     |                      |
| 0,22<br>(0,02-0,80) | 0,26<br>(0,07-2,29) | <LOQ<br>(<LOQ-0,12) | <LOQ<br>(<LOQ-0,24) | 0,01<br>(<LOQ-2,05) | 0,01<br>(<LOQ-0,93) |                     |                      |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 0,04<br>(<LOQ-0,11) | 0,10<br>(0,02-0,46)  |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 0,05<br>(<LOQ-8,22) | 0,28<br>(0,01-22,70) |
| 0,17<br>(0,15-0,23) | 0,18<br>(0,14-0,49) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,24<br>(0,21-0,48) | 0,38<br>(0,26-4,53) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,13<br>(0,03-1,84) | 0,09<br>(0,03-0,46) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,18<br>(0,03-2,42) | 0,18<br>(0,03-2,19) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,10<br>(0,03-0,58) | 0,07<br>(0,03-0,64) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,13<br>(0,05-2,05) | 0,18<br>(0,02-1,21) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,14<br>(0,06-0,35) | 0,12<br>(0,07-0,18) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,11<br>(0,06-0,22) | 0,13<br>(<LOQ-0,59) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,22<br>(0,17-0,32) | 0,19<br>(0,10-0,22) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |
| 0,26<br>(0,17-0,44) | 0,28<br>(0,19-0,50) |                     |                     |                     |                     |                     |                      |

**Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés** comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

expositions au toluène, à l'éthylbenzène et aux xylènes, en fonctionnement normal ou en période de maintenance, restent modérées, de l'ordre de celles observées dans l'entreprise A, avec, pour les exposés, des médianes en fin de poste comprises entre 0,04 et 0,28 µg/L et des valeurs maximales n'excédant pas 3,5 µg/L pour ces trois COV. La raffinerie E se distingue de la raffinerie D, avec des niveaux médians excrétés en éthylbenzène et en xylènes environ deux fois plus élevés en période de maintenance qu'en fonctionnement normal, respectivement 0,10 vs 0,04 µg/L et 0,28 vs 0,13 µg/L. Cette différence n'est pas observée pour le toluène. Concernant le benzène, les médianes restent basses, comprises entre 0,05 et 0,23 µg/L, avec

des valeurs maximales pouvant être ponctuellement très élevées en période de maintenance, comme celle mesurée à 47,7 µg/L dans la raffinerie D. D'autres résultats obtenus pour le benzène sont présentés dans la partie « Focus benzène ». Pour évaluer l'impact de l'exposition professionnelle sur les niveaux excrétés par chaque salarié, la comparaison des valeurs obtenues en début et fin de poste est importante. Les composés pour lesquels la différence est statistiquement significative (valeur de fin de poste supérieure à celle de début de poste) doivent donc tous être suivis avec intérêt, car l'excrétion en fin de poste est représentative de l'exposition de la journée de travail et donc de l'exposition professionnelle. La

comparaison des valeurs obtenues en fin de poste chez les exposés à celles des non-exposés apporte également des informations intéressantes. Ainsi, lorsque les deux différences « début/fin de poste » pour les exposés et « exposés/non-exposés » en fin de poste sont significatives, elles attestent d'une exposition professionnelle avérée (tableau IV). Pour les salariés de l'entreprise de peintures (A), il n'a pas été observé d'expositions professionnelles avérées au chloroforme et au styrène. Ces résultats peuvent probablement s'expliquer par les faibles quantités utilisées. Pour le styrène, la LOQ qui est cinq fois supérieure à celles des autres COV utilisés, pourrait également être une explication.

➤ **TABLEAU IV : SIGNIFICATIVITÉ DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES PERMETTANT DE CARACTÉRISER L'EXPOSITION TÉMOINS EN FIN DE POSTE ET DIFFÉRENCE DÉBUT DE POSTE/FIN DE POSTE POUR LES EXPOSÉS) POUR LES**

|   | Benzène          |                  | Toluène          |                  | Éthylbenzène     |                  | Xylènes          |                  |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|   | Différence Exp-T | Différence FP-DP |
| <b>Entreprise A</b>                     |                  |                  | p<0,0001 EXP     | NS /             | NS /             | p<0,0001 FP      | p<0,0001 EXP     | p<0,0001 FP      |
| <b>Entreprise B</b>                     |                  |                  | p=0,005 EXP      | p<0,0001 FP      |                  |                  |                  |                  |
| <b>Entreprise C</b>                     |                  |                  |                  |                  | p<0,0001 EXP     | p=0,002 FP       | p<0,0001 EXP     | p<0,0001 FP      |
| <b>Raffinerie D D1+D3 : standard</b>    | p=0,003 EXP      | NS /             | p=0,031 EXP      | NS /             | NS /             | p=0,002(-) FP    | NS /             | p=0,029(-) FP    |
| <b>Raffinerie D D2+D4 : maintenance</b> | p<0,0001 EXP     | p<0,0001 FP      | p<0,0001 EXP     | p=0,016 FP       | p=0,042 EXP      | p=0,016 FP       | p<0,0001 EXP     | NS /             |
| <b>Raffinerie E E1 : standard</b>       | p=0,014 EXP      | p<0,0001 FP      | NS /             | p=0,001 FP       | p=0,032 EXP      | p<0,0001 FP      | NS /             | p=0,003 FP       |
| <b>Raffinerie E E2 : maintenance</b>    | p<0,0001 EXP     | p<0,0001 FP      | p<0,0001 EXP     | p=0,031 FP       | p<0,0001 EXP     | p<0,0001 FP      | p<0,0001 EXP     | p<0,0001 FP      |

NS : non-significatif  
 Exp-T : exposés par rapport aux non-exposés (en fin de poste)  
 FP-DP : fin de poste – début de poste (pour les exposés)  
 FP : excrétion significativement plus élevée en fin de poste qu'en début de poste  
 EXP : excrétion significativement plus élevée en fin de poste chez les exposés que chez les témoins

Pour l'éthylbenzène et les xylènes, des expositions professionnelles ont été mises en évidence avec des niveaux excrétés en fin de poste plus élevés qu'en début de poste, ce qui n'est pas le cas pour le toluène. Pour les salariés des raffineries, les niveaux urinaires mesurés pour les benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes (BTEX) attestent d'expositions professionnelles avérées, plus ou moins nettes selon la raffinerie et son mode de fonctionnement (standard ou maintenance). En effet, en fonctionnement normal, les résultats des tests statistiques « début/fin de poste » et « exposés/non-exposés » chez les salariés de la raffinerie E sont plus souvent significatifs, attestant d'expositions professionnelles plus élevées

que celles observées dans la raffinerie D. En phase de maintenance, la significativité des deux tests est pratiquement toujours observée, attestant logiquement d'expositions professionnelles aux BTEX plus conséquentes qu'en fonctionnement normal.

Concernant les entreprises de synthèse (B) et de vernissage (C), des expositions professionnelles au toluène et dichlorométhane, et à l'éthylbenzène et aux xylènes ont été mises en évidence, mêmes si les excrétions urinaires correspondantes restent très inférieures aux VLB existantes.

Pour les salariés fumeurs (*annexe 1*), les tests statistiques font état d'expositions professionnelles avérées un peu moins nombreuses,

masquées en partie par l'effet tabac (*encadré 3 page suivante*). Les expositions professionnelles les plus faibles ne sont donc pas observables chez les fumeurs.

## FOCUS BENZÈNE

Pour le benzène, il n'existe pas, aujourd'hui, de VLB et pour interpréter les niveaux urinaires excrétés par les salariés, il faut se référer aux études réalisées dans différents secteurs industriels qui ont montré l'existence d'une relation entre les concentrations de benzène atmosphérique mesurées au niveau des voies respiratoires des salariés et les niveaux urinaires excrétés. Ainsi, 6 études montrent qu'une exposition à la VLEP-8h de 1 ppm (valeur contraignante) conduit à des excrétions moyennes en benzène urinaire allant de 1 à 10 µg/L, selon les secteurs d'activité [26].

En raffinerie, chez des salariés non-fumeurs, l'équation publiée par Ong et al. [27] permet d'estimer la concentration urinaire en benzène à 2,4 µg/L après une exposition de 8 heures à une concentration atmosphérique de 1 ppm de benzène (VLEP contraignante). Les données biologiques et atmosphériques ne suivant pas une loi normale, il est impératif de les transformer pour les rendre normales et les fonctions ln (logarithme népérien) ou log (logarithme décimal) sont habituellement utilisées. Les moyennes arithmétiques plus élevées que les médianes (*tableau V dans l'encadré 3*) montrent bien que les données biologiques ne suivent pas une loi normale.

Cette valeur de 2,4µg/L peut servir de guide pour interpréter les niveaux urinaires observés dans les

## TION PROFESSIONNELLE POUR CHAQUE ENTREPRISE (DIFFÉRENCE EXPOSÉS/SALARIÉS NON-FUMEURS

| Styrène             |                     | Chloroforme         |                     | Dichlorométhane     |                     | Polyexposition<br>(nombre de<br>COV) |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Différence<br>Exp-T | Différence<br>FP-DP | Différence<br>Exp-T | Différence<br>FP-DP | Différence<br>Exp-T | Différence<br>FP-DP |                                      |
| NS<br>/             | NS<br>/             | NS<br>/             | NS<br>/             |                     |                     | 5                                    |
|                     |                     |                     |                     | p<0,00<br>EXP       | p=0,007<br>FP       | 2                                    |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 2                                    |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 4                                    |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 4                                    |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 4                                    |
|                     |                     |                     |                     |                     |                     | 4                                    |

**Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés** comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

↓ Encadré 3

➤ LE TABAGISME : UN FACTEUR À PRENDRE EN COMPTE DANS L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Le tabagisme est un facteur qui influence l'excrétion urinaire des composés aromatiques (BTEX), car ces derniers sont présents en quantités non-négligeables dans la fumée de tabac et sont absorbés par l'organisme. Ils sont donc également retrouvés dans les urines, comme ceux provenant de l'exposition professionnelle. Quelle que soit l'entreprise étudiée, il existait ainsi une différence significative entre les fumeurs et les non-fumeurs pour tous les composés aromatiques étudiés. À titre d'exemple, chez les salariés non-exposés, la médiane des valeurs de benzène urinaire chez les fumeurs était logiquement plus élevée que celle des

non-fumeurs, respectivement 0,15 et 0,02 µg/L (tableau V). Ainsi, dans le cas de faibles expositions professionnelles aux composés aromatiques, le facteur « tabac » influence significativement les niveaux excrétés. Ceux-ci peuvent même être supérieurs à ceux provenant de l'exposition professionnelle proprement dite. Le COV le plus sensible au tabagisme est le benzène dont les niveaux urinaires observés chez les non-exposés fumeurs peuvent atteindre 3,8 µg/L, ce qui est nettement supérieur à la concentration urinaire correspondant à une exposition à 1 ppm de benzène pendant 8 heures (VLEP-8h) estimée à 2,4 µg/L.

Cette étude a confirmé que le tabagisme exposait les travailleurs aux BTEX et plus particulièrement au benzène. Cependant, chez les fumeurs, des expositions professionnelles ont pu être mises en évidence, lorsque ces dernières étaient significativement plus élevées que celles provenant du tabac. Seul le statut fumeur ou non, et non le nombre quotidien de cigarettes fumées, s'est révélé pertinent pour l'analyse. En effet, il semble que le fait de fumer juste avant le recueil influence d'avantage les excrétions que le nombre total de cigarettes fumées dans la journée.

➤ TABLEAU V : EXCRÉTIONS EN BENZÈNE URINAIRE EN FIN DE POSTE CHEZ LES SALARIÉS EXPOSÉS AU BENZÈNE DANS LES RAFFINERIES (NON-FUMEURS ET FUMEURS CONFONDUS), EN FONCTIONNEMENT STANDARD ET EN PHASE DE MAINTENANCE ET EXCRÉTIONS EN BENZÈNE URINAIRE CHEZ LES SALARIÉS NON PROFESSIONNELLEMENT EXPOSÉS (ENTREPRISES A, B, C, D ET E CONFONDUES)

|                       | Raffinerie D standard (2 interventions) | Raffinerie D maintenance (2 interventions) | Raffinerie E standard (1 intervention) | Raffinerie E maintenance (1 intervention) | Non-exposés non-fumeurs (toutes entreprises) | Non-exposés fumeurs (toutes entreprises) |
|-----------------------|---|--|--|---|--|--|
| Nombre d'échantillons | 241                                     | 203  | 93                                     | 88  | 194  | 132                                      |
| Moyenne (µg/L)        | 0,71                                    | 1,53                                       | 0,23                                   | 0,7                                       | 0,05   | 0,46                                     |
| Médiane (µg/L)        | 0,11                                    | 0,37                                       | 0,07                                   | 0,27                                      | 0,02   | 0,15                                     |
| Étendue (µg/L)        | <LOQ - 24,62                            | 0,01 - 47,71                               | 0,01 - 2,32                            | 0,03 - 5,12                               | <LOQ - 0,59                                  | 0,02 - 3,81                              |
| % > 2,4 µg/L          | 5,40 %                                  | 12,30 %                                    | 0 %                                    | 9,10 %                                    | 0 %  | 3,00 %                                   |

deux raffineries visitées. Le *tableau V* présente les résultats obtenus pour le benzène dans les deux raffineries qui ont participé à cette étude, fumeurs et non-fumeurs confondus. Les médianes, ainsi que les moyennes arithmétiques, restent basses et largement inférieures à 2,4 µg/L. À titre de comparaison, une publication récente dans une raffinerie iranienne [28] présente des valeurs médianes, provenant de salariés exposés, supérieures à 2,4 µg/L (entre 3 et 7 µg/L pour les différents postes

étudiés). Néanmoins, des niveaux d'excrétion élevés en benzène urinaire ont été ponctuellement observés en période de maintenance, avec 12,3 et 9,1 % de valeurs supérieures à 2,4 µg/L, pour les raffineries D et E respectivement. En revanche, en période de fonctionnement normal, le pourcentage est plus faible, de l'ordre de 5,4 % pour la raffinerie D, alors que pour la raffinerie E, tous les niveaux excrétés mesurés étaient inférieurs à 2,4 µg/L, comme pour les

salariés non-fumeurs et non-professionnellement exposés. À titre de comparaison, ces pourcentages peuvent atteindre 3 % chez les salariés non-exposés fumeurs des deux raffineries confondues. Des valeurs élevées inattendues ont été mesurées dans la raffinerie D en mode de fonctionnement standard, à l'un des postes de travail occupé uniquement par des salariés fumeurs. Les niveaux excrétés atteignaient 24,6 µg/L. La communication de ces résultats surprenants a permis à l'entreprise,

après enquête interne, d'imputer ces excrétions inhabituelles à une fuite de benzène sur l'installation concernée.

## CONCLUSION

Le protocole de recueil des échantillons urinaires en entreprise s'est révélé relativement facile à mettre en œuvre sur le terrain, même s'il nécessite une rigueur dans son application pour assurer des analyses répétées et reproductibles. La technique de l'analyse de l'espace de tête en mode dynamique développée a permis d'atteindre des limites de quantification suffisamment basses (de l'ordre de 10 ng/L pour la plupart des composés étudiés) pour pouvoir mettre

en évidence des poly-expositions professionnelles et environnementales, même très modérées, aux benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes, styrène, dichlorométhane et chloroforme.

Le protocole recueil-analyse mis au point, et testé en entreprises, se révèle donc être un outil bien adapté à l'évaluation des expositions professionnelles rencontrées aujourd'hui dans tous les secteurs industriels utilisant ces COV.

Les entreprises volontaires, principalement recrutées via l'appel à participation paru dans la revue *Références en Santé au Travail*, étaient des entreprises très préoccupées par la santé de leurs salariés, très motivées par la mise en place d'équipements de protection collective et individuelle. En conséquence, même si une exposition

professionnelle était mise en évidence, elle restait le plus souvent en deçà des VLB ou de l'ordre des VBR.

Dans le contexte d'évaluation des expositions professionnelles, les comparaisons « exposés – non-exposés » en fin de poste et « début de poste – fin de poste » chez les exposés sont toutes deux intéressantes à étudier. En entreprise cependant, la comparaison « début de poste – fin de poste » chez les exposés est la plus simple à mettre en place pour les services de santé au travail. Le point de vigilance est la prise en compte du tabagisme, qui majore les excrétions urinaires en BTEX, et plus particulièrement celles du benzène.

### POINTS À RETENIR

- Une procédure standardisée de recueil des échantillons urinaires, simple à mettre en œuvre, a été mise en place et testée dans cinq entreprises différentes (raffineries, entreprises de peinture, vernissage d'aluminium et synthèse organique).
- Cette méthode originale permet de doser simultanément 11 COV dans les urines à l'aide de la technique *Headspace* et de la spectrométrie de masse.
- Les limites de quantification obtenues sont comprises entre 10 et 50 ng/L.
- Cette méthode, sensible, a permis de mettre en évidence des polyexpositions professionnelles, même en deçà des VLB ou de l'ordre des VBR.
- Des expositions importantes ont été mises en évidence pour le benzène en raffineries, où il a même été possible de discriminer le mode de fonctionnement le plus exposant (phase de maintenance, par rapport au fonctionnement normal).



Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

## ANNEXE 1 Statistiques descriptives des excrétions pour le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, les xylènes, exposés et non-exposés pour chaque entreprise visitée

|                                  |                   | Benzène              |                      | Toluène             |                      | Éthylbenzène        |                     |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|                                  |                   | DP                   | FP                   | DP                  | FP                   | DP                  | FP                  |
|                                  |                   | Médiane (étendue)    | Médiane (étendue)    | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)    | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)   |
| Entreprise A (peintures)         | Non-exposés (n=5) |                      |                      | 0,35<br>(0,19-0,90) | 0,24<br>(0,09-0,48)  | 0,06<br>(0,03-0,13) | 0,06<br>(0,03-0,84) |
|                                  | Exposés (n=11)    |                      |                      | 0,29<br>(0,03-0,63) | 0,24<br>(0,04-0,88)  | 0,05<br>(0,03-0,30) | 0,11<br>(<LOQ-1,77) |
| Entreprise B (synthèse)          | Non-exposés (n=5) |                      |                      | 0,46<br>(0,24-0,65) | 0,37<br>(0,33-0,63)  |                     |                     |
|                                  | Exposés (n=7)     |                      |                      | 0,41<br>(0,22-1,12) | 2,03<br>(0,52-14,00) |                     |                     |
| Entreprise C (aluminium)         | Non-exposés (n=3) |                      |                      |                     |                      | 0,12<br>(0,08-0,35) | 0,13<br>(0,09-0,21) |
|                                  | Exposés (n=7)     |                      |                      |                     |                      | 0,13<br>(0,09-0,27) | 0,16<br>(0,10-1,48) |
| Raffinerie D D1+D3 : standard    | Non-exposés (n=6) | 0,31<br>(0,02-4,50)  | 0,13<br>(0,02-2,28)  | 0,33<br>(0,09-3,22) | 0,26<br>(0,08-3,68)  | 0,10<br>(0,02-0,36) | 0,09<br>(0,03-0,34) |
|                                  | Exposés (n=37)    | 0,86<br>(0,02-13,9)  | 0,63<br>(0,02-24,60) | 0,28<br>(0,01-3,73) | 0,25<br>(0,05-0,74)  | 0,12<br>(0,02-0,89) | 0,11<br>(0,03-0,34) |
| Raffinerie D D2+D4 : maintenance | Non-exposés (n=6) | 0,36<br>(0,06-3,37)  | 0,13<br>(0,04-3,79)  | 0,35<br>(0,09-0,87) | 0,22<br>(0,09-0,92)  | 0,14<br>(0,02-0,30) | 0,13<br>(0,02-0,42) |
|                                  | Exposés (n=34)    | 0,39<br>(0,01-12,20) | 0,7<br>(0,02-37,7)   | 0,24<br>(0,06-1,87) | 0,30<br>(0,06-18,6)  | 0,07<br>(0,02-0,50) | 0,08<br>(0,01-0,14) |
| Raffinerie E E1 : standard       | Non-exposés (n=2) | 0,21<br>(0,05-0,70)  | 0,04<br>(0,03-0,09)  | 0,19<br>(0,13-0,33) | 0,16<br>(0,12-0,20)  | 0,10<br>(0,06-0,13) | 0,06<br>(0,03-0,12) |
|                                  | Exposés (n=9)     | 0,58<br>(0,03-2,00)  | 0,37<br>(0,07-2,31)  | 0,23<br>(0,07-0,43) | 0,27<br>(0,16-0,48)  | 0,09<br>(0,04-0,17) | 0,09<br>(0,03-0,16) |
| Raffinerie E E2 : maintenance    | Non-exposés (n=3) | 0,09<br>(0,02-1,86)  | 0,08<br>(0,02-0,45)  | 0,06<br>(<LOQ-0,43) | 0,07<br>(<LOQ-0,38)  | 0,10<br>(0,07-0,18) | 0,09<br>(0,05-0,15) |
|                                  | Exposés (n=9)     | 0,21<br>(0,04-2,64)  | 0,83<br>(0,03-5,12)  | 0,16<br>(<LOQ-1,23) | 0,29<br>(0,03-1,25)  | 0,11<br>(0,06-0,16) | 0,14<br>(0,07-0,36) |

\* LOQ : limite de quantification

## urinaires observées en début et en fin de poste le styrène et le dichlorométhane chez les fumeurs (résultats exprimés en µg/L)

| Xylènes             |                     | Styrène              |                     | Chloroforme         |                     | Dichlorométhane     |                     |
|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| DP                  | FP                  | DP                   | FP                  | DP                  | FP                  | DP                  | FP                  |
| Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)    | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)   | Médiane (étendue)   |
| 0,27<br>(0,08-0,56) | 0,24<br>(0,14-3,08) | <LOQ*<br>(<LOQ-0,05) | <LOQ<br>(<LOQ-0,07) | 0,01<br>(<LOQ-0,04) | <LOQ<br>(<LOQ-0,02) |                     |                     |
| 0,25<br>(0,06-0,96) | 0,42<br>(<LOQ-6,55) | <LOQ<br>(<LOQ-6,83)  | <LOQ<br>(<LOQ-4,97) | <LOQ<br>(<LOQ-0,62) | <LOQ<br>(<LOQ-1,45) |                     |                     |
|                     |                     |                      |                     |                     |                     | 0,04<br>(<LOQ-0,19) | 0,09<br>(0,03-0,26) |
|                     |                     |                      |                     |                     |                     | 0,04<br>(<LOQ-2,17) | 0,11<br>(0,02-1,63) |
| 0,32<br>(0,17-0,51) | 0,43<br>(0,20-0,79) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,37<br>(0,20-1,2)  | 0,59<br>(0,25-6,54) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,24<br>(0,08-1,76) | 0,18<br>(0,03-1,25) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,36<br>(0,05-1,64) | 0,33<br>(0,06-1,28) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,27<br>(0,08-0,85) | 0,19<br>(0,07-0,96) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,17<br>(0,04-1,14) | 0,22<br>(0,05-8,54) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,18<br>(0,11-0,25) | 0,16<br>(0,09-0,30) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,23<br>(0,10-0,48) | 0,25<br>(0,09-0,48) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,23<br>(0,20-0,45) | 0,22<br>(0,11-0,29) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |
| 0,28<br>(0,19-0,51) | 0,41<br>(0,21-0,69) |                      |                     |                     |                     |                     |                     |

## Utilisation des composés organiques volatils urinaires non-métabolisés comme biomarqueurs pour évaluer les polyexpositions professionnelles

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Plan Santé au Travail 2016-2020. Action 1.11 Amélioration et prise en compte de la polyexposition. Recensement des principales initiatives institutionnelles sur la polyexposition en santé au travail. État des lieux. Ministère chargé du Travail, 2018 ([https://www.anses.fr/fr/system/files/PST3\\_Etatdeslieux\\_Polyexposition.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/PST3_Etatdeslieux_Polyexposition.pdf)).
- 2 | TARDIF R, CHAREST-TARDIF G, TRUCHON G, BROCHU M - Influence de la charge de travail sur les indicateurs biologiques d'exposition de cinq solvants. Études et recherches. Rapport R-561. IRSST, 2008 (<https://www.irsst.qc.ca/publications-et-outils/publication/i/100376/n/influence-de-la-charge-de-travail-sur-les-indicateurs-biologiques-d-exposition-de-cinq-solvants-r-561/redirected/1>).
- 3 | DUCOS P, BERODE M, FRANÇIN JM, ARNOUX C ET AL. - Biological monitoring of exposure to solvents using the chemical itself in urine: application to toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 ; 81 (3) : 273-84.
- 4 | HEINRICH-RAMM R - New International Union of Pure and Applied Chemistry recommendation 2000 on biomonitoring for exposure to volatile organic compounds. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (3) : 229-30.
- 5 | GHITTORI S, IMBRIANI M, PEZZAGNO G, CAPODAGLIO E - The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1987 ; 48 (9) : 786-90.
- 6 | GHITTORI S, FIORENTINO ML, MAESTRI L, CORDIOLI G ET AL. - Urinary excretion of unmetabolized benzene as an indicator of benzene exposure. *J Toxicol Environ Health*. 1993 ; 38 (3) : 233-43.
- 7 | JANASIK B, JAKUBOWSKI M, WESOŁOWSKI W, KUCHARSKA M - Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level occupational exposure. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010 ; 23 (1) : 21-26.
- 8 | KAWAI T, MIZUNUMA K, OKADA Y, HORIGUCHI S ET AL. - Toluene itself as the best urinary marker of toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996 ; 68 (5) : 289-97.
- 9 | IMBRIANI M, GHITTORI S - Urinary excretion of unmetabolized benzene as an indicator of benzene exposure. In: IMBRIANI M, GHITTORI S, PEZZAGNO G, CAPODAGLIO E (Eds) - Uptade on benzene. *Advances in Occupational Medicine and Rehabilitation*. Volume 1, numero 2. Pavia : Fondazione Salvatore Maugeri Edizioni and PI-ME Press ; 1995:177-88, 265 p.
- 10 | CARRIERI M, SPATARI G, TRANFO G, SAPIENZA D ET AL. - Biological monitoring of low level exposure to benzene in an oil refinery: Effect of modulating factors. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 70-75.
- 11 | FUSTINONI S, BURATTI M, CAMPO L, COLOMBI A ET AL. - Urinary t,t-muconic acid, S-phenylmercapturic acid and benzene as biomarkers of low benzene exposure. *Chem Biol Interact*. 2005 ; 153-154 : 253-56.
- 12 | FUSTINONI S, CAMPO L, MERCADANTE R, MANINI P - Methodological issues in the biological monitoring of urinary benzene and S-phenylmercapturic acid at low exposure levels. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010 ; 878 (27) : 2534-40.
- 13 | HOET P, DE SMEDT E, FERRARI M, IMBRIANI M ET AL. - Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 ; 82 (8) : 985-95.
- 14 | Benzène. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 15 | Toluène. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 16 | Éthylbenzène. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 17 | Styène. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 18 | Xylènes. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 19 | Dichlorométhane. In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 20 | Trichlorométhane (Chloroforme). In: BIOTOX. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 21 | GOLFINOPOULOS SK, LEKKAS TD, NIKOLAOU AD - Comparison of methods for determination of volatile organic compounds in drinking water. *Chemosphere*. 2001 ; 45 (3) : 275-84.
- 22 | POLI D, MANINI P, ANDREOLI R, FRANCHINI I ET AL. - Determination of dichloromethane, trichloroethylene and perchloroethylene in urine samples by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005 ; 820 (1) : 95-102.
- 23 | CARO J, SERRANO A, GALLEGO M - Sensitive headspace gas chromatography-mass spectrometry determination of trihalomethanes in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 ; 848 (2) : 277-82.
- 24 | Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique, mai 2016. Pratiques et métiers TM 37. *Réf Santé Trav*. 2016 ; 146 : 65-93.
- 25 | ERB A, MARSAN P, BURGART M, REMY A ET AL. - Simultaneous determination of aromatic and chlorinated compounds in urine of exposed workers by dynamic headspace and gas chromatography coupled to mass spectrometry (dHS-GC-MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019 ; 1125 : 121724.
- 26 | HAYS SM, PYATT DW, KIRMAN CR, AYIWARD LL - Biomonitoring Equivalents for benzene. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012 ; 62 (1) : 62-73.
- 27 | ONG CN, KOK PW, ONG HY, SHI CY ET AL. - Biomarkers of exposure to low concentrations of benzene: a field assessment. *Occup Environ Med*. 1996 ; 53 (5) : 328-33.
- 28 | HEIBATI B, GODRI POLLITT KJ, CHARATI JY, DUCATMAN A ET AL. - Biomonitoring-based exposure assessment of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene among workers at petroleum distribution facilities. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018 ; 149 : 19-25.