



BIOTOX
Guide biotoxicologique
pour les médecins du travail

Index des fiches

Acétate d'éthyle	...
Acétone	...
Acide fluorhydrique	...
Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et ses sels	...
Acide perfluorooctanoïque (PFOA) et ses sels	...
Acrylonitrile	...
Aldéhyde formique	...
Aluminium et composés	...
Amiante	...
Aniline	...
Antimoine et composés inorganiques	...
Argent	...
Arsenic et composés inorganiques	...
Baryum et composés	...
Benzène	...
Benzo[a]pyrène	...
Béryllium et composés minéraux	...
Bismuth et composés	...
Bisphénol A (BPA)	...
Bore et composés inorganiques	...
Brome et bromures	...
Bromométhane	...
1,3- Butadiène	...
n- Butanol	...
2- Butanone	...
2- Butoxyéthanol et son acétate	...
Cadmium et composés minéraux	...
Chlorobenzène	...
Chlorophénols	...
Chrome et chromates	...
Cobalt et composés minéraux	...
Cuivre et composés	...
Cumène	...
Cyanure d'hydrogène	...
Cyclohexane	...
Cyclohexanone	...
Cyclophosphamide	...

Cyfluthrine	...
Cyhalothrine - Lambda-Cyhalothrine	...
Cyperméthrine - Perméthrine	...
Deltaméthrine	...
4,4'- Diaminodiphénylméthane	...
Dichlorométhane	...
Diéthylène glycol	...
4,4'- Diisocyanate de diphénylméthane	...
Diisocyanate de toluylène	...
N,N- Diméthylacétamide	...
N,N- Diméthylformamide	...
Dioxines - Furanes	...
Disulfure de carbone	...
Doxorubicine	...
Etain et composés	...
Ethanol	...
2- Ethoxy-1-propanol	...
2- Ethoxyéthanol et son acétate	...
Ethylbenzène	...
Ethylène glycol	...
Ethylènebisdithiocarbamates	...
Fer et composés	...
5- Fluorouracile	...
Fluorures inorganiques et Fluor	...
2- Furaldéhyde	...
Glyphosate	...
Halothane	...
n- Heptane	...
Hexachlorobenzène	...
n- Hexane	...
2- Hexanone	...
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	...
Isofosfamide	...
Indium et composés inorganiques	...
Iode et composés inorganiques	...
Isoflurane	...
Lindane	...
Lithium et composés	...
Manganèse et composés	...

Mercure et composés	...
Méthanol	...
Méthotrexate	...
1- Méthoxy-2-propanol	...
2- Méthoxyéthanol et son acétate	...
4- Méthyl-2-pentanone	...
N- Méthyl-2-pyrrolidone	...
4,4'- Méthylène bis (2-chloroaniline)	...
Molybdène et composés	...
Nickel et composés	...
Nitrobenzène	...
Or et composés	...
Organophosphorés	...
Oxyde de carbone	...
Paraquat	...
Parathion-éthyl	...
Pentachlorophénol	...
Phénol	...
Phtalate de benzyle et de butyle	...
Phtalate de bis(2-éthylhexyle)	...
Phtalate de dibutyle	...
Phtalate de diéthyle	...
Platine et composés	...
Plomb et composés	...
Polychlorobiphényles	...
2- Propanol	...
2- Propoxyéthanol	...
Sélénium et composés	...
Sévoflurane	...
Styrène	...
Tétrachloroéthylène	...
Tétrachlorométhane	...
Tétrahydrofurane	...
Thallium et composés	...
Titane et composés	...
Toluène-2,4-diamine et Toluène-2,6-diamine	...
Toluène	...
o- Toluidine	...
1,1,1- Trichloroéthane	...

Trichloroéthylène	...
Trichlorométhane	...
Triméthylbenzènes	...
Uranium et composés	...
Vanadium et composés	...
Xylènes	...
Zinc et composés	...

Acétate d'éthyle

Famille	Esters aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	18
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	141-78-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Acétate d'éthyle sanguin
- Acétate d'éthyle urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'acétate d'éthyle est absorbé par voie pulmonaire de façon importante et rapide et probablement par les voies cutanée et digestive.

Il est rapidement métabolisé sous l'action d'estérases non spécifiques (présentes dans le sang et certains organes dont le foie, le cœur, le pancréas), avec formation d'éthanol et d'acide acétique. Ces deux produits se transforment principalement en acétyl-coenzyme A, principalement oxydée dans le cycle tricarboxylique en CO² et en eau, et accessoirement dégradée par la voie de la cétogénèse qui conduit à la formation d'acide acétylacétique, d'acide β-hydroxybutyrique et d'acétone [Fernández, 1974]. Les taux sanguins d'acétate d'éthyle diminuent rapidement.

Ce dernier est éliminé par voie respiratoire pour une très faible part (< 0,2 %) sous forme inchangée et sous forme d'éthanol. Le reste est éliminé principalement sous forme métabolisée dans les urines.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'acétate d'éthyle dans le sang immédiatement en fin de poste de travail ou de **l'acétate d'éthyle dans les urines** en fin de poste et fin de semaine a été proposé pour la surveillance biologique. Il existe peu de données sur le sujet dans la littérature.

Les concentrations d'acétate d'éthyle dans l'air expiré pendant ou immédiatement après l'exposition sont proportionnelles aux concentrations atmosphériques des derniers instants avant le prélèvement mais ne reflètent pas l'exposition moyenne de la journée. La très faible quantité d'acétate d'éthyle éliminée dans l'air expiré, le pourcentage d'élimination variable d'un sujet à l'autre et la diminution rapide des concentrations à l'arrêt de l'exposition rendent difficile l'utilisation de ce dosage pour la surveillance biologique de l'exposition chronique à l'acétate d'éthyle [Fernández, 1974; Nomiya, 1974].

Peu de données sont disponibles concernant le dosage de l'éthanol dans le sang, les urines et l'air expiré.

Bibliographie spécifique

- Fernández J, Droz P - Absorption et élimination pulmonaire de l'acétate d'éthyle. Etude expérimentale sur des sujets humains. *Arch Mal Prof.* 1974 ; 35 : 953-61.
- Nomiya K, Nomiya H. - Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol *Int Arch Arbeitsmed.* 1974 ; 32(1) : 85-91.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Acétate d'éthyle sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	_____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 88 mg/L
Intervalle de coût	_____	coût indéterminé

Renseignements utiles pour le dosage de Acétate d'éthyle urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	_____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	_____	fin de semaine
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 88 mg/L
Intervalle de coût	_____	coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2022

Acétone

Famille	Cétones aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	3
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	67-64-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Diméthylcétone ; 2-Propanone

Dosages disponibles pour cette substance

- Acétone sanguine
- Acétone urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Hautement volatile, l'acétone est absorbée rapidement par voie pulmonaire (40 à 55 % de la quantité inhalée sont absorbés) tandis que la pénétration cutanée existe mais n'est pas quantifiée.

Environ 75 % de l'acétone absorbée sont métabolisés, principalement en dioxyde de carbone et en eau mais aussi en 1-2 propanediol ; l'acide formique et le 2-propanol sont des métabolites mineurs. L'acétone induit le système des mono-oxygénases. La demi-vie sanguine de l'acétone est de 5 heures.

Environ 10 à 20 % de l'acétone absorbée sont éliminés rapidement sous forme inchangée par voie pulmonaire, et dans les urines pour moins de 5 % ; plus de 75 % de la quantité métabolisée sont éliminés dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'acétone urinaire est d'environ 8 à 9 heures (pic d'élimination atteint à la 2^{ème} heure après la fin de l'exposition).

Indicateurs biologiques d'exposition

L'acétone urinaire est le paramètre le mieux corrélé aux concentrations atmosphériques pour une charge de travail donnée. Le dosage urinaire réalisé avant et après le poste de travail permet d'apprécier l'exposition du jour même (à privilégier par rapport au seul dosage de fin d'exposition qui permet d'apprécier l'exposition des 4 dernières heures). Ce paramètre n'est pas spécifique (l'acétone est un des métabolites de l'alcool isopropylique et de l'alcool butylique). En dessous de 20 mg/L d'acétone urinaire, il est peu probable que des effets sur le système nerveux central apparaissent.

Le BEI de l'ACGIH est basé sur une relation avec l'exposition à la TLV-TWA de 250 ppm.

L'acétone sanguin (le plus souvent sur sang total) est bien corrélé aux taux d'acétone de l'air expiré. Ce dosage permet d'évaluer le degré d'imprégnation en acétone de l'organisme. Pour une exposition de l'ordre de 500 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante de 500 ppm), les concentrations sanguines avoisinent 70 à 83 mg/L en fin de poste.

Le dosage de l'acide formique urinaire en fin de poste de travail est d'un intérêt limité pour la surveillance biologique. Il manque de spécificité (produit du métabolisme endogène, métabolite commun à l'alcool méthylique, au formaldéhyde...) et de sensibilité pour l'évaluation d'une exposition à l'acétone inférieure ou égale à 500 ppm. Il est soumis à de larges variations individuelles.

Le dosage de l'acétone dans l'air exhalé a également été proposé comme biomarqueur mais les données sont insuffisantes.

Interférences - Interprétation

L'acétone est un produit du métabolisme des acides gras. Les taux sanguins et urinaires d'acétone sont très influencés par toutes les situations où l'oxydation des acides gras est accrue (jeûne, consommation d'alcool, exercice prolongé, exposition au froid) mais aussi par certaines pathologies (diabète avec des taux d'acétone urinaire pouvant atteindre 30 mg/L). Ils peuvent également être supérieurs à ceux de la population générale non professionnellement exposée chez la femme enceinte et chez les patients traités par Disulfiram. L'acétone est également un des métabolites de l'alcool isopropylique (ou 2-propanol) et de l'alcool butylique.

La charge de travail influence les taux d'acétone urinaire.

L'ajustement à la créatinine est inutile.

On remplira complètement le tube de prélèvement pour le dosage de l'acétone afin d'éviter toute perte par évaporation ou par adsorption sur la paroi du tube.

Bibliographie spécifique

- Acetone. Update : 2015. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Acetone. In: Lauwerys RR, Hoet P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 445-56, 638 p.
- De Oliveira DP, Pereira Bastos De Siqueira ME - Reference values of urinary acetone in a Brazilian population and influence of gender, age, smoking and drinking. *Med Lav.* 2004 ; 95 (1) : 32-38.
- De Rosa E, Cellini M, Sessa G, Saletti C et al. - Biological monitoring of workers exposed to styrene and acetone. *Inter Arch Occup Environ Health.* 1993 ; 65 (1 Suppl.) : S107-S110.
- Fujino A, Satoh T, Takebayashi T, Nakashima H et al. - Biological monitoring of workers exposed to acetone in acetate fibre plants. *Br J Ind Med.* 1992 ; 49 (9) : 654-57.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Kumagai S, Matsunaga I, Tabuchi T - Effects of variation in exposure to airborne acetone and difference in work load on acetone concentrations in blood, urine, and exhaled air. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1998 ; 59 (4) : 242-51.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2021. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acétone sanguine*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acétone sanguine : 2 mg/L (95 ^{ème} percentile) [Lauwerys RR, 2001]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 27.0 €, prix moyen 15.53 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 38.9 € à 42.0 €, prix moyen 40.45 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acétone urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acétone urinaire : 2,5 mg/L (95 ^{ème} percentile) (Valeur BAR, DFG 2021) [DFG] Acétone urinaire : 2 mg/g. de créatinine (2 mg/L) (95 ^{ème} percentile) [Lauwerys RR, 2001]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acétone urinaire : 25 mg/L en fin de poste (dernière modification 2015).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acétone urinaire : 50 mg/L en fin d'exposition ou fin de poste (Valeur BAT, DFG 2021) [DFG]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 10.83 € à 38.9 €, prix moyen 24.87 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide formique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Acide formique urinaire : 29 mg/g. de créatinine (95^{ème} percentile) [FIOH 2011-2012]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 46 mg/L

Intervalle de coût _____ Methode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête (HS-GC-FID) : de 12.0 € à 13.5 €, prix moyen 12.75 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2021

Acide fluorhydrique

Famille	Halogènes
Fiche(s) toxicologique(s)	6
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7664-39-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Fluorure d'hydrogène

Dosages disponibles pour cette substance

- Fluorures urinaires
- Fluorures sanguins

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption pulmonaire de l'acide fluorhydrique est importante (elle peut atteindre 99 %). L'acide fluorhydrique sous forme liquide est absorbé par la peau (de façon proportionnelle avec la durée d'exposition). L'absorption digestive est rapide : 75 % en une heure.

Après absorption, l'ion fluorure est transporté par le sang, 75 % dans le plasma (la moitié fixée aux molécules organiques et 25 % fixés aux globules rouges). Il se distribue dans tous les tissus.

Environ la moitié du fluor absorbé est fixée sur le squelette. La demi-vie plasmatique chez l'homme est de 2 à 9 heures.

Près de la moitié des ions fluorures absorbés sont éliminés par voie rénale ; l'élimination peut se prolonger pendant plusieurs jours après l'arrêt de l'exposition mais elle atteint un pic en fin de poste de travail. La demi-vie d'élimination urinaire des fluorures est biphasique : 9 heures et 8 à 20 ans (relargage du stock osseux). La fraction restante est éliminée dans les selles, la salive et la sueur.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des fluorures sanguins en fin de poste de travail est un bon reflet de la charge corporelle et de l'exposition au fluor, aux fluorures métalliques, à l'acide fluorhydrique et aux ions fluor. Une bonne corrélation existe entre les taux de fluor sanguin et l'intensité de l'exposition. Un taux sérique de fluorures de 82 µg/L est la concentration correspondant à 3 ppm d'acide fluorhydrique (VLEP-8h réglementaire et contraignante de l'acide fluorhydrique à 1,8 ppm). Ce dosage ne présente pas d'avantage par rapport au dosage urinaire sauf lorsqu'il y a une altération de la fonction rénale ; il est soumis aux mêmes variations individuelles que les fluorures urinaires ; les concentrations plasmatiques sont 10 à 100 fois plus basses que les concentrations urinaires.

Le dosage des fluorures urinaires, prélèvement fait en fin de poste de travail reflète le niveau d'exposition du poste qui a précédé. Le prélèvement fait avant le poste de travail en début de semaine (au mieux après 2 jours sans exposition) est le témoin de la charge corporelle osseuse et de l'exposition ancienne ; il est très influencé par l'exposition environnementale. L'importance de l'exposition est au mieux appréciée par la différence entre les valeurs avant et après le poste de travail. Le recueil des urines de 24 heures est préconisé par certains laboratoires mais difficile à réaliser en situation de travail.

Une bonne corrélation existe entre la concentration des fluorures urinaires et la quantité de fluor absorbé.

Les BEI de l'ACGIH et la BLV du SCOEL sont basés sur une relation avec les effets sur la santé (fluorose). Ils ne s'appliquent pas aux composés organiques fluorés et aux fluorures non-métalliques.

Pour une exposition à 3 ppm d'acide fluorhydrique (VLEP-8h réglementaire et contraignante à 1,8 ppm), les concentrations urinaires de fluorures en fin de poste sont de l'ordre de 4 mg/L. Les concentrations urinaires ne permettent pas d'apprécier les effets irritatifs mais un éventuel risque pour la santé.

Le dosage du fluor dans les cheveux a été proposé : il reflète l'exposition ancienne et nécessite une bonne préparation du prélèvement pour exclure tout risque de contamination externe.

Interférences - Interprétation

Les variations interindividuelles des taux de fluorures peuvent être importantes (rôle de la consommation alimentaire de fruits ou de poissons, de l'eau

de boisson thé, de certains médicaments et dentifrices) ; en cas de résultat anormal, il est nécessaire de confirmer par un 2^{ème} prélèvement.

Il est indispensable d'éviter toute source de contamination et de connaître les co-expositions à certains produits chimiques comme les dérivés fluoro-hydrocarbonés qui augmentent l'élimination urinaire du fluor.

Le magnésium et le calcium baissent l'élimination du fluor tandis que le fer l'augmente.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace. Les tubes en verre seront à proscrire.

Bibliographie spécifique

- Fluoride. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 97-102, 638 p.
- Fluorides. Update 2012. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Kono K, Yoshida Y, Watanabe M, Orita Y et al. - Urine, serum and hair monitoring of hydrofluoric acid workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (1 Suppl.) : S95-S98.
- Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P - Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med*. 1995 ; 52 (6) : 396-403.
- Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Fluorine, Hydrogen Fluoride and Inorganic Fluorides (not uranium hexafluoride). SCOEL/SUM/56. European Commission, 1998 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3854&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- Seixas NS, Cohen M, Zevenbergen B, Cotey M et al. - Urinary fluoride as an exposure index in aluminum smelting. *AIHAJ*. 2000 ; 61 (1) : 89-94.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Fluorures urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Fluorures urinaires < 1 mg/L (soit < 1 mg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (ACGIH 2012 ; Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Pour une exposition aux fluorures (acide fluorhydrique et fluorures inorganiques) et à l'exception de l'hexafluorure d'uranium : Fluorures urinaires = 8 mg/L en fin de poste (dernière modification 1998).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition aux fluorures (acide fluorhydrique, ions fluor et fluorures métalliques) : Fluorures urinaires = 3 mg/L en fin de poste (2 mg/L avant le poste) (dernière modification 2012).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition à l'acide fluorhydrique et composés inorganiques fluorés (fluorures) : Fluorures urinaires = 4 mg/L en fin de poste (dernière modification 2013).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste (ou avant le poste)
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Electrode sélective d'ion : de 15.0 € à 49.0 €, prix moyen 34.88 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Fluorures sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Electrode sélective d'ion : de 15.0 € à 49.0 €, prix moyen 32.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et ses sels

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	298
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	1763-23-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">Composés :<ul style="list-style-type: none">Acide perfluorooctanesulfonique (1763-23-1) ;Perfluorooctanesulfonate de potassium (2795-39-3) ;Perfluorooctanesulfonate d'ammonium (29081-56-9) ;Perfluorooctanesulfonamide (PFOSA) (754-91-6)

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) sérique

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – métabolisme [1,2]

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané [G1].

Une exposition par voies respiratoire mais aussi digestive est possible en milieu professionnel, en rapport avec l'inhalation de composés perfluorés sous forme d'aérosol. Une augmentation des concentrations sériques de PFOS a été associée à la consommation d'eau de boisson contaminée, en faveur d'une absorption par voie digestive. L'absorption cutanée est estimée comme limitée sur la base de données chez l'animal et de tests de pénétration cutanée sur peau animale et humaine.

Dans le sang, le PFOS est distribué principalement dans le compartiment plasmatique, où il est lié à l'albumine.

Une demi-vie d'élimination sérique médiane (minimum – maximum) de 4,6 (2,4-21,7) ans a été déterminée dans une étude réalisée chez 26 retraités ayant été professionnellement exposés au PFOS et suivis pendant 5 ans en moyenne (3,1-5,3 ans) [3]. L'âge au début de l'étude, le nombre d'années travaillées, le poste occupé et le nombre d'années depuis la retraite n'étaient pas associés à la demi-vie d'élimination sérique. Une demi-vie d'élimination sérique moyenne de 6,5 ans a été estimée chez 129 pompiers (prélèvements réalisés en 2013-2014 et 2018-2019, après remplacement des mousses anti-incendie par des formulations sans fluor) [4]. Elle serait de 3,4 ans chez des sujets exposés via la consommation d'eau de boisson contaminée [5].

Le PFOS n'est pas métabolisé.

Le PFOS absorbé est excrété principalement dans les urines. L'excrétion urinaire de PFOS, estimée comme une fraction de l'apport journalier total est estimée à 16 % (moyenne géométrique) chez des adultes de la population générale [6]. L'excrétion biliaire est moins importante, en raison d'une importante réabsorption (97 %), l'élimination fécale (non quantifiée) serait faible.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de PFOS sérique ou plasmatique reflète l'exposition chronique au PFOS. Le moment de prélèvement est indifférent. Il s'agit d'un indicateur spécifique du PFOS et de ses précurseurs dont le perfluorooctanesulfonamide (PFOSA ou FOSA). Des méthodes analytiques sensibles sont disponibles.

Une valeur BAT de 15 mg de PFOS/L de sérum est proposée par la Commission allemande DFG en 2010 (moment de prélèvement indifférent) (Voir Renseignements utiles pour le dosage). Considérant qu'aucune relation entre les concentrations sériques de PFOA et l'exposition externe ou des effets sur la santé ne pouvait être dérivée à partir des études épidémiologiques disponibles, cette valeur a été établie sur la base de données chez l'animal [2]. Il est à noter qu'elle est supérieure d'un facteur 1000 aux valeurs HBM-I et II mentionnées ci-dessous.

Des VBI issues de la population générale correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs observées dans la population générale adulte, peuvent être proposées, notamment sur la base des données du programme national de biosurveillance Esteban en France (Voir Renseignements utiles pour le dosage). D'après ces données, le PFOS sérique est quantifiable chez 100% de la population française (LOQ 0,1 µg/L, moyenne géométrique 4 µg/L, P95 13,5 µg/L, IC à 95% du P95 [11,3 ;15,6]) [7].

Des valeurs basées sur le risque sanitaire sont proposées par la HBM Commission (Human Biomonitoring Commission) allemande (2016, 2020) :

valeurs HBM-I de 5 µg PFOS/L et HBM-II de 20 µg PFOS/L (10 µg PFOS/L pour les femmes en âge de procréer) [G3] (Voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)). Ces valeurs sont établies principalement sur la base de relations dose-effet rapportées dans des études épidémiologiques évaluant divers effets, notamment sur la fertilité, des pathologies de la grossesse (HTA gravidique), le poids de naissance des nouveau-nés, le taux de cholestérol [8, 9].

Plusieurs études ont évalué l'exposition des pompiers aux composés perfluoroalkylés, dont le PFOS, contenus antérieurement dans les mousses anti-incendie de type AFFF (aqueous film forming foam) [4, 10-14]. Une concentration sérique moyenne de PFOS chez les pompiers 5 à 6 fois supérieure à celle de la population générale est observée par certains auteurs. Ces concentrations sont plus élevées dans le groupe de pompiers ayant été embauchés avant 2005, avec une association entre la concentration sérique de PFOS et le nombre d'années d'utilisation de mousses AFFF dans ce groupe [4, 12].

Les concentrations urinaires de PFOS sont très faibles comparées aux concentrations sériques, généralement inférieures à 0,1 µg/L chez les sujets de la population générale [15].

Lors de mesures couplées de concentrations sanguines/sériques et urinaires de PFOS dans le cadre de l'étude NHANES 2013-2014 aux Etats-Unis, la fréquence de détection du PFOS dans les urines était de 0,05% chez les participants de plus de 12 ans (LOD 0,1 µg/L), alors qu'il était détecté dans plus de 99% des échantillons sériques. La concentration la plus élevée mesurée dans les urines était de 0,6 µg/L correspondant à la concentration la plus élevée dans le sérum de 1270 µg/L [15].

Interférence – Interprétation

La principale source d'exposition extra-professionnelle est l'alimentation, y compris l'eau de boisson. Les concentrations sériques de PFOS observées en population générale française dans le programme national de biosurveillance Esteban sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes (différence de 20%) [7].

Lors du prélèvement, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche, utilisation de matériel sans PTFE pour le prélèvement et l'analyse.

Bibliographie spécifique

1. Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. ATSDR, 2021 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. Rettenmeier AW. Perfluorooctane sulfonic acid and its salts. BAT Value Documentation. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA ; 2017.
3. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(9): 1298-305.
4. Nilsson S, Smurthwaite K, Aylward LL, Kay M et al. Serum concentration trends and apparent half-lives of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in Australian firefighters. *Int J Hyg Environ Health.* 2022; 246: 114040.
5. Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K et al. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med.* 2018; 75(1): 46-51.
6. Zhang T, Sun H, Qin X, Gan Z et al. PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: assessment of urinary elimination. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015; 22(7): 5572-9.
7. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice: Santé publique France, septembre 2019. 58 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr/>).
8. Hölzer J, Lilienthal H, Schümann M. Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021; 121: 104862.
9. Schümann M, Lilienthal H, Hölzer J. Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021; 121: 104868.
10. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Hun YS et al. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere.* 2013; 91(10): 1386-94.
11. Laitinen JA, Koponen J, Koikkalainen J, Kiviranta H. Firefighters' exposure to perfluoroalkyl acids and 2-butoxyethanol present in firefighting foams. *Toxicol Lett.* 2014; 231(2): 227-32.
12. Rotander A, Toms LM, Aylward L, Kay M et al. Elevated levels of PFOS and PFHxS in firefighters exposed to aqueous film forming foam (AFFF). *Environ Int.* 2015; 82: 28-34.
13. Dobraca D, Israel L, McNeel S, Voss R et al. Biomonitoring in California firefighters: metals and perfluorinated chemicals. *J Occup Environ Med.* 2015; 57(1): 88-97.
14. Graber JM, Black TM, Shah NN, Caban-Martinez AJ et al. Prevalence and Predictors of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Serum Levels among Members of a Suburban US Volunteer Fire Department. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(7): 3730.
15. Calafat AM, Kato K, Hubbard K, Jia T et al. Legacy and alternative per- and polyfluoroalkyl substances in the U.S. general population: Paired serum-urine data from the 2013-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Int.* 2019; 131: 105048.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
- Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission) (<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) sérique*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ PFOS sérique : 13,5 µg/L (2,3 µg/g de lipides) (95^{ème} percentile chez les adultes âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [7]

PFOS sérique : 15,1 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes âgés de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G2]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ PFOS sérique : 15 mg/L, moment de prélèvement indifférent (Valeur BAT, DFG, 2010) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ indifférent

Facteur de conversion _____ µmol/L X 500 = µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €
Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 200.0 €

Historique

Création de la fiche	2023
----------------------	------

Acide perfluorooctanoïque (PFOA) et ses sels

Famille _____ Hydrocarbures aliphatiques halogénés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 300

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 335-67-1

Substances concernées _____

- **Composés :**
Acide perfluorooctanoïque (PFOA) (335-67-1) ; Perfluorooctanoate d'ammonium (3825-26-1) ;
Perfluorooctanoate de potassium (2395-00-8) ; Perfluorooctanoate de sodium (335-95-5) ;
Alcool fluorotélomérique 8:2 (8:2 FTOH) (678-39-7)

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide perfluorooctanoïque (PFOA) sérique

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1, 2]

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané [G1].

Une exposition par voies respiratoire mais aussi digestive est possible en milieu professionnel, en rapport avec l'inhalation de composés perfluorés sous forme d'aérosol. Une augmentation des concentrations sériques de PFOA a été associée à la consommation d'eau de boisson contaminée, en faveur d'une absorption par voie digestive. L'absorption cutanée est estimée comme limitée sur la base de données chez l'animal et de tests de pénétration cutanée sur peau animale et humaine.

Dans le sang, le PFOA est distribué principalement dans le compartiment plasmatique, où il est lié à l'albumine.

Une demi-vie d'élimination sérique médiane (minimum – maximum) de 3,4 (1,5-9,1) ans a été déterminée dans une étude réalisée chez 26 retraités ayant été professionnellement exposés au PFOA et suivis pendant 5 ans en moyenne (3,1-5,3 ans) [3]. L'âge au début de l'étude, le nombre d'années travaillées, le poste occupé et le nombre d'années depuis la retraite n'étaient pas associés à la demi-vie d'élimination sérique. Une demi-vie d'élimination sérique moyenne de 5 ans a été estimée chez 129 pompiers (prélèvements réalisés en 2013-2014 et 2018-2019, après remplacement des mousses d'extinction par des formulations sans composé perfluoré) [4]. Chez des sujets exposés via la consommation d'eau de boisson contaminée, la demi-vie d'élimination sérique serait de 2,7 ans [5].

Le PFOA n'est pas métabolisé.

Le PFOA absorbé est excrété principalement dans les urines. L'excrétion urinaire de PFOA, estimée comme une fraction de l'apport journalier total est estimée à 25 % (moyenne géométrique) chez des adultes de la population générale, plus élevée chez les hommes (31%) que chez les femmes (19%) [6]. L'excrétion biliaire est moins importante, en raison d'une importante réabsorption (90 %), l'élimination fécale (non quantifiée) serait faible.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de PFOA sérique ou plasmatique reflète l'exposition cumulée au PFOA. Le moment de prélèvement est indifférent. Il s'agit d'un indicateur spécifique du PFOA et de ses précurseurs dont l'alcool fluorotélomérique 8:2 (8:2 FTOH). Des méthodes analytiques sensibles sont disponibles.

Une valeur BAT de 5 mg de PFOA/L de sérum (moment de prélèvement indifférent) a été proposée par la Commission allemande DFG en 2006 (Voir Renseignements utiles pour le dosage). Considérant qu'aucune relation entre les concentrations sériques de PFOA et l'exposition externe ou des effets sur la santé ne pouvait être dérivée à partir des études épidémiologiques disponibles, cette valeur a été établie sur la base de données chez l'animal [2]. Il est à noter qu'elle est supérieure d'un facteur 1000 aux valeurs HBM-I et II mentionnées ci-dessous.

Des VBI issues de la population générale correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs observées dans la population générale adulte, peuvent être proposées, notamment sur la base des données du programme national de biosurveillance Esteban en France (Voir Renseignements utiles pour le dosage). D'après ces données, le PFOA sérique est quantifiable chez 100% de la population française (LOQ 0,05 µg/L, moyenne géométrique 2,1 µg/L, P95 5,3 µg/L, IC à 95% du P95 [4,8 ;5,7]) [7].

Une tendance à la baisse des concentrations plasmatiques médianes de PFOA en population générale est observée en Allemagne depuis la fin des années 80/début des années 90 (concentration médiane maximale de 6,2 µg/L en 1992, minimale de 1,5 µg/L en 2017) [8].

Des valeurs de référence basées sur le risque sanitaire sont proposées par la HBM Commission (Human Biomonitoring Commission) allemande (2016, 2020) : valeurs HBM-I de 2 µg PFOA/L et HBM-II de 10 µg PFOA/L (5 µg PFOA/L pour les femmes en âge de procréer) [G3] (Voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)). Ces valeurs sont établies principalement sur la base de relations dose-effet rapportées dans des études épidémiologiques évaluant divers effets, notamment la fertilité, des pathologies de la grossesse (HTA et diabète gestationnels), le poids de naissance des nouveau-nés, le taux de cholestérol [9, 10].

Plusieurs études ont évalué l'exposition des pompiers aux composés perfluoroalkylés, dont le PFOA, contenus antérieurement dans les mousses anti-incendie de type AFFF (aqueous film forming foam) [11-15]. Les concentrations sériques de PFOA mesurées chez les pompiers sont le plus souvent comparables à celles retrouvées en population générale [4, 12-14].

Les concentrations urinaires de PFOA sont très faibles comparées aux concentrations sériques, généralement inférieures à 0,1 µg/L dans la population générale [16].

Interférences - Interprétation

La principale source d'exposition extra-professionnelle est l'alimentation, y compris l'eau de boisson. Les concentrations sériques de PFOA observées en population générale française dans le programme national de biosurveillance Esteban sont plus élevées (de 25 %) chez les hommes que chez les femmes et augmentent avec l'âge [7].

Lors du prélèvement, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche, utilisation de matériel sans PTFE pour le prélèvement et l'analyse.

Bibliographie spécifique

1. Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. ATSDR, 2021 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. Rettenmeier AW. Perfluorooctanoic acid and its inorganic salts. BAT Value Documentation, 2011. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA ; 2019.
3. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(9): 1298-305.
4. Nilsson S, Smurthwaite K, Aylward LL, Kay M et al. Serum concentration trends and apparent half-lives of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in Australian firefighters. *Int J Hyg Environ Health.* 2022; 246: 114040.
5. Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K et al. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med.* 2018; 75(1): 46-51.
6. Zhang T, Sun H, Qin X, Gan Z et al. PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: assessment of urinary elimination. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015; 22(7): 5572-9.
7. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice: Santé publique France, septembre 2019. 58 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr/>).
8. Göckener B, Weber T, Rüdell H, Bücking M et al. Human biomonitoring of per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019. *Environ Int.* 2020 ; 145 : 106123.
9. Hölzer J, Lilienthal H, Schümann M. Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021; 121: 104862.
10. Schümann M, Lilienthal H, Hölzer J. Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021; 121: 104868.
11. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Hun YS et al. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere.* 2013; 91(10): 1386-94.
12. Laitinen JA, Koponen J, Koikkalainen J, Kiviranta H. Firefighters' exposure to perfluoroalkyl acids and 2-butoxyethanol present in firefighting foams. *Toxicol Lett.* 2014; 231(2): 227-32.
13. Rotander A, Toms LM, Aylward L, Kay M et al. Elevated levels of PFOS and PFHxS in firefighters exposed to aqueous film forming foam (AFFF). *Environ Int.* 2015; 82: 28-34.
14. Dobraca D, Israel L, McNeel S, Voss R et al. Biomonitoring in California firefighters: metals and perfluorinated chemicals. *J Occup Environ Med.* 2015; 57(1): 88-97.
15. Graber JM, Black TM, Shah NN, Caban-Martinez AJ et al. Prevalence and Predictors of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Serum Levels among Members of a Suburban US Volunteer Fire Department. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(7): 3730.
16. Calafat AM, Kato K, Hubbard K, Jia T et al. Legacy and alternative per- and polyfluoroalkyl substances in the U.S. general population: Paired serum-urine data from the 2013-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Int.* 2019; 131: 105048.

Bibliographie générale

-
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
 - National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
 - Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission) (<https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide perfluorooctanoïque (PFOA) sérique*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ PFOA sérique : 5,3 µg/L (0,8 µg/g de lipides) (95^{ème} percentile chez les adultes âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [7]

PFOA sérique : 3,9 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes âgés de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G2]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ PFOA sérique : 5 mg/L, moment de prélèvement indifférent (Valeur BAT, DFG, 2006) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ indifférent

Facteur de conversion _____ µmol/L X 414 = µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €
Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 200.0 €

Historique

Création de la fiche	2023
----------------------	------

Acrylonitrile

Famille	Nitriles
Fiche(s) toxicologique(s)	105
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	107-13-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : 2-Propylénenitrile ; Cyanure de vinyle

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (CEMA) urinaire
- Thiocyanates urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – Métabolisme [Greim, 2007]

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du RAC (ECHA) signalant le risque de passage percutané.

L'acrylonitrile est principalement absorbé par inhalation (la rétention pulmonaire des vapeurs est de 52 % [Jakubowski at al., 1987]) ; le passage transcutané n'est toxicologiquement significatif qu'en cas de contact direct avec le liquide ; l'ingestion est rare, mais l'absorption digestive est bonne. Il diffuse rapidement dans tout l'organisme et passe la barrière placentaire.

La principale voie métabolique commence par une conjugaison avec le glutathion et aboutit à l'excrétion urinaire d'acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (ou N-acétyl-S-(2-cyanoéthyl)cystéine ou CEMA). Une voie accessoire commence par une oxydation catalysée par une monooxygénase à cytochrome P450 ; elle conduit à la formation de glycidonitrile (oxyde de 2-cyanoéthylène ou CEO), hydrolysé en ion cyanure qui est transformé en thiocyanate (réaction de "détoxification" catalysée par une enzyme mitochondriale, la rhodanèse), avant d'être éliminé dans les urines ; le glycidonitrile peut aussi être conjugué au glutathion, ce qui aboutit à l'excrétion urinaire de deux autres métabolites, l'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique (HEMA) et l'acide S-(1-cyano-2-hydroxyéthyl)mercapturique (CHEMA).

L'acrylonitrile et le glycidonitrile peuvent, en outre, se lier avec les protéines et les acides nucléiques cellulaires.

L'acrylonitrile est distribué au niveau de la peau, des poumons, des reins mais aussi dans les érythrocytes (sous forme de N-(2-cyanoéthyl)valine, adduit formé par la réaction de l'acrylonitrile avec la valine N-terminale de l'hémoglobine, dont la demi-vie est d'environ 60 jours).

L'acrylonitrile est éliminé forme inchangée par voies urinaire et respiratoire (1 à 4 %), avec un pic d'élimination atteint en fin de poste de travail. Environ 22 % de la dose absorbée sont éliminés dans les urines sous forme d'acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (CEMA) dont la demi-vie d'élimination est de 8 heures [Jakubowski at al., 1987].

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la N-(2-cyanoéthyl)valine, adduit à l'hémoglobine peut-être utilisé comme indicateur biologique de l'exposition à l'acrylonitrile. Cet indicateur est spécifique et reflète l'exposition des 4 mois précédents (durée de vie des érythrocytes) ; il est bien corrélé à la concentration atmosphérique d'acrylonitrile.

Le RAC de l'ECHA recommande une valeur BLV pour la N-(2-cyanoéthyl)valine intraérythrocytaire (prélèvement après une exposition d'au moins 3 mois) de 60 µg/L de sang (fraction érythrocytaire du sang total) correspondant à une exposition à la VLEP-8h recommandée de 1 mg/m³ (0,45 ppm) (VLEP-8h indicative en France de 4,5 mg/m³) [RAC Echa, 2018]. Le comité précise que, pour les fumeurs, une concentration de base d'environ 4 (0,8-9,2) µg/L de sang est à prendre en compte.

La Commission allemande propose des valeurs EKA pour la N-(2-cyanoéthyl)valine intraérythrocytaire (prélèvement après une exposition d'au moins 3 mois) de 650-1400-2450 pmol/g. de globine (16-35-60 µg/L de sang) pour une exposition à l'acrylonitrile de 0,26-0,5-1 mg/m³ respectivement ainsi qu'une valeur valeur BAR de 12 pmol/g. de globine (0,3 µg/L de sang) chez des sujets non-fumeurs en âge de travailler non professionnellement exposés [Bolt and Lewalter, 1994 ; Jäger et al., 2021].

Lors d'une exposition aiguë, ce paramètre peut être utile pour apprécier l'imprégnation à distance de l'accident (jusqu'à 120 jours, durée de vie des hématies).

Le dosage de l'acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (CEMA) dans les urines en fin d'exposition ou fin de poste (après plusieurs postes en cas

d'exposition au long cours) a également été proposé pour la surveillance biologique des sujets exposés à l'acrylonitrile. En raison de sa demi-vie d'élimination courte, cet indicateur reflète l'exposition récente. Il a l'avantage de ne pas nécessiter de prélèvement invasif.

Une variabilité interindividuelle est observée dans une étude chez 6 volontaires exposés pendant 8 heures à une concentration d'acrylonitrile de 5 ou 10 mg/m³ ; la corrélation avec les concentrations atmosphériques est moyenne [Jakubowski et al., 1987].

Le dosage urinaire des thiocyanates en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique. Une exposition de l'ordre de 4,2 ppm pendant 8 heures a entraîné un taux urinaire moyen en thiocyanates de 11,4 mg/L en fin de poste chez des travailleurs d'une usine de production de fibres acryliques. Ce paramètre n'est pas spécifique (influence du tabac, de l'alimentation) ; à de faibles niveaux d'exposition (1 ppm), il ne permet pas de différencier exposés et non exposés.

Le dosage des cyanures et des thiocyanates sanguins a été proposé pour l'évaluation de l'exposition à l'acrylonitrile et la toxicité en cas d'intoxication aiguë mais les données sont peu nombreuses. Le dosage des cyanures sanguins reflète la présence d'ions cyanures d'origine à la fois exogène et endogène.

Le dosage de l'acrylonitrile dans les urines en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique des sujets exposés. Ce paramètre est plus ou moins bien corrélé aux concentrations atmosphériques : pour une exposition à 2 ppm d'acrylonitrile, les concentrations urinaires d'acrylonitrile en fin de poste de travail sont de l'ordre de 500 µg/L ; pour une exposition à 0,13 ppm, elles sont de 39 µg/L. Des taux non nuls (proches de 0,5 µg/L) sont retrouvés chez les sujets non professionnellement exposés (rôle du tabac).

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte d'un éventuel tabagisme .

Bibliographie spécifique

- Annex 1 Background document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) evaluation of limit values for acrylonitrile in the workplace. 9 march 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.152>).
- Bader M, Wrbitzky R - Follow-up biomonitoring after accidental exposure to acrylonitrile - Implications for protein adducts as a dose monitor for short-term exposures. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 125-31.
- Bolt HM, Lewalter J – Acrylonitrile. BAT Value Documentation. 1994. In : Lehnert G, Greim H (eds) Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens, vol 1. VCH Weinheim, 184-192
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html .
- Colenbie S, Buylaert W, Stove C, Deschepper E et al. - Biomarkers in patients admitted to the emergency department after exposure to acrylonitrile in a major railway incident involving bulk chemical material. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt A) : 261-70.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Acrylonitrile. Adopted 9 march 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.152>).
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Cyanides and nitriles. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 478-82, 638 p.
- Greim H (Ed.) – Acrylonitrile. MAK Value Documentation, 1999. In : The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part I : MAK Value Documentations, vol 24, 2007. Wiley-VCH, Weinheim, 1-40
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html .
- Houthuijs D, Remijn B, Willems H, Boleij J et al. - Biological monitoring of acrylonitrile exposure. *Am J Ind Med.* 1982 ; 3 (3) : 313-20.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Acrylonitrile – Addendum for re-evaluation of EKA and BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2021. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 ; 6(1) : Doc 014
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html .
- Jakubowski M, Linhart I, Pielas G, Kopecky J - 2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *Br J Ind Med.* 1987 ; 44 (12) : 834-40.
- Leng G, Gries W - Biomonitoring following a chemical incident with acrylonitrile and ethylene in 2008. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (3) : 360-64.
- Schettgen T, Bertram J, Kraus T - Accurate quantification of the mercapturic acids of acrylonitrile and its genotoxic metabolite cyanoethylene-epoxide in human urine by isotope-dilution LC-ESI/MS/MS. *Talanta.* 2012 ; 98 : 211-19.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure

indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

- Van Nieuwenhuyse A, Fierens S, De Smedt T, De Cremer K et al. - Acrylonitrile exposure assessment in the emergency responders of a major train accident in Belgium: a human biomonitoring study. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (3) : 352-59.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (CEMA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (CEMA) urinaire: 15 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs (95 ^{ème} percentile chez des sujets non professionnellement exposés) (valeur BAR) (DFG, 2018) Acide S-(2-cyanoéthyl)mercapturique (CEMA) urinaire: 32,2 µg/g de créatinine (34 µg/L) chez les non-fumeurs et 426 µg/g de créatinine (573 µg/L) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez des sujets de la population générale de plus de 20 ans) (NHANES 2015-2016) (CDC, 2021)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	après plusieurs postes
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 216 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 57.8 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Thiocyanates urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Thiocyanates urinaires < 1,3 mg/L chez les non-fumeurs (< 5,7 mg/L chez les fumeurs) (95 ^{ème} percentile) (HSL 2013)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrophotométrie : de 10.83 € à 18.9 €, prix moyen 14.86 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - détecteur de fluorescence : 10.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2021.

Aldéhyde formique

Famille	Aldéhydes
Fiche(s) toxicologique(s)	7
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	50-00-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Formol ; Formaldéhyde

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide formique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'aldéhyde formique est absorbé par voies respiratoire, digestive et percutanée. En raison de la forte réactivité chimique du formaldéhyde sur le site de contact, la pénétration par voie cutanée est faible. Le passage systémique n'est notable qu'en cas de contamination massive des téguments car à faible dose la plus grande partie du formaldéhyde se lie de façon covalente avec les constituants nucléophiles des revêtements superficiels et n'est pas absorbé.

Il est très rapidement transformé : la demi-vie plasmatique de l'aldéhyde formique est de 1,5 minute environ. Il est oxydé en dioxyde de carbone éliminé dans l'air expiré et en acide formique éliminé dans les urines. Il peut également former des adduits avec les protéines et l'ADN.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage sanguin du formaldéhyde juste avant la fin du poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique. La demi-vie plasmatique du formaldéhyde étant très courte, aucune corrélation avec les concentrations atmosphériques n'a pu être mise en évidence. La concentration sanguine de formaldéhyde endogène est d'environ 2-3 mg/L. Cet indicateur, peu sensible, est surtout utilisé lors d'intoxications aiguës.

Le dosage urinaire d'acide formique, prélèvement effectué en fin de journée de travail est proposé pour la surveillance des salariés exposés au formaldéhyde. Ce dosage n'est pas spécifique : métabolisme des acides aminés endogènes, exposition au méthanol, à l'acétone, à certains médicaments, aliments et tabac. Il existe de larges variations individuelles de l'élimination des formates. La corrélation entre ce paramètre et les concentrations atmosphériques n'est pas toujours bonne.

Chez des salariés de l'industrie du meuble exposés au formaldéhyde (niveaux atmosphériques de 0,03 à 0,09 ppm), la médiane des taux d'acide formique urinaire en fin de poste, après 5 jours d'exposition, est de 20,5 mg/L. Une bonne corrélation est retrouvée entre concentrations urinaires d'acide formique et concentrations atmosphériques de formaldéhyde.

Certains auteurs proposent comme indicateur d'exposition la différence entre les concentrations urinaires d'acide formique en fin et en début de poste, du fait de la variabilité interindividuelle des taux de base.

Le dosage des adduits aux protéines sériques et des adduits à l'ADN a également été proposé mais les données sont insuffisantes.

Bibliographie spécifique

- Boeniger MF - Formate in urine as a biological indicator of formaldehyde exposure: a review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987 ; 48 (11) : 900-08.
- Chiarella P, Tranfo G, Pignini D, Carbonari D - Is it possible to use biomonitoring for the quantitative assessment of formaldehyde occupational exposure? *Biomark Med.* 2016 ; 10 (12) : 1287-303.
- Gottschling LM, Beaulieu HJ, Melvin WW - Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1984 ; 45 (1) : 19-23.
- Formaldehyde. In: Lauwerys RR, Hoët P. *Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring.* 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 456-59, 638 p.
- Peteffi GP, da Silva LB, Antunes MV, Wilhelm C et al. - Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Toxicol Ind Health.* 2016 ; 32 (10) : 1763-773.

-
- Peteffi GP, Antunes MV, Carrer C, Valandro ET et al. - Environmental and biological monitoring of occupational formaldehyde exposure resulting from the use of products for hair straightening. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016 ; 23 (1) : 908-17.
 - Schmid K, Schaller KH, Angerer J, Lehnert G - The importance of formic acid excretion in the urine for environmental and occupational medicine questions. *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1994 ; 196 (2) : 139-52.
 - 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 formaldéhyde. [no CAS : 50-00-0]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2008 : 67 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide formique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	Acide formique urinaire < 29 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (FIOH 2011-2012).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 46 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 12.0 € à 21.5 €, prix moyen 16.75 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" en 2017 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Aluminium et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 306

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7429-90-5

Substances concernées _____

- **Composés :**
Fluorure d'aluminium (7784-18-1) ; Chlorure d'aluminium (7446-70-0) ;
Oxyde d'aluminium (1344-28-1)

Dosages disponibles pour cette substance

- Aluminium urinaire
- Aluminium sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'aluminium est un métal ubiquitaire mais non essentiel pour l'homme. L'absorption de l'aluminium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré (les sels hydrosolubles étant généralement les mieux absorbés) ainsi que de la granulométrie du composé.

En milieu professionnel la principale voie de pénétration de l'aluminium est pulmonaire (estimée entre 1 et 2 %). L'absorption de l'aluminium par voie digestive est faible (< 1 %). La pénétration percutanée est mal documentée mais semble très faible.

Quatre-vingts à 90 pour cent de l'aluminium sont transportés liés aux protéines (albumine, transferrine). L'aluminium s'accumule principalement dans l'os (> 50 %) et à un moindre degré dans le foie, la rate, les poumons et les tissus mous (cerveau). Les particules relativement insolubles se déposent dans les poumons où elles seraient très lentement absorbées.

La voie d'élimination majoritaire dépend de la voie d'exposition et de la forme chimique. Dans le cas d'exposition professionnelle par inhalation, l'élimination est majoritairement urinaire (83 % de l'aluminium absorbé). Lorsque la voie d'entrée est orale (lors de traitements par anti-ulcéreux), l'élimination est principalement fécale (pour plus de 90 %) et faiblement urinaire. La demi-vie d'élimination augmente avec la durée d'exposition et avec la redistribution de l'aluminium à partir des sites de stockage ; elle serait triphasique : une demi-vie urinaire d'environ 7 heures (40 heures pour une exposition unique à des fumées de soudage), une de quelques semaines et une demi-vie de plusieurs mois voire années selon l'ancienneté de l'exposition, la nature du composé et le type d'exposition (fumée, poussière). L'aluminium s'accumule dans l'organisme.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les concentrations urinaires d'aluminium en fin de poste et fin de semaine reflètent l'exposition récente chez les nouveaux exposés ; chez les sujets exposés depuis longtemps, les concentrations urinaires (en début de poste après 2 jours sans exposition) témoignent plutôt de la charge corporelle. Ce paramètre est à privilégier pour la surveillance de l'exposition à des sels solubles d'aluminium.

L'aluminium urinaire est un paramètre plus sensible que l'aluminium sanguin (si la fonction rénale est normale). Les cycles d'excrétion urinaire quotidiens de l'aluminium sont semblables entre individus pour un même type d'exposition, mais différent selon la forme sous laquelle se trouve l'aluminium.

Pour une exposition à 1 mg/m³ d'Al soluble, des concentrations urinaires de 95 µg/g. de créatinine sont retrouvées. Lors d'expositions à l'aluminium contenu dans les fumées de soudage (faiblement soluble), une bonne corrélation existe entre l'intensité de l'exposition et les concentrations d'aluminium dans les urines de fin de poste ; ce n'est pas le cas lors d'expositions aux poussières d'aluminium.

Après une exposition unique contrôlée de 12 volontaires (non exposés professionnellement) à des fumées de soudage contenant de l'aluminium pendant 6 heures (concentration totale de poussières de 2,5 mg/m³ correspondant à 1,29 mg/m³ d'aluminium), les concentrations urinaires moyennes d'aluminium augmentent de 13,5 µg/L (soit 10,6 µg/g. de créatinine) à 23,5 µg/L (soit 15 µg/g. de créatinine) (les taux plasmatiques augmentent de manière non significative), puis retrouvent presque le niveau de base après 7 jours.

Dans une étude allemande, chez des soudeurs sur aluminium (procédé MIG), la médiane des concentrations urinaires d'aluminium diminue de 40,1 µg/g. de créatinine en 1999 à 19,8 µg/g. de créatinine en 2003, sans différence significative en fonction du moment de prélèvement (début et fin de

poste).

Il n'est pas possible de relier les taux d'aluminium sanguin et/ou urinaire aux effets sur la santé ; une équipe finlandaise a proposé récemment pour des expositions à des poussières d'aluminium faiblement solubles, une valeur limite d'action biologique (BAL) pour l'aluminium urinaire à 3 µmol/L (soit 80 µg/L ou 62 µg/g. de créatinine) en début de poste après 2 jours sans exposition et sans médicament contenant de l'aluminium ; cette valeur permet de protéger des effets neurologiques (troubles de mémoire) qui sont observés à partir de 6 µmol/L (160 µg/L) d'aluminium urinaire.

Les dosages d'aluminium sanguin (sur sérum) peuvent être utiles pour apprécier une exposition aiguë ou une exposition récente si elle est élevée ou en cas de perturbation de la fonction rénale. Les prélèvements d'aluminium sérique réalisés tardivement après la fin de l'exposition (après 2 jours de non exposition) reflètent plutôt l'importance de la charge corporelle lors d'une exposition à des composés faiblement solubles (soudage par exemple), mais ce paramètre est moins sensible que l'aluminium urinaire. Réalisé en fin de poste lors d'une exposition chronique stable (soudage), l'aluminium sérique est bien corrélé à l'exposition atmosphérique. Pour une exposition inférieure à 5 mg/m³/Al métal, les taux d'aluminium sériques sont peu différents de ceux de la population générale.

Chez des soudeurs, une valeur de l'aluminium sérique de 0,21 µmol/L (0,54 µg/L) correspond à environ 3 µmol/L (soit 80 µg/L ou 45 µg/g. de créatinine) d'aluminium urinaire.

Interférences - Interprétation

Le dosage de l'aluminium est particulièrement délicat en raison de l'ubiquité de cet élément trace et des risques majeurs de contamination.

Plusieurs facteurs interfèrent avec le dosage de l'aluminium ; il est nécessaire de prendre des précautions rigoureuses lors du prélèvement (aiguille, tubes, flacons de recueil d'urines, bouchons en matière plastique, antiseptiques, anticoagulants comme l'héparinate ou citrate) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains, pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace. Contacter le laboratoire pour préciser les modalités de prélèvements (tubes spéciaux nettoyés à l'acide nitrique et rincés abondamment à l'eau) sanguins et urinaires.

La consommation de certains médicaments (anti-acides, acide acétylsalicylique tamponné), de certains aliments (additifs) ou de jus de fruits peut augmenter les taux d'aluminium urinaire ; ils sont à éviter dans les 2 jours précédant le prélèvement.

Il existe une spécificité d'excrétion de l'élément aluminium liée à la nature chimique du composé de départ ; ceci conditionne le choix du moment du prélèvement. Pour une exposition à l'aluminium et au fluorure d'aluminium (comme lors du soudage d'aluminium), le pic d'excrétion urinaire de l'aluminium apparaît 10 à 12 heures après la fin de l'exposition alors qu'il est localisé à la fin du poste lors de l'exposition à la cryolite en électrolyse.

Bibliographie spécifique

- Aluminum. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 21-32, 638 p.
- Bertram J, Brand P, Hartmann L, Schettgen T et al. - Human biomonitoring of aluminium after a single, controlled manual metal arc inert gas welding process of an aluminium-containing worksheet in nonwelders. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (7) : 913-23.
- Gourier-Frery C, Frery N, Berr C, Cordier S et al. - Aluminium. Quels risques pour la santé ? Volet épidémiologique de l'expertise collective InVS-Afssa-Afssaps - Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. 2003 : 1-53.
- Hoët P, Jacquery C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- House RA - Factors affecting plasma aluminum concentrations in nonexposed workers. *J Occup Med*. 1992 ; 34 (10) : 1013-17.
- Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH et al. - Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioural performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 ; 81 (1) : 41-67.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Pierre F - Intérêt de la spéciation dans la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux substances inorganiques. *Ann Toxicol Anal*. 2001 ; 13 (3) : 226-31.
- Pierre F - Surveillance biologique et spéciation des substances chimiques. Nouvelles pistes de recherche. *Arch Mal Prof*. 1999 ; 60 : 444-45.
- Pierre F, Diebold F, Baruthio F - Biomonitoring of aluminium in production workers. In: Priest ND, O'Donnell TV. Health in the aluminium industry. Managing health in the aluminium industry. London : Middlesex University Press ; 1998 : 68-89, 324 p.
- Riihimäki V, Aitio A - Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective. *Crit Rev Toxicol*. 2012 ; 42 (10) : 827-53.

-
- Rossbach B, Buchta M, Csanady GA, Filser JG et al. - Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 239-45.
 - Zeiner M, Ovari M, Zaray G, Steffan I - Selected urinary metal reference concentrations of the Viennese population - urinary metal reference values (Vienna). *J Trace Elem Med Biol.* 2006 ; 20 (4) : 240-44.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Aluminium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Aluminium urinaire : 15 µg/g de créatinine (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG 2018) [G1]
	Aluminium urinaire : 27,7 µg/L (62,4 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2]
	Aluminium urinaire : 11,5 µg/L (13,3 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Nisse C, 2017)
	Aluminium urinaire : 9,3 µg/L (7,5 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Hoët P, 2013)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Aluminium urinaire : 50 µg/g de créatinine (Valeur BAT, DFG, 2017) [G1]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Aluminium urinaire : 3 µmol/L (soit 80 µg/L) avant le premier poste après 2 jours sans exposition (dernière modification 2014)
Moment dans la semaine	début de semaine
Moment dans la journée	avant le début de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 27 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 16.2 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 16.2 € à 36.0 €, prix moyen 19.06 € Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 16.2 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Aluminium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Aluminium sanguin : 11,2 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Nisse C, 2017)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 27 µg/L
Intervalle de coût	<p>Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 16.2 €</p> <p>Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 16.2 €</p> <p>Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 16.2 € à 18.83 €, prix moyen 16.84 €</p> <p>Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 16.2 €</p> <p>Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 16.2 €</p>

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE 	2017
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le dosage 	2022
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bibliographie 	2022

Amiante

Famille _____ Fibres

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 145

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 1332-21-4

Substances concernées _____

- **Composés :**
Serpentines (chrysotile) (132207-32-0) ; Amphiboles (crocidolite) (12001-28-4) ;
Amphiboles (amosite) (12172-73-5) ; Amphiboles (anthophyllite) (77536-67-5) ;
Amphiboles (trémolite) (77536-68-6)

Dosages disponibles pour cette substance

- Corps asbestosiques dans l'expectoration
- Corps asbestosiques dans le LBA
- Corps asbestosiques dans le parenchyme pulmonaire
- Fibres amiante dans le LBA
- Fibres amiante dans le parenchyme pulmonaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'amiante correspond à deux grandes variétés de fibres : les serpentines (chrysotile) et les amphiboles (crocidolite, amosite, anthophyllite, trémolite). Les fibres pénètrent par inhalation. Les fibres d'amiante de type amphibole sont les plus biopersistantes. Elles peuvent être identifiées plusieurs dizaines d'années après arrêt de l'exposition.

Après phagocytose par les macrophages alvéolaires, certaines fibres sont revêtues d'une gaine d'hémosidérine conduisant à la formation d'un corps ferrugineux. Des corps ferrugineux peuvent se former sur d'autres types de particules ou de fibres inorganiques non asbestosiques suffisamment biopersistantes dans l'appareil respiratoire (oxyde d'aluminium, mica, kaolin, talc...).

Les corps ferrugineux dits "typiques", de morphologie allongée, avec une fibre centrale translucide en microscopie optique, correspondent dans la majorité des cas (> 90 %) à des corps formés sur des fibres amiante, déposées depuis au moins 4 à 6 mois dans les voies respiratoires inférieures : ils sont désignés sous le terme de corps asbestosiques (ils peuvent aussi se former sur des fibres céramiques réfractaires). Le taux de formation de corps asbestosiques peut varier d'un individu à l'autre pour une même exposition à l'amiante ; il a été évoqué qu'il serait en moyenne de l'ordre de 10 %. Il importe surtout de souligner que le taux de formation de corps asbestosiques est plus important pour les fibres d'amphibole que pour le chrysotile. Les corps asbestosiques se forment plus volontiers sur les fibres longues (> 10 µ). Les CA sont stockés très longtemps dans le poumon et en cas d'exposition spécifique à l'amiante peuvent être retrouvés en concentrations anormalement élevées même 35 ans après la fin de l'exposition.

Chez des sujets ayant été exposés à l'amiante (exposition professionnelle ou non-professionnelle), la présence de fibres d'amiante a été documentée dans divers organes du tractus digestif (oesophage, estomac, côlon, foie), urinaire (rein, vessie), ainsi que dans le péritoine, la rate et les ovaires.

Indicateurs biologiques d'exposition

L'étude minéralogique des corps asbestosiques en microscopie optique peut être effectuée sur 3 types d'échantillons biologiques : biopsie pulmonaire (minimum environ 1 cm³, excluant les biopsies bronchiques), liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) (au minimum 20 ml), expectorations. Des conditions très strictes de prélèvement, de préparation, de stockage et d'analyse doivent être respectées pour que les résultats soient interprétables. Il est recommandé que les échantillons soient recueillis dans 10 ml de formol dépoussiéré à 10 % (il est également possible de procéder à l'analyse de blocs de parenchyme inclus en paraffine ; ces blocs sont toutefois détruits lors de l'étape de préparation de l'échantillon en vue d'analyse, donc non utilisables ultérieurement pour une étude histologique). La quantification des corps asbestosiques permet d'évaluer le niveau de rétention pulmonaire d'amiante, et donc indirectement l'exposition antérieure.

Un deuxième moyen biométriologique d'étude de la rétention pulmonaire d'amiante est la **quantification des fibres d'amiante (fibres nues non gainées) en microscopie électronique**. Ces techniques plus lourdes ne peuvent être mises en œuvre que sur des échantillons de parenchyme pulmonaire ou de LBA (minimum 20 ml) recueillis dans des flacons spécifiques fournis par le laboratoire contenant au moins 10 ml de formaldéhyde à 10 % dépoussiéré. Il est indispensable de s'assurer de l'absence d'exposition à l'amiante au cours du mois précédent si l'on décide de faire une analyse

de LBA (afin d'éviter tout risque de comptage de fibres liées à la contamination par un contenu bronchique en cours d'épuration). Compte tenu de leur lourdeur, les analyses en microscopie électronique ne sont effectuées qu'après contact entre le laboratoire et le clinicien demandeur. Ce dosage est à réserver à des cas particuliers et ne peut s'envisager qu'en complément d'autres investigations (et non de première intention). L'analyse en microscopie électronique à transmission analytique permet le comptage de l'ensemble des fibres d'amiante et le typage de ces fibres.

Lorsque cela est possible, il convient de privilégier l'analyse sur échantillon de parenchyme pulmonaire par rapport aux autres échantillons. L'analyse du LBA (spécificité de l'ordre de 90 %, valeur prédictive positive de 95 %) constitue une bonne alternative au tissu pulmonaire (facilité de mise en œuvre, valeurs seuils consensuelle) car il a été démontré une bonne corrélation entre la quantification des corps asbestosiques dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et le parenchyme pulmonaire pour les amphiboles.

La quantification des corps asbestosiques dans l'expectoration se heurte surtout à la sensibilité médiocre du marqueur inférieure à 50 % (les CA n'apparaissent pas dans l'expectoration tant que la charge pulmonaire reste inférieure à 10 000 CA/g. de poumon sec dans le parenchyme pulmonaire), qui conduit à préconiser un recueil d'expectorations trois jours de suite, le matin à jeûn, si possible après un aérosol de sérum physiologique ; il ne se justifie qu'en cas d'impossibilité d'accès au parenchyme pulmonaire ou au LBA.

Il est indispensable que ces analyses soient réalisées par un laboratoire sous assurance qualité de type accréditation.

L'étude minéralogique d'un échantillon biologique pour la quantification des corps asbestosiques a surtout un intérêt pour le diagnostic étiologique des maladies non spécifiques (comme la fibrose parenchymateuse pulmonaire, le cancer broncho-pulmonaire...) et pour les patients ne remplissant pas les conditions administratives (histoire professionnelle absente, peu fiable ou non contributive) permettant une reconnaissance en maladie professionnelle. Elle fournit une estimation individuelle de l'exposition cumulée. L'intérêt est moindre pour les pathologies plus spécifiques de l'exposition à l'amiante (notamment plaques pleurales, mésothéliome), et ce en particulier parce que ces pathologies pleurales peuvent s'observer pour des niveaux d'exposition relativement modestes et des niveaux de rétention peu élevés.

Des valeurs de niveau de rétention-seuils sont couramment adoptées pour les analyses de corps asbestosiques en microscopie optique au niveau des différents laboratoires européens ; elles aident à l'interprétation des résultats qui doivent être considérés dans le contexte clinique et professionnel. Le dépassement de ces seuils témoigne d'une rétention significativement plus élevée que dans la population générale (désignant une forte présomption d'une exposition antérieure à l'amiante, en général d'origine professionnelle) :

- une exposition très probable d'origine professionnelle est conclue au delà de 1 CA/ml dans le LBA, 1 CA/échantillon d'expectoration et 1 000 CA/g. de poumon sec dans le parenchyme pulmonaire ;
- l'exposition à l'amiante d'origine professionnelle est considérée certaine au delà de 5 CA/ml de LBA et 5 000 CA/g. de poumon sec.

Les niveaux de rétention seuils à utiliser pour les analyses en microscopie électronique font encore l'objet de discussion, notamment dans le LBA et pour les fibres de chrysotile (pour lesquelles la teneur en CA dans le parenchyme n'est pas corrélée avec la teneur en CA dans le LBA).

Une analyse biométriologique positive dans le LBA ou l'expectoration est le signe d'une exposition probable ou certaine à l'amiante ; elle est utile pour documenter une exposition en l'absence d'une anamnèse professionnelle ou environnementale convaincante et pour documenter l'intensité relative de l'exposition. Elle ne doit en aucun cas se substituer aux données de l'interrogatoire professionnel qui reste un élément majeur de l'évaluation rétrospective. Sa négativité ne permet pas d'écarter de façon fiable une exposition antérieure significative (faux négatifs fréquents surtout pour l'expectoration, phénomènes d'épuration dans le cas d'expositions anciennes surtout au chrysotile de biopersistance plus faible du comparé aux amphiboles).

La quantification des fibres d'amiante urinaires (microscopie électronique) ne semble pas un indicateur pertinent de la charge pulmonaire ou des éventuels effets. En effet, dans une étude italienne chez 48 sujets ayant une forte exposition antérieure professionnelle ou environnementale à l'amiante, la recherche de fibres d'amiante urinaires par microscopie électronique à balayage n'est positive que chez 15 % soit 7 des 48 sujets exposés et 17 % soit 7 des 12 sujets présentant des plaques pleurales.

Bibliographie spécifique

- Billon-Galland M.-A. - Les marqueurs de l'exposition : analyses biométriologiques dans l'expectoration et le LBA - corps asbestosiques - fibres non gainées. *Rev Mal Respir.* 2012 ; 29 (4) : 521-28.
- De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC et al. - Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1998 ; 11 (6) : 1416-426.
- Pairon JC, Dumortier P - Place des analyses biométriologiques dans l'évaluation rétrospective des expositions à l'amiante. *Arch Mal Prof.* 1999 ; 60 (3-4) : 218-34.
- Pairon JC, Martinon L, Brochard P - Mineral analysis and study of asbestos pathology. *Rev Mal Respir.* 1998 ; 15 (2) : 141-49.
- Pairon JC, Matrat M, Brochard P - Analyses minéralogiques d'échantillons biologiques et pathologies respiratoires. *Rev Mal Respir.* 2003 ; 20 (2 Pt 1) : 181-85.
- Sartorelli P, Roméo R, Scancarello G, Montomoli L et al. - Measurement of asbestos fibre concentrations in fluid of repeated bronchoalveolar lavages of exposed workers. *Ann Occup Hyg.* 2007 ; 51 (5) : 495-500.
- Zaina S, Mastrangelo G, Ballarin MN, Scozzato L et al. - Urinary asbestos fibers and inorganic particles in past asbestos workers. *Arch Environ Occup Health.* 2016 ; 71 (3) : 129-35.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Corps asbestosiques* dans l'*expectoration*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	3 jours de suite
Moment dans la journée	_____	le matin à jeun
Facteur de conversion	_____	-
Intervalle de coût	_____	Méthode Microscopie optique : 81.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Corps asbestosiques* dans le *LBA*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	indifférent
Facteur de conversion	_____	-
Intervalle de coût	_____	Méthode Microscopie optique : 81.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Corps asbestosiques* dans le *parenchyme pulmonaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Microscopie optique : 81.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Fibres amiante dans le LBA*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Microscopie électronique à transmission analytique : 540.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Fibres amiante dans le parenchyme pulmonaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Microscopie électronique à transmission analytique : 540.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2017

Aniline

Famille	Amines aromatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	19
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	62-53-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Benzèneamine ; Phénylamine

Dosages disponibles pour cette substance

- Méthémoglobine sanguine

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme (Documentation ACGIH , 2020 ; Bolt, 2017 ; SCOEL, 2010)

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

L'aniline est bien absorbée par voies pulmonaire (jusque 90 % de la quantité inhalée d'après certains auteurs) cutanée (parfois de façon prépondérante, surtout dans des conditions de température et humidité élevées ; elle a été estimée à plus de 60% de la dose totale absorbée par certains auteurs) mais aussi par voie digestive.

L'aniline est pour une grande partie métabolisée dans le foie. Les voies métaboliques majeures sont :

- une N-acétylation par des N-acétyltransférases qui conduit à la formation d'acétanilide puis d'acétaminophène, éliminés dans les urines. Leur proportion varie en fonction du niveau individuel de l'activité N-acétyltransférase, les « acétyleurs rapides » éliminant une proportion plus importante d'aniline sous forme d'acétanilide et d'acétaminophène.
- une N-oxydation (voie considérée comme responsable de la formation de méthémoglobine) par le système des cytochromes P450 qui conduit à la formation de phénylhydroxylamine, rapidement oxydée en nitrosobenzène, avec formation concomitante de méthémoglobine en présence d'oxygène. Le nitrosobenzène peut être de nouveau réduit en phénylhydroxylamine dans les érythrocytes (réduction NADPH dépendante), ce cycle conduisant à une augmentation de la production de méthémoglobine. La phénylhydroxylamine peut également former par réarrangement du o- et p-aminophénol, qui sont conjugués et éliminés dans les urines.
- une hydroxylation du noyau aromatique par les cytochromes P450 qui conduit directement à la formation de paminophénol.

Seule une faible fraction de la quantité absorbée est éliminée sous forme inchangée dans les urines et l'air expiré. Près de 60% de l'aniline absorbée sont éliminés sous forme de glucuro- ou sulfo-conjugués du o- et p-aminophénol dans les urines.

Chez 19 volontaires exposés à 2 ppm d'aniline pendant 6 heures, le taux maximal de méthémoglobine dans le sang et la concentration urinaire maximale d'aniline sont observées en fin d'exposition. Les demi-vies d'élimination estimées pour ces indicateurs sont respectivement de 18 et 5 heures [Käfferlein, 2014a]. La demi-vie des adduits à l'hémoglobine est estimée à 120 jours (Käfferlein et al., 2014b).

Le pic d'excrétion du p-aminophénol apparaît rapidement après la fin de l'exposition, sa demi-vie est biphasique : 3 et 10 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition (Documentation ACGIH , 2020 ; Bolt, 2017)

L'absorption cutanée de l'aniline pouvant être significative, la surveillance biologique est particulièrement intéressante pour apprécier l'intensité de l'exposition.

Le dosage de l'aniline (avec hydrolyse acide) dans les urines en fin d'exposition ou fin de poste est à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Les valeurs BEI de l'ACGIH (0,5 mg/L en fin de poste (avec hydrolyse) (ACGIH, 2020)) et BAT (2015) de la Commission allemande (500 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (après hydrolyse) (Bolt, 2017)) pour l'aniline urinaire sont basées sur la relation avec la méthémoglobinémie (méthémoglobinémie attendue inférieure à 5 %, considérée comme ne présentant pas de risque pour la santé). La valeur BAT de la Commission allemande correspond à une valeur plafond du fait des effets de toxicité aiguë de la méthémoglobine.

Ces valeurs ont été établies sur la base de données expérimentales de corrélation entre l'exposition à 2 ppm d'aniline (soit 7,6 mg/m³, VLEP-8 heures)

et le dosage de l'aniline urinaire et de la méthémoglobémie. Dans une étude chez 19 sujets volontaires non-fumeurs exposés à 2 ppm d'aniline dans une chambre d'inhalation pendant 6 heures (3 fois 2 heures, pauses de 15 minutes), dans des conditions d'activité physique sur bicyclette ergonomique (jusqu'à un débit de ventilation de 30 L/minute), sans port de gants ni d'appareil de protection respiratoire, les pics des concentrations d'aniline totale dans les urines et de méthémoglobine dans le sang sont atteints en fin d'exposition : moyennes de 168 µg/l urine (79,5-418,3 µg/L) et 1,21 % (0,8-2,07 %) respectivement (Käfferlein et al., 2014). La concentration d'aniline totale urinaire, extrapolée pour une exposition à 2 ppm d'aniline pendant 8 heures, serait de 224 µg/L (Bolt, 2017).

Dans une étude réalisée chez 46 employés de l'industrie chimique du caoutchouc exposés à l'aniline et l'o-toluidine (concentrations atmosphériques moyennes en aniline de 187 µg/m³), les concentrations urinaires moyennes d'aniline en fin de poste mais aussi en début de poste étaient supérieures à celles de 27 travailleurs non exposés (29,8 versus 3,9 µg/L en fin de poste ; 14,1 versus 2,6 µg/L en début de poste), suggérant une possible accumulation liée à l'exposition au cours des postes précédents (Ward et al., 1996).

En Allemagne, la Commission nationale de biosurveillance humaine a fixé une valeur de référence RV₉₅ pour l'aniline urinaire de 14,5 µg/L pour les adultes non-fumeurs (Schulz et al., 2011), basée sur le 95^{ème} percentile des valeurs dans un échantillon de 856 sujets non-fumeurs de la population générale en Bavière (Kutting et al., 2009).

Le dosage de l'aniline intraérythrocytaire (libérée des adduits à l'hémoglobine), après une exposition d'au moins 3 mois, est proposé comme reflet de l'exposition des semaines précédentes. Cet indicateur, à la frontière des effets biologiques précoces, est sensible (élévation pour de faibles expositions à l'aniline) et spécifique. Cependant, il est influencé par le potentiel d'acétylation individuel, les concentrations des adduits à l'hémoglobine étant plus élevées chez les « acétylateurs lents » que chez les « acétylateurs rapides ».

La valeur BEI de L'ACGIH pour l'aniline libérée du complexe aniline-hémoglobine (adduit à l'hémoglobine) en fin de poste (non chiffrée) a été supprimée en 2021.

La Commission allemande a fixé pour cet indicateur une valeur BLW (2015) à 100 µg/L (soit 625 ng/g Hb sur la base d'une concentration moyenne d'hémoglobine dans le sang de 160 g Hb/L) (moment de prélèvement non fixé) (voir Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation) (Bolt, 2017). Des taux non nuls (quelques ng/g Hb) sont retrouvés dans la population générale mais n'affectent pas l'interprétation du résultat chez des sujets professionnellement exposés.

Le taux de méthémoglobine est un indicateur d'effet biologique ayant été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition à des agents méthémoglobinisants. C'est un indicateur non spécifique et non quantitatif. Il a également l'inconvénient de nécessiter un prélèvement immédiatement en fin de poste et une analyse dans l'heure suivant le prélèvement en raison de son instabilité.

Une méthémoglobémie supérieure à 1,5 % suggère une exposition à un agent méthémoglobinisant. Un dosage réalisé avant toute exposition peut être utile pour l'interprétation d'un résultat après exposition [Leng and Bolt, 2016].

Le dosage du p-aminophénol total (avec hydrolyse) urinaire en fin de poste de travail est le reflet de

l'exposition récente à l'aniline. Cet indicateur moyennement sensible n'est pas spécifique (interférence notamment avec le paracétamol qui est métabolisé en p-aminophénol). Il ne présente pas d'avantage par rapport à l'aniline urinaire.

La valeur BEI de L'ACGIH pour le p-aminophénol total urinaire a été supprimé en 2021, en raison du manque de spécificité.

Le SCOEL a fixé une valeur limite biologique (BLV) à 30 mg/L pour le p-aminophénol urinaire dans les 2 heures après la fin d'exposition ou fin de poste (en cours de révision).

Des taux de p-aminophénol de l'ordre d'une dizaine de mg/L dans les urines peuvent être retrouvés dans les urines de la population générale.

Interférences - Interprétation

Il a été suggéré que le métabolisme de l'aniline est influencé par le potentiel individuel d'acétylation (élimination plus lente chez les acétylateurs lents). La concentration d'adduits à l'hémoglobine serait supérieure chez les acétylateurs lents, sans différence en ce qui concerne les concentrations de méthémoglobine dans le sang et d'aniline urinaire [Riffelmann, 1995 ; Käfferlein, 2014b]. Le dosage de l'aniline urinaire avec hydrolyse acide (qui prend en compte l'aniline libre et ses formes glucuro ou sulfo-conjuguées) permet de réduire les variations liées au phénotype d'acétylation. Les taux d'aniline urinaire retrouvés dans la population générale n'affectent pas l'interprétation des résultats de la population professionnellement exposée. L'influence du tabagisme semble faible (Kutting et al., 2008).

De nombreuses substances peuvent induire une méthémoglobémie : composés aromatiques aminés ou nitrés en milieu professionnel (aniline et dérivés, nitrobenzène), nitrites, nitrates, naphtalène, médicaments (benzocaïne, dapson), suppléments alimentaires, colorants, engrais... Elle peut également être observée dans certaines affections comme les méthémoglobinémies congénitales. Le prélèvement sanguin sur anticoagulant doit être rapidement transporté au laboratoire pour analyse dans l'heure suivant le prélèvement (lors de la conservation le taux de méthémoglobine dans l'échantillon peut augmenter ou diminuer, en fonction de l'agent méthémoglobinisant).

Bibliographie spécifique

- Aniline. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs. 9th Edition. Cincinnati : ACGIH.
- Bolt HM, Leng, G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission – Addendum to Aniline. BAT Value Documentation. The MAK Collection for Occupational

Health and Safety 2017, Vol 2(2).

- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B et al. - Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol.* 2014 ; 88 (7) : 1419-26.
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Koslitz S et al. – Aniline exposure, methemoglobinemia and hemoglobin adducts. Poster on the 8th International Symposium on Modern Principles for Air Monitoring and Biomonitoring (Airmon). 2014, Marseille, France.
- Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller K et al. - Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers - impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med.* 2007 ; 64 (6) : 366-72.
- Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H et al. - Monoarylamines in the general population--a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 ; 212(3) : 298-309.
- Leng G, Bolt HM – Methemoglobin-forming substances. BAT documentation 2016. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2016. http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html
- Methemoglobin inducers. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs. 9th Edition. Cincinnati : ACGIH; 2021.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Aniline. SCOEL/SUM/153. European Commission, 2010 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6512&langId=en>¹).
- ¹ <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6512&langId=en>
- Riffelmann M, Müller G, Schmieding W, Popp W et al. - Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and nonexposed control persons. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 68 (1) : 36-43.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M et al. - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2011 ; 215 (1) : 26-35. .
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.
- Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW et al. - Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. *J Natl Cancer Inst.* 1996 ; 88(15) : 1046-52.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Aniline urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Aniline urinaire: 14,5 µg/L (valeur RV ₉₅ correspondant au 95 ^{ème} percentile des valeurs chez les sujets non-fumeurs de la population générale) (Schulz et al., 2011)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Aniline (avec hydrolyse) urinaire: 0,5 mg/L en fin de poste (ACGIH, 2020)
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Aniline urinaire (après hydrolyse): 500 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes (DFG, 2015)
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 93 µg/L
Intervalle de coût	coût indéterminé

Renseignements utiles pour le dosage de *Méthémoglobine sanguine*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Méthémoglobine sanguine: 1,3 % de l'hémoglobine (95 ^{ème} percentile) [Documentation ACGIH, 2020]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition à des agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine: 5 % de l'hémoglobine pendant le poste ou en fin de poste (ACGIH, 2020) [ACGIH]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition à des agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine: valeur BAT non établie ; prélèvement en fin d'exposition ou fin de poste (Valeur BAT, 2007) [DFG]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	10 % = 1,5 g/100 mL
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 6.75 € à 13.2 €, prix moyen 8.7 € Méthode Mesure de la carboxyhémoglobine : de 6.75 € à 10.8 €, prix moyen 8.43 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2021

Antimoine et composés inorganiques

Famille _____ Métalloïdes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 198 ; 202

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-36-0

Substances concernées _____

- **Composés :**
 - Trioxyde de diantimoine (III) (1309-64-4) ;
 - Trihydrure d'antimoine ≡ Stibine ≡ Hydrure d'antimoine (7803-52-3)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Antimoine urinaire
- Antimoine sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption de l'antimoine dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. L'antimoine pénètre faiblement par voies digestive et pulmonaire (vapeurs, poussières).

Il est éliminé en quelques jours par voies urinaire et biliaire (avec un cycle entéro-hépatique) pour les dérivés pentavalents et plus lentement (quelques semaines) par voie fécale et un peu par voie urinaire (demi-vie d'élimination urinaire d'environ 95 heures) pour les dérivés trivalents (dont le trioxyde d'antimoine).

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages sanguins de l'antimoine ont été proposés, ils ne sont pas d'usage courant.

Pour une exposition à des composés trivalents (trioxyde de diantimoine et trihydrure d'antimoine) dans la production de batteries au plomb à des niveaux de $0,1 \text{ mg/m}^3$ en antimoine, les concentrations sanguines d'antimoine en fin de poste et fin de semaine sont de l'ordre de $50 \text{ } \mu\text{g/L}$ (VLEP-8h de l'antimoine et ses composés en Sb à $0,5 \text{ mg/m}^3$).

Le dosage de l'antimoine dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail peut être utile pour apprécier l'intensité de l'exposition professionnelle à l'antimoine et ses composés inorganiques. Il existe une bonne corrélation entre les concentrations urinaires et atmosphériques d'antimoine.

Pour une exposition à des composés pentavalents (production de pentoxyde d'antimoine et d'antimoniate de sodium), à des concentrations atmosphériques d'antimoine de $0,5 \text{ mg/m}^3$, 8 heures par jour, l'augmentation du taux d'antimoine urinaire entre le début et la fin du poste de travail est en moyenne de $35 \text{ } \mu\text{g/g}$ de créatinine.

Pour une exposition à des composés trivalents (trioxyde de diantimoine et trihydrure d'antimoine) dans la production de batteries au plomb à des niveaux de $0,1 \text{ mg/m}^3$ en antimoine, les concentrations urinaires d'antimoine en fin de poste et fin de semaine sont de l'ordre de $60 \text{ } \mu\text{g/g}$ de créatinine.

Le HSL retrouve dans une étude réalisée chez des sujets professionnellement exposés à l'antimoine dans différents secteurs (raffinerie, fabrication de batteries, chimie) que 90 % des taux d'antimoine urinaires à partir de 271 prélèvements sont inférieurs à $12 \text{ } \mu\text{mol/mol}$ de créatinine (soit $17 \text{ } \mu\text{g/L}$) avec une moyenne à $4,9 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Pour une exposition au trioxyde de diantimoine, la Commission allemande propose une valeur EKA pour l'antimoine urinaire en fin de poste de travail, après plusieurs postes, sans la chiffrer.

Il n'y a pas de relation entre les concentrations sanguines et urinaires et les effets sur la santé.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le

médecin du travail prene contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

- Antimony. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 32-36, 638 p.
- Apostoli P, Giusti S, Bartoli D, Perico A et al. - Multiple exposure to arsenic, antimony, and other elements in art glass manufacturing. *Am J Ind Med.* 1998 ; 34 (1) : 65-72.
- Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P et al. - Experimental and human studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. *Br J Ind Med.* 1991 ; 48 (2) : 93-97.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A - Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Ann Ist Super Sanita.* 2010 ; 46 (3) : 259-65.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Filella M, Belzile N, Chen Y-W - Human exposure to antimony. III. Contents in some human excreted biofluids (urine, milk, saliva). *Crit Rev Environ Sci Technol.* 2013 ; 43 (2) : 162-214.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Kentner M, Leinemann M, Schaller KH, Weltle D et al. - External and internal antimony exposure in starter battery production. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 67 (2) : 119-23.
- Liao YH, Yu HS, Ho CK, Wu MT et al. - Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers. *J Occup Environ Med.* 2004 ; 46 (9) : 931-36.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Schaller KH - Antimony and its inorganic compounds (2002). The MAK-Collection for occupational health and safety, part II : BAT Value Documentations, vol. 4, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005 : 141-49.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Antimoine urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Pour une exposition à l'antimoine et au trihydrure d'antimoine : antimoine urinaire : 0,2 µg/L (valeur BAR, DFG, 2019) [G1] Antimoine urinaire : 0,2 µg/L (0,2 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2] Antimoine urinaire : 0,32 µg/L (0,25 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2011)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au trioxyde de diantimoine : antimoine urinaire en fin de poste, après plusieurs postes : valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (DFG, 2019) [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 122 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 34.32 €

Renseignements utiles pour le dosage de Antimoine sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Antimoine sanguin : 0,18 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Nisse C, 2017)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 122 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 43.47 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour

▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2017
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Argent

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-22-4
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Argent sanguin
- Argent urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption de l'argent dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

L'argent est absorbé par voies digestive (18 % de la quantité ingérée sont absorbés), pulmonaire (près de 90 %) et très faiblement cutanée. L'existence d'une déposition locale de l'argent sur les muqueuses en limite l'absorption. Il est transporté lié aux hématies et aux globulines. La demi-vie sanguine est de l'ordre de 50 jours. Il se distribue rapidement au niveau du foie et du cerveau. Le stockage se fait dans le système réticulo-endothélial.

L'élimination est presque exclusivement fécale (demi-vies de 1 et 50 jours) et très faiblement urinaire et sudorale (< 8 %).

Substances à doser - Moment du prélèvement

Les dosages de l'argent sanguin (sur sang total ou sérum) et urinaire pourraient avoir un intérêt pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle, mais sont rarement utilisés. En effet les concentrations urinaires et sanguines chez les sujets exposés sont plus importantes que chez les non exposés, mais aucune corrélation avec l'intensité de l'exposition n'a pu être mise en évidence. Le dosage de l'argent sanguin apparaît plus adapté à l'évaluation de l'exposition professionnelle que celui de l'argent urinaire sauf en cas d'exposition très élevée. Une étude a retrouvé des concentrations sanguines (moment de prélèvement non précisé) atteignant 20 µg/L chez des sujets asymptomatiques exposés à l'argent dans différentes industries (industrie chimique, joaillerie, fonderie, récupération de métaux) (avec des moyennes allant de 1,7 à 6,8 µg/L).

Les données disponibles ne permettent pas de proposer de valeurs limites chez les travailleurs exposés.

Bibliographie spécifique

- Armitage SA, White MA, Wilson HK - The determination of silver in whole blood and its application to biological monitoring of occupationally exposed groups. *Ann Occup Hyg.* 1996 ; 40 (3) : 331-38.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Divincenzo GD, Giordano CJ, Schriever LS - Biologic monitoring of workers exposed to silver. *Int Arch Occup Environ Health.* 1985 ; 56 (3) : 207-15.
- Galliot-Guilley M, Buisine A et al. - Toxicologie : Argent. In: Kamoun P, Frejaville JP (Eds) - Guide des examens de laboratoire. Médecine-Sciences Flammarion. 4 édition. Paris : 2002 : 524-26, 1438 p.
- Niezborala M - Toxicité des métaux précieux. Or, argent, platine, palladium. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle 16-003-M-60. Paris : Elsevier ; 1996 : 6 p.
- Silver. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 172-73, 638 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Argent sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Argent sanguin total < 0,5 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013). Argent plasmatique < 0,8 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine ou indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 108 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 47.45 €

Renseignements utiles pour le dosage de Argent urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 108 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.0 € à 81.0 €, prix moyen 40.03 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015

Arsenic et composés inorganiques

Famille _____ Métalloïdes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 192

Fiche(s) Metropol _____ 283

Numéro CAS principal _____ 7440-38-2

Substances concernées _____

■ **Composés :**

Arsénite de cuivre (10290-12-7) ; Arsénite de sodium (7784-46-5) ;
Pentoxyde de diarsenic (1303-28-2) ; Trichlorure d'arsenic (7784-34-1) ;
Trioxyde de diarsenic (1327-53-3) ; Arséniate de sodium (7631-89-2) ;
Acide arsénique (7778-39-4)

■

Dosages disponibles pour cette substance

- Arsenic urinaire
- Arsenic sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour les composés inorganiques (à l'exception de l'arsenic métal et de l'arséniure de gallium).

L'absorption de l'arsenic et composés inorganiques peut se faire par voie digestive pour 45-95 % de la quantité ingérée (mains souillées, alimentation), par voie pulmonaire (40 à 60 %) surtout en milieu professionnel pour les poussières et les vapeurs et faiblement par voie cutanée. Elle dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la valence (principalement trivalent et pentavalent en milieu professionnel), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

Il est rapidement distribué dans l'organisme et se fixe aux protéines, pour s'accumuler dans le foie, la peau, les phanères et les poumons. La demi-vie sanguine est triphasique 2-3 heures, 30 heures et 200 heures.

Les dérivés inorganiques de l'arsenic sont principalement pentavalents (As V, arséniates) et trivalents (As III, arsénites).

Dans le sang, l'arsenic pentavalent absorbé est rapidement réduit en arsenic trivalent. La demi-vie sanguine est triphasique avec des demi-vies de 2-3 heures, 30 heures et 200 heures.

Dans le sang et les tissus, l'arsenic trivalent se lie aux protéines (liaisons non covalentes avec les groupements sulfhydryles). Il est largement distribué dans presque tous les tissus. Les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie et les reins en cas d'intoxication aiguë, dans les phanères (cheveux, poils, ongles), la peau et les poumons en cas d'exposition prolongée. L'arsenic inorganique passe facilement la barrière placentaire.

L'arsenic trivalent subit une méthylation oxydative avec formation d'acide monométhylarsonique MMA (V) secondairement réduit en acide monométhylarsénieux MMA (III) (dérivé méthylé trivalent ayant une toxicité importante) qui subit à son tour une méthylation oxydative conduisant à l'acide diméthylarsinique DMA (V). Il existe des différences de métabolisation d'un individu à l'autre.

Environ 60-70 % des composés inorganiques absorbés sont éliminés rapidement dans les urines (50 % dans les deux jours, 90 % en six jours) sous forme de dérivés monométhylés (acide monométhylarsonique MMA (V) 10-20 %), diméthylés (acide diméthylarsinique DMA 60-80 %), principaux métabolites urinaires, et d'arsenic inorganique (10-30 %). Il existe des variations métaboliques individuelles. Les demi-vies des métabolites varient de 2 à 6 jours et dépendent de l'espèce chimique de départ. L'élimination s'effectue aussi par la bile et par les phanères (poils, cheveux). L'arsenic s'accumule dans les phanères permettant un diagnostic rétrospectif.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'arsenic inorganique (ASi) + l'acide monométhylarsonique (MMA) + l'acide diméthylarsinique (DMA) dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail reflète l'exposition de la semaine à l'arsenic et aux composés inorganiques de l'arsenic. La somme ASi + MMA + DMA urinaires est bien corrélée à l'intensité de l'exposition. Cependant la vitesse d'élimination des métabolites de l'arsenic est limitée par la capacité de méthylation.

Le RAC (ECHA) a estimé qu'aucune BLV (Biological limit value) basée sur des effets sur la santé ne pouvait être recommandée, les données

disponibles ne permettant pas d'établir un seuil pour les effets génotoxiques et cancérigènes de l'arsenic. Le Comité a proposé une BGV (Biological guidance value) pour la somme de As³⁺, As⁵⁺, MMA et DMA urinaires correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs observées en population générale.

Dans l'étude française ENNS 2006-2007, le 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de ASi + MMA + DMA mesurées chez les adultes de la population générale est de 10 µg/L [Fréry et al., 2011]. Plus récemment, en France, l'étude Esteban 2014-2016 montre des concentrations urinaires de ASi + MMA + DMA plus élevées que celles observées dans l'étude ENNS et d'autres études internationales, avec un 95^{ème} percentile de 21 µg/L, chez les adultes âgés de 18 à 74 ans [Fillol et al., 2021].

Pour une exposition à l'arsenic et ses composés inorganiques (sauf l'arsine), la Commission allemande allemande DFG propose différentes valeurs pour la somme Arsenic (+III) + Arsenic (+V) + MMA :

- Valeur BLW (Biological guidance value) de 10 µg/l en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes (voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)).
- Valeurs EKA (Exposure equivalents for carcinogenic substances) de 2, 3, 8 et 11 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes, pour une exposition de 0,5, 1, 5 et 8,3 µg/m³ respectivement (voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)).

Le BEI de l'ACGIH pour l'arsenic urinaire est basé sur la relation avec les effets sur la santé (estimation du risque de cancer broncho-pulmonaire) et la TLV-TWA de 0,01 mg/m³ pour l'arsenic et ses composés inorganiques. Cette valeur ne s'applique pas à l'arséniure de gallium (composé insoluble) et à l'arsine (effets de toxicité aiguë).

Chez des travailleurs du minerai de cuivre en Pologne, avec une exposition atmosphérique médiane de 9,5 µg/m³, la médiane de la concentration urinaire de ASi + MMA + DMA est de 18,7 µg/g de créatinine (moment de prélèvement non précisé).

Le dosage de l'arsenic sanguin ou plasmatique est peu utilisé en milieu professionnel (en dehors des situations d'intoxication aiguë). Il est le reflet de l'exposition récente ; sa corrélation avec l'intensité de l'exposition n'est pas clairement établie.

Le dosage dans les phanères (cheveux, ongles) n'est pas recommandé en routine, en milieu professionnel, en raison des grandes variations interindividuelles et de la possibilité de contamination. Il est d'un grand intérêt en médecine légale.

Le dosage de l'arsenic total urinaire n'est pas recommandé car il comprend la fraction d'arsenic organique liée principalement à la consommation de produits de la mer (poissons, crustacés).

Interférences - Interprétation

Pour interpréter au mieux les résultats des dosages urinaires, il est conseillé d'éviter la consommation de produits de la mer dans les 48 à 72 heures précédant le prélèvement. Les produits de la mer (poissons, crustacés, mollusques) sont riches en dérivés organiques triméthylés de l'arsenic, principalement arsénobétaïne et arsénocholines, qui peuvent être partiellement déméthylés. Une consommation importante de produits de la mer peut augmenter les taux de ASi + MMA + DMA de plus de 10 µg/g de créatinine. Les sources d'exposition extraprofessionnelles sont essentiellement l'alimentation, l'eau de boisson, la fumée de cigarettes et le contact avec les bois traités et certains pesticides.

Les contaminations étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement. Le médecin du travail pourra utilement prendre contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser la méthode d'analyse, les procédures de prélèvement et d'acheminement. Il est nécessaire que les prélèvements soient réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains, voire le lendemain matin pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Il peut exister des variations interindividuelles de méthylation de l'arsenic liées au polymorphisme génétique entraînant des variations de l'excrétion urinaire du MMA et du DMA.

Bibliographie spécifique

- Arsenic. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 36-49, 638 p.
- Arsenic and soluble inorganic compounds. Update 2001. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Baruthio F, Rieger B, Biette P, Pierre F - Spéciation de l'arsenic dans la salive et l'urine humaines après exposition professionnelle. *Ann Toxicol Anal.* 2001 ; 13 (3) : 186-95.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on Arsenic acid and its inorganic salts. Adopted 29 may 2017. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/other/b649077e05dc9762b82470edc60cf45d26eba9b442711b66c0452c4bfe1efdd>).
- Fillol C, Dor F, Momas I, Seta N - Le sol contribue-t-il à l'exposition à l'arsenic ? *Environnement, Risques et Santé.* 2010 ; 9 (2) : 151-58.
- Fillol C, Balicco A, Oleko A, Gane J et al. Imprégnation de la population française par l'arsenic. Programme national de biosurveillance, Esteban

2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France; 2021: 49 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Garnier R, Poupon J, Villa A - Arsenic et dérivés inorganiques. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie - Pathologie professionnelle 16-002-A-30. Paris : Elsevier Masson ; 2008 : 13 p.
- Grillet JP, Adjemian A, Bernadac G, Bernon J et al. - Exposition à l'arsenic en viticulture : apport de la biométrie. Etudes et enquêtes TF 136. *Doc Méd Trav.* 2004 ; 100 : 499-507. Doc INRS **TF 136**².
- Heilier JF, Buchet JP, Haufrond V, Lison D - Comparison of atomic absorption and fluorescence spectroscopic methods for the routine determination of urinary arsenic. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (1) : 51-59.
- Hughes MF - Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect.* 2006 ; 114 (11) : 1790-796.
- Janasik B, Reszka E, Stanislawski M, Wiczorek E et al. - Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015 ; 88 (6) : 807-18.
- Janasik B, Zawisza A, Malachowska B, Fendler W et al. - Relationship between arsenic and selenium in workers occupationally exposed to inorganic arsenic. *J Trace Elem Med Biol.* 2017 ; 42 : 76-80.
- Leese E, Morton J, Tan E, Gardiner PHE et al. - μ LC-ICP-MS determinations of unexposed UK urinary arsenic speciation reference values. *J Anal Toxicol.* 2014 ; 38 (1) : 24-30.
- Mithander A, Göen T, Felding G, Jacobsen P - Assessment of museum staff exposure to arsenic while handling contaminated exhibits by urinalysis of arsenic species. *J Occup Med Toxicol.* 2017 ; 12 : 26.
- Morton J, Mason H - Speciation of arsenic compounds in urine from occupationally unexposed and exposed persons in the U.K. using a routine LC-ICP-MS method. *J Anal Toxicol.* 2006 ; 30 (5) : 293-301.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx M et al. - Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med.* 1992 ; 49 (6) : 387-93.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).

² <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/DMT/TI-TF-136/tf136.pdf>

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Arsenic urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Somme de As ₃₊ , As ₅₊ , MMA, DMA urinaires : 10 µg/L en fin de poste et fin de semaine (valeur BGV, RAC ECHA, 2017) Asi + MMA + DMA urinaires : 10,7 µg/L (9 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile dans la population adulte française 18-74 ans), étude ENNS 2006-2007 [Fréry et al., 2011] Asi + MMA + DMA urinaires : 21 µg/L (30 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [Fillol et al., 2021] Arsenic (+III) urinaire : 0,5 µg/L ; arsenic (+V) urinaire : 0,5 µg/L ; acide monométhylarsinique urinaire : 2 µg/L ; acide diméthylarsinique urinaire : 10 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes lors d'une exposition chronique (valeurs BAR, DFG, 2015) [G2]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition à l'arsenic et à ses composés inorganiques solubles : arsenic inorganique + métabolites méthylés urinaires : 35 µg As/L en fin de semaine (valeur BEI, 2000) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BLW et valeurs EKA de la Commission allemande DFG (DFG, 2022) : voir "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Arsenic inorganique urinaire : 70 nmol/L (soit 5,2 µg/L) en fin de poste (dernière modification < 2007).
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 75 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie d'absorption atomique par génération d'hydrure : 42.0 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 35.0 € Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : de 18.9 € à 40.0 €, prix moyen 29.45 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 37.61 € Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 32.4 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 108.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Arsenic sanguin*

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

Arsenic sanguin total : 6,72 µg/L (95^{ème} percentile) [Nisse C, 2017]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 75 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €
Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 18.9 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 41.7 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le dosage▪ Bibliographie	

Baryum et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 125

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-39-3

Substances concernées _____

- **Composés :**
Acétate de baryum (543-80-6) ; Chlorure de baryum (10361-37-2) ;
Hydroxyde de baryum (17194-00-2) ; Oxyde de baryum (1304-28-5) ;
Sulfate de baryum (7727-43-7)

Dosages disponibles pour cette substance

- Baryum urinaire
- Baryum sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption de baryum dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

En milieu professionnel, les sels solubles peuvent pénétrer dans l'organisme par voie respiratoire mais aussi par voie digestive (3 à 60 % en fonction des composés). Il n'y a pas de donnée chiffrée disponible sur le taux d'absorption par voie inhalatoire chez l'homme. Les composés insolubles inhalés ne sont que très peu absorbés.

Le baryum n'est pas métabolisé ; son transport est plasmatique et il se distribue principalement dans l'os (90 %).

Il est excrété principalement dans les fèces (84 % dans les 6 jours) et plus faiblement dans les urines, pour moins de 10 % avec une demi-vie d'élimination : 10 à 18 heures pour le carbonate de baryum.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du baryum plasmatique, prélèvement fait en fin de poste de travail, est un paramètre qui semble corrélé à l'intensité de l'exposition, mais peu de données sont disponibles. Il est soumis à des variations individuelles. Ce dosage peut être utile lors d'intoxication aiguë s'il est réalisé dans les 24 heures.

Le dosage du baryum dans les urines en fin de poste et en fin de semaine de travail peut être utile pour la surveillance biologique de l'exposition ; il existe cependant de larges variations individuelles. En raison de la cinétique du métal, ce prélèvement devra être fait dans les 48 heures qui suivent l'arrêt de l'exposition.

Chez des soudeurs à l'arc utilisant des électrodes enrobées avec du BaCO₃, des taux de baryum plasmatique (prélèvement en fin de poste) allant jusque 39 µg/L et de baryum urinaire (prélèvement en fin de poste) allant jusque 408 µg/L sont notés.

Interférences - Interprétation

Pour ces deux dosages, il faudra éviter toute contamination lors du prélèvement.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

-
- Barium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 49-50, 638 p.
 - Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
 - Hoët P - Baryum et ses composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-002-A-60. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2018 : 13 p.
 - Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
 - Zschiesche W, Schaller KH, Weltle D - Exposure to soluble barium compounds: an interventional study in arc welders. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992 ; 64 (1) : 13-23.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Baryum urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Pour le baryum et composés solubles : Baryum urinaire : 10 µg/L (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG, 2009) [G1] Baryum urinaire : 10,7 µg/L (17,2 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2] Baryum urinaire : 7 µg/L (6 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Hoët P, 2013)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 137 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.0 € à 81.0 €, prix moyen 37.38 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Baryum sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Baryum sanguin total : 7 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013) Baryum plasmatique : 1,2 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 137 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 56.7 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2018
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Benzène

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 49

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 71-43-2

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide S-phénylmercapturique urinaire
- Benzène urinaire
- Benzène sanguin
- Acide trans, trans muconique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du RAC (ECHA) signalant le risque de passage percutané.

Le benzène pénètre dans l'organisme principalement par voie respiratoire (environ 50 %). Il est également absorbé par voie cutanée (0,07 et 0,13 % après application directe sur l'avant-bras et la paume), l'absorption cutanée pouvant être importante en cas de contact prolongé, voir prépondérante dans certaines situations de travail. Environ 30 à 60 % du benzène inhalé passent dans la circulation systémique, tandis que 10 à 50 % sont éliminés dans l'air expiré.

Environ 80 % du benzène absorbé sont métabolisés, au niveau hépatique via Cytochrome P450 2E1, en époxybenzène, un des métabolites probablement responsables de la myélotoxicité du benzène. L'époxybenzène produit divers métabolites éliminés dans les urines : phénol (environ 30 à 80 %), hydroquinone (10 %) et catéchol (1,6 %). L'époxybenzène peut aussi être conjugué avec le glutathion, conduisant à l'acide S-phénylmercapturique (SPMA) ; la troisième voie métabolique produit de l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) par hydrolyse avec ouverture du cycle. Les demi-vies d'élimination sanguine du benzène sont de 15 minutes, 1 heure puis de 15 à 20 heures avec une tendance à l'accumulation. Certaines substances stimulent le métabolisme du benzène (phénobarbital, stéroïdes, trichloroéthylène, éthanol, benzène lui-même).

Ces deux derniers métabolites (pour 2 à 4 % environ pour le t,t-MA et pour moins de 1 % pour le SPMA), ainsi que du benzène sous forme inchangée (< 0,1 %) sont éliminés dans les urines.

Le t,t-MA est rapidement éliminé (demi-vie de 5-6 heures environ, élimination totale en 48 heures) et pic d'élimination 4 à 6 heures après le début de l'exposition. La demi-vie du SPMA est de 9-13 heures environ, chez certains travailleurs une seconde demi-vie de 45 heures est observée.

L'élimination respiratoire du benzène inchangé est triphasique : d'abord très rapide, dans les 2 heures suivant l'arrêt de l'exposition puis un peu plus lente pendant quelques heures (demi-vie de 3 heures), enfin une dernière phase très lente (demi-vie de 25 heures).

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'acide S-phénylmercapturique (SPMA) dans les urines en fin d'exposition ou fin de poste (marqueur de détoxification du benzène) est intéressant pour des expositions faibles (0,02 à 0,3 ppm), car il est très sensible et plus spécifique que celui du t,t-MA. Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques de benzène, celles de benzène sanguin et urinaire et celles de SPMA urinaire en fin de poste de travail, mais également entre les concentrations urinaires de SPMA et de t,t-MA en fin de poste de travail. Une possible accumulation au cours de la semaine de travail, aux faibles niveaux d'exposition, est suggérée par certains auteurs.

La valeur limite biologique (BLV) du RAC (ECHA) est établie sur la base d'une relation avec la valeur limite d'exposition professionnelle (OEL) recommandée de 0,05 ppm (0,16 mg/m³) pour le benzène ; le BEI de l'ACGIH est basé sur la TLV-TWA de 0,5 ppm (la VLEP-8h réglementaire et contraignante pour le benzène est de 1 ppm (3,25 mg/m³)).

Pour la Commission allemande lors d'expositions à 0,03 - 0,3 et 1 ppm de benzène, les concentrations urinaires de SPMA en fin de poste sont respectivement de 1,5 (pour les non-fumeurs) - 12 et 45 µg/g. de créatinine (tabagisme non précisé) en fin d'exposition ou fin de poste (valeur EKA). Dans une étude anglaise chez des tunneliers professionnellement exposés au benzène, 90 % des taux de SPMA urinaire en fin de poste sont inférieurs à 8 µmol/mol de créatinine (soit 17 µg/g. de créatinine).

Chez des employés d'une raffinerie de pétrole en Italie, la concentration médiane de SPMA urinaire en fin de poste est de 2 µg/g. de créatinine (< 0,1 - 80), la concentration médiane de benzène atmosphérique étant de 18,5 µg/m³ (< 1,5 - 529).

Le dosage du benzène dans les urines immédiatement en fin d'exposition ou fin de poste est un bon indicateur, spécifique de l'exposition au benzène et très sensible (intéressant même pour des expositions très faibles de l'ordre de 0,002 - 0,15 ppm). Une bonne corrélation existe avec les concentrations atmosphériques, même pour de faibles expositions (< 0,1 ppm). Il est soumis à des variations individuelles supérieures à celles du SPMA. Une possible accumulation au cours de la semaine de travail, aux faibles niveaux d'exposition, est suggérée par certains auteurs.

La valeur limite biologique (BLV) du RAC (ECHA) est établie sur la base d'une relation avec la valeur limite d'exposition professionnelle (OEL) recommandée de 0,05 ppm (0,16 mg/m³) pour le benzène.

Pour la Commission allemande, lors d'expositions à 0,03 - 0,3 et 1 ppm de benzène, les concentrations urinaires de benzène sont respectivement de 0,5 (pour les non-fumeurs) - 2,75 et 7,5 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (tabagisme non précisé) (valeurs EKA).

Chez des employés d'une raffinerie de pétrole en Italie, la concentration médiane de benzène urinaire en fin de poste est de 0,26 µg/L (< 0,05 - 4,79), la concentration médiane de benzène atmosphérique étant de 18,5 µg/m³ (< 1,5 - 529).

Le dosage de l'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) dans les urines en fin de poste de travail, dans l'heure qui suit la fin de l'exposition est un bon indicateur biologique d'exposition pour des concentrations atmosphériques supérieures à 0,1 ppm de benzène. Par contre, pour des expositions inférieures à 0,1 ppm ce marqueur n'est pas adapté (car à ce niveau d'exposition c'est surtout l'acide sorbique d'origine alimentaire qui intervient). Il est soumis à de grandes variations individuelles. Enfin, ce paramètre peut indifféremment être exprimé en µg/L ou en µg/g. de créatinine.

Pour la Commission allemande lors d'expositions à 0,3 et 1 ppm de benzène, les concentrations urinaires d'acide trans, trans-muconique sont respectivement de l'ordre de 300 et 750 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (valeur EKA).

Le BEI de l'ACGIH est établi sur la base d'une relation avec la TLV-TWA de 0,5 ppm.

Le dosage du benzène sur sang total immédiatement après l'exposition (dans l'heure qui suit) est utile pour apprécier l'intensité de l'exposition au benzène. C'est un indicateur sensible et spécifique, bien corrélé à l'intensité de l'exposition, même pour des expositions très faibles (en l'absence de tabagisme associé). La valeur EKA de la Commission allemande a été supprimée en 2014.

Dans la population non professionnellement exposée des taux de benzène sanguin inférieurs à 500 ng/L chez les fumeurs et inférieurs à 250 ng/L chez les non-fumeurs sont le plus souvent retrouvés ; le 95^{ème} percentile des valeurs de benzène sanguin est à 340 ng/L (inférieur à la limite de quantification des laboratoires référencés dans Biotox).

Le dosage des phénols urinaires totaux (libres et conjugués), immédiatement après la fin du poste de travail (pic d'élimination en fin de poste), ne doit plus être utilisé pour la surveillance des expositions professionnelles au benzène, puisqu'il n'a d'intérêt que pour des expositions importantes (> 10 ppm). De grandes variations individuelles existent car différents facteurs augmentent le taux des phénols urinaires : certains médicaments comme les phénylsalicylates, des topiques cutanés à base de phénol, des désinfectants, l'alcool, l'alimentation.

Le dosage du benzène dans l'air expiré avant le début du poste suivant peut être utilisé comme test de confirmation de l'exposition et reflète l'exposition du jour précédent. Il est spécifique et bien corrélé aux concentrations sanguines et atmosphériques de benzène. Les résultats du dosage du benzène dans l'air expiré sont difficiles à interpréter : ils sont influencés par le débit ventilatoire du sujet, la durée de conservation des échantillons et le tabagisme (pour de faibles expositions).

Interférences - Interprétation

Les concentrations de benzène sanguin sont interprétables même pour des expositions très faibles. Il faut rechercher un tabagisme éventuel même si les concentrations de benzène sanguin chez les fumeurs sont inférieures à celles retrouvées lors d'une exposition professionnelle faible (inférieures ou égales à 0,5 ppm).

Lorsque l'exposition au benzène est < 0,5 ppm, le tabagisme est un facteur de confusion principalement pour le benzène urinaire (des concentrations de benzène urinaire allant jusque 3 µg/L et supérieures à celles notées lors d'expositions professionnelles peuvent être retrouvées chez les gros fumeurs), le SPMA urinaire et pour une moindre part pour le t,t-MA urinaire. Les concentrations de benzène et de SPMA urinaires sont directement corrélées au nombre de cigarettes fumées et au délai écoulé depuis la dernière cigarette. Il est recommandé de ne pas fumer dans les 2 heures précédant le prélèvement.

Il faut également se méfier des contaminations lors du dosage du benzène urinaire et sanguin.

Le sorbitol (largement utilisé dans l'industrie alimentaire) et l'acide sorbique (additif alimentaire, conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques), métabolisés en t,t-MA, peuvent interférer avec ce dosage en augmentant les taux de t,t-MA urinaire ; l'absorption moyenne quotidienne d'acide sorbique (25 mg) entraîne la formation de 0,04 mg/jour de t,t-MA, soit un peu moins que la quantité excrétée par un fumeur (< 0,3 mg/L).

La consommation régulière d'alcool et l'exposition répétée au trichloréthylène et au benzène induisent le métabolisme du benzène ; une consommation aiguë d'alcool pendant le poste de travail et l'exposition simultanée à d'autres solvants comme le toluène peuvent entraîner une diminution du métabolisme et une baisse de l'excrétion urinaire des métabolites.

Bibliographie spécifique

- Annex 1 Background document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) evaluation of limit values for benzene in the workplace. 9 march 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.685>).
- Arnold SM, Angerer J, Boogaard PJ, Hughes MF et al. - The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Crit Rev Toxicol*. 2013 ; 43 (2) : 119-53.
- Benzene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 202-18, 638 p.
- Benzene. Update 2001. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Campo L, Rossella F, Mercadante R, Fustinoni S - Exposure to BTEX and Ethers in Petrol Station Attendants and Proposal of Biological Exposure Equivalents for Urinary Benzene and MTBE. *Ann Occup Hyg*. 2016 ; 60 (3) : 318-33.
- Carrieri M, Spataro 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.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for benzene. Adopted 9 March 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.685>).
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Ducos P, Gaudin R, Bel J, Maire C et al. - Trans,trans-muconic acid, a reliable biological indicator for the detection of individual benzene exposure down to the ppm level. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992 ; 64 (5) : 309-13.
- Egeghy PP, Nylander-French L, Gwin KK, Hertz-Picciotto I et al. - Self-collected breath sampling for monitoring low-level benzene exposures among automobile mechanics. *Ann Occup Hyg*. 2002 ; 46 (5) : 489-500.
- 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.
- Fustinoni S, Campo L, Satta G, Campagna M et al. - Environmental and lifestyle factors affect benzene uptake biomonitoring of residents near a petrochemical plant. *Environ Int*. 2012 ; 39 (1) : 2-7.
- Gaudin R, Ducos P, Francin JM, Marsan P et al. - Exposition au benzène chez les mécaniciens. Evaluation atmosphérique et surveillance biologique. Note documentaire ND 2174. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc*. 2002 ; 188 : 27-36. Doc INRS **ND 2174**³.
- Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E et al. - Determination of S-phenylmercapturic acid in urine as an indicator of exposure to benzene. *Toxicol Lett*. 1999 ; 108 (2-3) : 329-34.
- Hoët 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.
- Lauwerys RR, Hoët P - Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 638 p.
- Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L et al. - Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 ; 83 (3) : 341-56.
- Lovreglio P, De Palma G, Barbieri A, Andreoli R et al. - Biological monitoring of exposure to low concentrations of benzene in workers at a metallurgical coke production plant: new insights into S-phenylmercapturic acid and urinary benzene. *Biomarkers*. 2018 ; 23 (1) : 70-77.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Pople JE, Ball RL, Padgett MJ, Aston JP - Construction of a database of benzene biological monitoring. *Toxicol Lett*. 2002 ; 134 (1-3) : 301-04.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

³ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2174/nd2174.pdf>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

-
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide S-phénylmercapturique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Acide S-phénylmercapturique urinaire = 0,5 µg/g. de créatinine (95^{ème} percentile dans la population générale) (valeur BGV, RAC ECHA, 2018).

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 0,3 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (non-fumeurs) (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2018).

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 0,5 µg/g. de créatinine (non-fumeurs) (FIOH, 2018).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 2 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (RAC ECHA) (dernière modification 2018).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 25 µg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2000).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 1999).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Acide S-phénylmercapturique urinaire = 4 µg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2018).

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 273 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 46.2 €, prix moyen 36.24 €

Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 67.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Benzène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>Benzène urinaire = 0,3 µg/L (95^{ème} percentile dans la population générale) (valeur BGV, RAC ECHA, 2018).</p> <p>Benzène urinaire = 0,3 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (non-fumeurs) (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2016).</p>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Benzène urinaire = 0,7 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (RAC ECHA) (dernière modification 2018).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2016).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 78 µg/L
Intervalle de coût	<p>Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 17.55 € à 60.0 €, prix moyen 38.78 €</p> <p>Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €</p>

Renseignements utiles pour le dosage de *Benzène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Benzène sanguin = 28 µg/L immédiatement en fin de poste (dernière modification 2006).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 78 µg/L
Intervalle de coût	<p>Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 17.55 € à 60.0 €, prix moyen 38.78 €</p> <p>Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €</p> <p>Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 21.5 €</p>

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trans, trans muconique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide trans, trans muconique urinaire = 150 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (non-fumeurs) (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2016).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acide trans, trans muconique urinaire = 500 µg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2000).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 1999).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 142 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 12.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 18.9 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 26.0 € à 40.0 €, prix moyen 35.23 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Phénols urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Phénols urinaires < 20 mg/g. de créatinine (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 94 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance avec détection par fluorescence : 30.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (GC-FID) : 13.5 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS) : 60.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme - espace de tête (HS-GC-FID) : 32.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Benzo[a]pyrène

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 144

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 50-32-8

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
B[a]P ; Benzo[def]chrysène

Dosages disponibles pour cette substance

- 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le passage percutané du B[a]P.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des mélanges complexes de composés, parmi lesquels certains hydrocarbures pentacycliques comme le B[a]P (Benzo[a]pyrène) sont des cancérogènes connus, présents à des concentrations variables selon les procédés. Le B[a]P peut être absorbé par voies inhalatoire, cutanée et digestive. En milieu professionnel, la principale voie d'exposition est respiratoire. L'importance de l'absorption dépend de la granulométrie et de l'adsorption du B[a]P sur les particules aéroportées. L'exposition professionnelle par voie cutanée ne doit pas être écartée.

Le B[a]P est transformé en une vingtaine de métabolites oxydés et en un grand nombre de composés conjugués par des enzymes inductibles par les HAP. L'oxydation initiale est effectuée par une mono-oxygénase à cytochrome P450 produisant des BP-oxydes qui peuvent être soit conjugués au glutathion, soit transformés en BP-phénols, soit hydrolysés en BP-dihydrodiols par une époxyde hydrolase ; ces dihydrodiols sont à leur tour soit conjugués sous forme de glucuronides ou de sulfates et éliminés, soit transformés en BP-phénoldiols, soit oxydés en BP-dihydrodiolépoxydes. Le BP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde, métabolite le plus réactif, forme des adduits avec les macromolécules : hémoglobine, albumine, ADN.

Le système hépatobiliaire et le tractus gastrointestinal sont les voies principales d'élimination du B[a]P et de ses métabolites, quelle que soit la voie d'exposition.

L'excrétion urinaire est une voie mineure. On retrouve des métabolites du B[a]P conjugués sous forme de glucuronides, de sulfates et d'acides mercapturiques, des composés phénoliques et des esters, éthers et conjugués avec des sucres neutres.

Chez l'homme, le maximum d'excrétion du 3-OHB[a]P se situe en moyenne 16 heures après la fin de l'exposition. Seul 0,21 % du B[a]P serait excrété sous forme de 3-OHB[a]P urinaire. On peut estimer que l'épuration du 3-OHB[a]P est complète 48 heures après le maximum d'excrétion sauf en cas d'expositions extrêmement importantes.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire (3-OHB[a]P), métabolite du B[a]P, est représentatif des HAP cancérogènes comme le B[a]P ou le Dibenzo[a,h]anthracène. Un protocole de dosage du 3-OHB[a]P urinaire a été mis au point et validé par l'INRS.

Le dosage du 3-OHB[a]P sur les urines de début de poste en début de semaine de travail est utile pour mesurer le niveau de base, après 48 heures de non exposition.

Compte tenu du décalage moyen de 16 heures entre la fin d'exposition et le maximum d'excrétion du 3-OHB[a]P, il faut prélever en début de poste du deuxième jour d'exposition pour connaître l'exposition de la veille.

Pour une exposition journalière en B[a]P atmosphérique de 150 ng/m³ (recommandation CNAM), l'INRS propose une valeur seuil de 0,35 nmol/mol de créatinine (0,83 ng/g. de créatinine) en début de poste au 2^{ème} jour. La valeur seuil proposée pour le début de poste du 5^{ème} jour de 0,40 nmol/mol de créatinine (0,95 ng/g. de créatinine) tient compte d'une accumulation éventuelle au cours de la semaine.

Trois moments de prélèvements sont donc recommandés :

- en début de poste après 48h sans exposition, pour évaluer la concentration résiduelle et le bruit de fond ;

- en début de poste du 2^{ème} jour, pour évaluer l'exposition de la journée précédente ;

- en début de poste du 5^{ème} jour, pour évaluer l'exposition de la semaine.

Pour des expositions de 0,7 et 0,07 µg/m³ de B[a]P, les concentrations de 3-OHB[a]P dans les urines (après hydrolyse) de début de poste sont respectivement de l'ordre de 3,5 et 0,7 ng/g. de créatinine (valeur EKA).

Certains auteurs proposent le dosage du B[a]P urinaire non métabolisé comme biomarqueur d'exposition mais les données sont encore peu nombreuses.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats on tiendra compte de la charge de travail, des HAP contenus dans l'alimentation (viandes grillées) et du tabac ; ces deux derniers facteurs ne jouent un rôle que lors de faibles expositions professionnelles.

Voir également la fiche "Hydrocarbures aromatiques polycycliques".

Bibliographie spécifique

- Barbeau D, Persoons R, Marques M, Hervé C et al. - Relevance of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene to assess exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in metallurgy workers. *Ann Occup Hyg.* 2014 ; 58 (5) : 579-90.
- Barbeau D, Maître A, Marques M - Highly sensitive routine method for urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene quantitation using liquid chromatography-fluorescence detection and automated off-line solid phase extraction. *Analyst.* 2011 ; 136 (6) : 1183-191.
- Campo L, Fustinoni S, Consonni D, Pavanello S et al. - Urinary carcinogenic 4-6 ring polycyclic aromatic hydrocarbons in coke oven workers and in subjects belonging to the general population: role of occupational and environmental exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 ; 217 (2-3) : 231-38.
- Gendre C, Lafontaine M, Delsaut P, Simon P - Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and excretion of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene: assessment of an appropriate sampling time. *Polycycl Aromat Compd.* 2004 ; 24 : 433-39.
- Gendre C, Lafontaine M, Morele Y, Payan JP et al. - Relation between levels of 1-hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycycl Aromat Compd.* 2002 ; 22 : 761-69.
- Lafontaine M, Gendre C, Delsaut P, Simon P - Urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: an approach for determining a biological limit value. *Polycycl Aromat Compd.* 2004 ; 24 : 441-50.
- Lafontaine M, Champmartin C, Simon P, Delsaut P et al. - 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of smokers and non-smokers. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 181-85.
- Leroyer A, Jeandel F, Maitre A, Howsam M et al. - 1-Hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene as biomarkers of exposure to PAH in various environmental exposure situations. *Sci Total Environ.* 2010 ; 408 (5) : 1166-173.
- Nikolova-Pavageau N, Pilière F - Cartographie des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par secteur d'activité : focus sur la surveillance biologique des expositions professionnelles. Grand angle TC 162. *Réf Santé Trav.* 2018 ; 154 : 41-63. Doc INRS **TC 162**⁴.
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). Update 2017. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Simon P, Lafontaine M, Delsaut P, Morele Y et al. - Trace determination of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene by automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000 ; 748 (2) : 337-48.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

⁴ <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20162>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>Chez les non-fumeurs : 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire : < 0,05 nmol/mol de créatinine (< 0,12 ng/g. de créatinine) (valeur maximale) et < 0,02 nmol/mol de créatinine (< 0,05 ng/g. de créatinine) (90^{ème} percentile) (Lafontaine M, 2006) ; < 0,095 nmol/mol de créatinine (valeur maximale) (Leroyer A, 2010).</p> <p>Chez les fumeurs : 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire : < 0,1 nmol/mol de créatinine (< 0,24 ng/g. de créatinine) (valeur maximale) et < 0,06 nmol/mol de créatinine (< 0,14 ng/g. de créatinine) (90^{ème} percentile) (Lafontaine M, 2006).</p>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire en fin de poste et fin de semaine (sans valeur chiffrée) (proposition 2016).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (modification 2012).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 nmol/L = 287 ng/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : de 59.4 € à 60.7 €, prix moyen 60.05 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018

Béryllium et composés minéraux

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	92
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-41-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Glucinium

Dosages disponibles pour cette substance

- Béryllium urinaire
- Béryllium sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH signalant le risque de passage percutané, ainsi qu'une mention peau proposée par le CES VLEP de l'ANSES pour les composés solubles du béryllium.

L'absorption du béryllium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, de la granulométrie du composé ainsi que de la dose. Le béryllium, ses oxydes et ses sels, toxiques surtout sous forme de poussières ou de vapeurs, pénètrent dans l'organisme essentiellement par voie pulmonaire (non quantifiée chez l'homme), à un moindre degré par voie digestive. L'absorption cutanée est possible mais faible (lors de l'application de chlorure de béryllium, composé soluble, sur la peau irritée chez l'homme, on peut retrouver jusqu'à 11 % de la dose initiale dans la circulation sanguine, et jusque 40 % en cas de blessure).

Expérimentalement, le chlorure de béryllium (BeCl_2), un composé soluble, présenterait une demi-vie pulmonaire de l'ordre de plusieurs jours, beaucoup plus courte que celle des composés insolubles, tel l'oxyde de béryllium (BeO) de demi-vie de plusieurs mois. La demi-vie du béryllium sérique est de l'ordre de 15 à 40 jours.

Plus les particules de béryllium sont solubles dans l'eau, plus la distribution dans l'organisme est rapide et uniforme.

Les composés les plus solubles, dont une proportion passe dans le sang, se distribuent dans le foie, la rate, les reins, les ganglions lymphatiques et les os ; les composés les moins solubles préférentiellement dans les poumons et les ganglions lymphatiques. 60 à 70 % du béryllium sanguin seraient fixés aux protéines sériques.

Le béryllium et ses composés ne sont pas métabolisés ; les sels solubles peuvent être transformés en composés moins solubles dans les poumons. Le béryllium s'accumule préférentiellement dans les poumons et les ganglions lymphatiques mais aussi dans le foie et les os.

La majorité du béryllium sous forme soluble absorbée est éliminée dans les urines jusque 10 ans après arrêt de l'exposition, alors que la forme insoluble non absorbée se retrouve surtout dans les selles. Les demi-vies d'élimination urinaire du béryllium chez l'homme ne sont pas connues.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages urinaires de béryllium en fin de poste, fin de semaine de travail reflèteraient le pool de béryllium mobilisé récemment (une grossesse ou une infection sont susceptibles de mobiliser le béryllium) mais aussi l'exposition récente. Ce dosage peut être utile pour la surveillance des salariés exposés, mais il faut s'assurer de la sensibilité de la méthode d'analyse. La corrélation entre les concentrations urinaires de béryllium et les concentrations atmosphériques est très variable selon les auteurs.

L'ACGIH a récemment conclu qu'il n'était pas possible avec les données actuelles de mettre en place un BEI.

La Commission allemande propose une valeur EKA pour le béryllium urinaire en fin de poste de travail, après plusieurs postes, mais sans la chiffrer (lors d'une exposition au béryllium et ses composés inorganiques).

Pour une exposition de 0,2 et 0,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (poussières inhalables) dans le secteur de la fonderie d'alliages de cuivre et béryllium (médiane), les concentrations urinaires de béryllium en fin de poste, après plusieurs postes sont autour de 0,12 et 0,25 $\mu\text{g}/\text{L}$ (médiane) (avec 95 % des valeurs < 0,2 $\mu\text{g}/\text{L}$).

Dans une étude plus récente chez 167 travailleurs d'une fonderie d'aluminium (exposition atmosphérique faible mais non quantifiée), 90 % des échantillons urinaires de fin de poste avaient une concentration de béryllium inférieure à 42 ng/L⁻¹ (moyenne à 20 ng/L⁻¹) avec des taux en fin de poste et en fin de semaine plus élevés qu'en fin de semaine.

D'après les données biométriologiques du HSL (280 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de béryllium urinaire (moment non précisé) est de 36 ng/L chez des sujets professionnellement exposés.

Le 95^{ème} percentile de la distribution des valeurs de béryllium urinaire dans la population générale est inférieur à 7 ng/L (LQ de la méthode). L'amélioration des méthodes analytiques devrait tendre à abaisser ces valeurs de 95^{ème} percentile de la population générale.

Une étude française récente rapporte, chez un faible nombre de sujets non professionnellement exposés, des taux de béryllium urinaire < 0,6 ng/L (limite de détection), suggérant que les niveaux actuels retrouvés en population générale sont très inférieurs aux valeurs proposées.

Le dosage du béryllium sanguin (sur sang total ou sérum) a pu être proposé, mais peu de données sont disponibles pour ce biomarqueur spécifique.

Le test de transformation lymphocytaire (ou test de prolifération lymphocytaire) réalisé à partir d'un prélèvement sanguin est généralement considéré comme un marqueur d'effet biologique, apport essentiel dans le diagnostic de la sensibilisation au béryllium et pour certains comme un marqueur d'exposition. Ce test permet d'identifier des personnes à risque avant même qu'elles ne développent des symptômes, de mettre en oeuvre un suivi médical et des mesures de prévention adaptés. En raison de sa valeur prédictive positive faible, de sa sensibilité et spécificité mal connue, des problèmes de reproductibilité inter- et intra-laboratoires des résultats, il faut rester prudent quant à l'interprétation individuelle d'un Be-LPT ; c'est pourquoi l'interprétation d'un Be-LPT n'est pertinente que lorsque ce test est intégré dans un faisceau d'investigations cliniques et biologiques complémentaires.

Le dosage de béryllium dans le condensat d'air exhalé a été proposé comme marqueur d'exposition mais les données sont peu nombreuses. Dans une étude française chez des salariés de la production d'aluminium exposés au béryllium à des concentrations < 2 µg/m³, cet indicateur n'est pas corrélé au taux de béryllium urinaire mais apparaît significativement corrélé à l'index d'exposition cumulée.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Le tabac augmenterait les concentrations urinaires de béryllium.

Bibliographie spécifique

- Apostoli P, Schaller KH - Urinary beryllium -- a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure? *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (3) : 162-66.
- Beryllium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 50-53, 638 p.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A - Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Ann Ist Super Sanita*. 2010 ; 46 (3) : 259-65.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Devoy J, Melczer M, Antoine G, Remy A et al. - Validation of a standardised method for determining beryllium in human urine at nanogram level. *Anal Bioanal Chem*. 2013 ; 405 (25) : 8327-36.
- Falcy M - Béryllium et composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle 16-002-B-10. Paris : Elsevier SAS ; 2003, 4 p.
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Hulo S, Radauceanu A, Chérot-Kornobis N, Howsam M et al. - Beryllium in exhaled breath condensate as a biomarker of occupational exposure in a primary aluminum production plant. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 ; 219 (1) : 40-47.
- Morton J, Leese E, Cotton R, Warren N, Cocker J - Beryllium in urine by ICP-MS: a comparison of low level exposed workers and unexposed persons. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 ; 84 (6) : 697-704.
- Muller C, Mazer B, Salehi F, Audusseau S et al. - Evaluation de la toxicité du béryllium en fonction de la forme chimique et de la taille des particules. Etudes et recherches. Rapport R-637. Montréal : IRSST ; 2010 : 60 p.

-
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
 - Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
 - Pillière F, Vincent R - Recherche sur le béryllium : conférence internationale (8-11 mars 2005, Montréal, Canada). Notes de congrès TD 142. *Doc Méd Trav*. 2005 ; 103 : 347-56.
 - Radauceanu A, Grzebyk M, Hulo S, Edmé JL et al. - Analyse des biomarqueurs dans le condensat de l'air exhalé dans une population de salariés exposés professionnellement au béryllium et/ou ses composés. Vu du terrain TF 242. *Réf Santé Trav*. 2016 ; 148 : 57-72.
 - Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Beryllium and Inorganic Beryllium Compounds. SCOEL/REC/175. Draft document. European Commission, 2016 (<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&intPageld=684&langId=en>).
 - Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
 - TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
 - 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 les composés du béryllium. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2010 : 74 p.
 - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le béryllium et ses composés. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2018 : 88 p.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Béryllium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Béryllium urinaire : 7 ng/L (VBR Anses, 2018)

Béryllium urinaire : 0,04 µg/L (valeur BGV, SCOEL, 2016)

Pour une exposition au béryllium et composés inorganiques : Béryllium urinaire : 0,05 µg/L (50 ng/L) ; Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, DFG 2009) [G1]

Béryllium urinaire : 95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans < 0,01 µg/L (LOQ), étude Esteban 2014-2016 [G2]

Béryllium urinaire : 95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans < 0,072 µg/L (LOD), NHANES 2009-2010 [G3]

Béryllium urinaire : 95^{ème} percentile < 0,007 µg/L (LOD) [Hoët et al., 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeurs EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification < 2007) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Béryllium urinaire : fin de poste, fin de semaine (sans valeur définie) (dernière modification < 2007)

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 9 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.5 € à 81.0 €, prix moyen 40.19 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Béryllium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Béryllium sanguin : 0,09 µg/L (95^{ème} percentile) (Nisse et al., 2017)

Béryllium sérique : 0,09 µg/L (95^{ème} percentile) (Bocca et al., 2010)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ indifférent

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 9 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 44.55 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2018
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Bismuth et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-69-9
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : Acétate de bismuth (22306-37-2)■

Dosages disponibles pour cette substance

- Bismuth sanguin
- Bismuth urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption du bismuth dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

Le bismuth est faiblement absorbé par voie pulmonaire et par voie digestive (sauf pour les dérivés solubles). L'absorption cutanée est possible quelque soit le composé. Le stockage du bismuth est rénal et osseux.

L'élimination est principalement fécale pour les dérivés insolubles qui ne sont que peu absorbés, mais aussi urinaire. Pour les dérivés solubles, l'élimination à 90 % urinaire est rapide.

Indicateurs biologiques d'exposition

La surveillance biologique (**dosages du bismuth sanguin et urinaire**) chez les sujets professionnellement exposés est d'un intérêt limité.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Certains médicaments (anti-acides) peuvent contenir du bismuth.

Bibliographie spécifique

- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Guidotti TL, Audette RJ, Martin CJ - Interpretation of the trace metal analysis profile for patients occupationally exposed to metals. *Occup Med.* 1997 ; 47 (8) : 497-503.
- Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufried H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Bismuth sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bismuth sanguin total < 0,03 µg/L (LQ) (95 ^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013). Bismuth plasmatique < 0,05 µg/L (LQ) (95 ^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 209 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 36.05 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Bismuth urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bismuth urinaire < 0,03 µg/L (95 ^{ème} percentile) ou < 0,04 µg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (Hoet P, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 209 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 33.22 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Bisphénol A (BPA)

Famille _____ Phénol et dérivés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 279

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 80-05-7

Substances concernées _____

■ **Synonymes :**

4,4'-Isopropylidènediphénol ; 2,2-Bis(4-hydroxyphényl)propane ; Diphénylpropane

Dosages disponibles pour cette substance

- Bisphénol A (BPA) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – Métabolisme

Le BPA pénètre dans l'organisme principalement par voie orale de façon très importante environ 90 % (via l'alimentation contaminée), mais aussi par voie cutanée (absorption estimée de l'ordre de 27 % ; allant de 2 % à 50 % en fonction des études) ; l'absorption respiratoire (par le biais de particules contaminées) est très probable (mais non quantifiée chez l'homme).

Dans le sang, le BPA se trouve essentiellement sous forme conjuguée ; le BPA libre représentant moins de 5 % du BPA total. Après absorption orale chez l'homme, le pic sérique du BPA conjugué est atteint en 1,5 heure environ et sa concentration plasmatique diminue avec une demi-vie de 1,5 à 2,5 heures.

Le BPA se distribue dans tout l'organisme, sans fixation évidente aux protéines.

Après administration orale unique, le BPA est rapidement et presque entièrement transformé au niveau hépatique en des métabolites conjugués, principalement glucuro-conjugués sans activité œstrogénique mais pour une moindre part en sulfo-conjugués à faible activité œstrogénique. Il n'a pas été mis en évidence de cycle entéro-hépatique chez l'homme. Ces derniers sont rapidement (pic atteint 6 heures après l'administration) et presque totalement excrétés dans les urines avec une demi-vie de 4 à 6 heures (possiblement plus longue pour certains auteurs). Dans les urines, le BPA se trouve essentiellement sous forme conjuguée ; le BPA libre représenterait moins de 30 % du BPA total.

Il n'y a pas d'accumulation du BPA dans l'organisme.

Substances à doser – moment du prélèvement

Le dosage du BPA total (libre et conjugué) et libre dans les urines, en fin de journée de travail (au mieux sur les urines de 24 heures), paraît être le paramètre à privilégier pour la surveillance biologique des salariés exposés. La corrélation avec l'exposition des heures précédant le prélèvement n'est pas toujours bonne. Certains auteurs ont montré une corrélation entre les taux de BPA urinaire avant et/ou après le poste et les concentrations atmosphériques de BPA. Il existe de grandes variabilités inter- et intra-individuelles des taux de BPA urinaires dans les heures suivant l'exposition ; c'est pourquoi le recueil des urines de 24h est préconisé par certains.

Chez des sujets professionnellement exposés, des taux de BPA urinaire total en fin de poste de l'ordre de dizaines µg/L (ou µg/g. de créatinine) voire de l'ordre de quelques mg/L (ou mg/g. de créatinine) peuvent être atteints.

Lors de la production de BPA, dans une étude allemande récente, les taux de BPA urinaire total en fin de poste atteignent 2 mg/g. de créatinine.

Chez 77 employés exposés aux Etats-Unis (diverses activités professionnelles : production de BPA, de résine à base de BPA, production de flacons de résine BPA, maintenance, fabrication de cire contenant du BPA, travail avec cire BPA solide ou fondue), les concentrations urinaires médianes de BPA total sont de 20,7 µg/g. de créatinine [0,78-1580] en début de poste après plus de 48 heures sans exposition (pour plus de 70 % des sujets), de 132 µg/g. de créatinine [1,87-13100] et 167 µg/g. de créatinine [3-18900] en fin de poste, respectivement le premier et deuxième jour de réexposition.

Une étude finlandaise retrouve, chez 41 salariés exposés (production de peintures liquides ou en poudre contenant du BPA, fabrication de produits composites avec des résines époxy à base de BPA, fabrication de papier thermique) des concentrations urinaires médianes de 1,5 à 10,2 µg/g. de créatinine [0,7-619] en début de poste après 2 à 4 jours sans exposition et de 1,6 à 31,7 µg/g. de créatinine [0,6-1 001] en fin de poste, en fonction de l'activité professionnelle.

Une étude française chez 90 agents de caisse manipulant du papier thermique contenant du BPA retrouve une médiane des taux urinaires de BPA total

de 8,9 µg/L ou 6,8 µg/g. de créatinine, supérieure à celle des témoins (3,5 µg/L ou 2,9 µg/g. de créatinine) et de BPA libre de 0,3 µg/L ou 0,2 µg/g. de créatinine, comparable à celle des témoins. La moyenne des taux urinaires de BPA total en fin de poste est de 2,8 µg/g. de créatinine chez 33 agents de caisse aux Etats-Unis, toujours supérieure à la moyenne de 1,25 µg/g. de créatinine retrouvée chez les témoins.

La Commission allemande a fixé en 2006 une valeur BLW (biologische Leitwerte) pour le bisphénol A total urinaire, après hydrolyse, à 80 mg/L (en fin de poste) ; cette valeur correspondrait à un niveau d'exposition atmosphérique de l'ordre de 5 mg/m³ (DFG 2014).

Dans une usine de production de BPA ou de produits à base de BPA, les moyennes géométriques de BPA total urinaire en fin de poste varient de 157 µg/g. de créatinine à la production de BPA à 6,56 µg/g. de créatinine à la production de résine phénolique ; les taux de BPA total augmentent tout au long des 2 jours de travail.

A noter que les taux de BPA urinaire dans la population générale sont très variables en fonction du pays, de la taille de la population étudiée (et de la distribution des résultats).

Le dosage du BPA libre ou total dans le sang a pu être proposé mais il existe très peu de données pour ce paramètre ; de plus, étant donnée la demi-vie sanguine très courte et la très faible quantité retrouvée dans le sang, ce paramètre n'est pas utilisable en milieu professionnel.

Interférences – interprétation

Dans l'interprétation des résultats des taux de BPA urinaire, il faudra tenir compte d'une exposition par voie alimentaire se surajoutant aux voies cutanée et inhalatoire en milieu professionnel, mais également des variations intra- et inter-individuelles.

Un dosage isolé sera toujours à interpréter avec prudence (un prélèvement « témoin négatif » sur le sujet lui-même avant exposition est très utile lorsque les expositions sont faibles).

On se méfiera d'une contamination lors du prélèvement et de l'analyse. Lors du prélèvement on utilisera des tubes en polyéthylène pour éviter toute contamination par le tube (une congélation immédiate du prélèvement peut être préconisée).

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible ; la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem est une méthode de choix.

Bibliographie spécifique

- Brill S - Biomonitoring of Employees Occupationally Exposed to Bisphenol A. A comparison with Environmental and Occupational Assessment Values. ISBM 2013. Health and Safety Laboratory (HSL), 2013 ([http://www.hsl.gov.uk/media/278144/abstract_book\[1\].pdf](http://www.hsl.gov.uk/media/278144/abstract_book[1].pdf)⁵).
- ⁵ http://www.hsl.gov.uk/media/278144/abstract_book%5b1%5d.pdf
- Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Tome 1. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2013 : 282 p.
- He Y, Miao M, Wu C, Yuan W et al. - Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J Occup Health*. 2009 ; 51 (5) : 432-36.
- Heinälä M, Ylinen K, Tuomi T, Santonen T et al. - Assessment of Occupational Exposure to Bisphenol A in Five Different Production Companies in Finland. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (1) : 44-55.
- Hines CJ, Jackson MV, Deddens JA, Clark JC et al. - Urinary Bisphenol A (BPA) concentrations among workers in industries that manufacture and use BPA in the USA. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (2) : 164-82.
- 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). Updated European Union Risk Assessment Report. Vol 37. European Chemicals Bureau, 2008 (echa.europa.eu/).
- Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-bisphenols-a-s-et-f-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL et al. - Biomonitoring Equivalents for bisphenol A (BPA). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 ; 58 (1) : 18-24.
- Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J et al. - Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: a retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012 ; 22 (6) : 610-16.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Ndaw S, Remy A, Jargot D, Robert A - Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016 ; 89 (6) : 935-46.
- Porras SP, Heinälä M, Santonen T - Bisphenol A exposure via thermal paper receipts. *Toxicol Lett*. 2014 ; 230 (3) : 413-20.
- Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Bisphenol-A. SCOEL/SUM/113. European Commission, 2014 (

<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3873&langId=en>).

- Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission), 2015 (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission-hbm-commission>).
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res.* 2018 ; 164 : 597-624.
- Substance monograph on bisphenol A (BPA) - reference and human biomonitoring (HBM) values for BPA in urine. Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012 ; 55 (9) : 1215-31.
- Thayer KA, Taylor KW, Garantziotis S, Schurman SH et al. - Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. *Environ Health Perspect.* 2016 ; 124 (4) : 437-44.
- Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, Doerge DR et al. - Twenty-four hour human urine and serum profiles of bisphenol A during high-dietary exposure. *Toxicol Sci.* 2011 ; 123 (1) : 48-57.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Bisphénol A (BPA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Bisphénol A total urinaire = 7 µg/L (BGV-SCOEL, 2014).

Bisphénol A total urinaire = 8,1 µg/L (11,5 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

Bisphénol A libre urinaire = 0,2 µg/L (0,5 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

Bisphénol A total urinaire < 7,8 µg/L (5,1 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile) (NHANES, 2018).

Bisphénol A total urinaire = 0,2 mg/L (HBM-I allemande) (HBM, 2015).

Biomonitoring Equivalents (BEs) : Bisphénol A total urinaire (sur les urines de 24 heures) = 2 mg/L (2,6 mg/g. de créatinine), issu de la Tolerance Daily Intake (TDI) de l'EFSA de 2006 (Krishnan K, 2010).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur allemande : Valeur BLW de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2006).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

fin de semaine ou indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 228 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 110.0 €

Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 50.0 € à 180.0 €, prix moyen 115.0 €

Historique

Fiche créée en 2015 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2019.

Bore et composés inorganiques

Famille _____ Métalloïdes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 138

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-42-8

Substances concernées _____

- **Composés :**
Acide borique (10043-35-3) ; Tétraborate de disodium (1303-96-4) ; Oxyde de bore (1303-86-2)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Bore urinaire
- Bore sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [ATSDR, 2010]

Le bore métal et les borates pénètrent essentiellement par voie respiratoire en milieu professionnel, mais aussi par voie cutanée lorsque la peau est lésée. Les borates sont rapidement et presque complètement absorbés par voie digestive.

Une demi-vie sérique moyenne de 13,4 heures (4 à 28 heures) a été calculée chez 9 patients dans une série rétrospective de cas d'ingestion d'acide borique [Litovitz et al., 1988].

Les borates ne sont pas métabolisés et sont principalement éliminés dans les urines.

Après administration orale unique d'acide borique chez 6 volontaires (750 mg d'acide borique en solution dans l'eau ou jusque 50 g d'un onguent contenant 3 % en poids d'acide borique), plus de 50 % de la dose ont été excrétés dans les 24 premières heures et environ 92-94 % dans les 96 heures [Jansen et al., 1984].

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du bore dans les urines en fin de poste de travail peut être intéressant pour la surveillance biologique des salariés exposés. La concentration urinaire dépend de l'intensité de l'exposition mais cette corrélation n'est pas bien caractérisée [Culver et al., 1994; Xing et al., 2008].

Chez 14 employés exposés à des poussières de tétraborate de disodium à des concentrations moyennes entre 3 et 18 mg/m³, des concentrations urinaires de 3 à 11 mg/g de créatinine ont été mesurées en fin de poste. Il n'y a pas d'accumulation observée au cours de la semaine de travail [Culver et al., 1994].

Le dosage du bore dans le sang permet d'affirmer le diagnostic d'intoxication aiguë. Il peut être intéressant en cas d'exposition accidentelle. Il existe une grande variabilité individuelle des taux de bore sanguin.

Le dosage des fluorures urinaires est aussi proposé pour la surveillance de l'exposition au trifluorure de bore.

Interférences - Interprétation

Ce dosage est délicat en raison du risque de contamination du prélèvement. Il est donc nécessaire de faire appel à un laboratoire expérimenté dans ce domaine. Le dosage pourra utilement être vérifié par un nouveau prélèvement en cas d'anomalie.

Les prélèvements seront faits dans des récipients en plastique (le verre relargant du bore).

Bibliographie spécifique

- Boron. Toxicological Profiles. ATSDR, 2010 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- Culver BD, Shen PT, Taylor TH, Lee-Feldstein A et al. - The relationship of blood- and urine-boron to boron exposure in borax-workers and the usefulness of urine-boron as an exposure marker. *Environ Health Perspect.* 1994 ; 102 (Suppl. 7) : 133-37.
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Pecheux M et al. – Imprégnation de la population française par les métaux et métalloïdes. Programme national de

biosurveillance. Esteban 2014-2016 ; Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France ; 2021 : 12 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr/>).

- Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N et al. - Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int.* 2005 ; 153 (1) : 39-44.
- Jansen JA, Schou JS, Aggerbeck B - Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. *Food Chem Toxicol.* 1984 ; 22(1) : 49-53.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF - Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am J Emerg Med.* 1988 ; 6(3) : 209-13.
- Xing X, Wu G, Wei F, Liu P et al. - Biomarkers of environmental and workplace boron exposure. *J Occup Environ Hyg.* 2008 ; 5 (3) : 141-47.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Bore urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bore urinaire : 3,6 mg/L (5,3 mg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G1]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition à l'acide borique et aux tétraborates : Bore urinaire (différence entre le début et la fin de poste) : sans valeur définie (Valeur BAT, DFG, 2014) [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 11 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 51.8 € Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Bore sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bore sanguin : 44 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Goullé JP, 2005] Bore plasmatique : 80 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Goullé JP, 2005]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 11 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 48.6 € Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2021

Brome et bromures

Famille	Halogènes
Fiche(s) toxicologique(s)	27
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7726-95-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : Bromure d'hydrogène (10035-10-6)■

Dosages disponibles pour cette substance

- Bromures sanguins
- Bromures urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le brome sous forme de vapeurs pénètre par voie pulmonaire, les bromures pénètrent rapidement puis se répartissent dans les liquides extracellulaires. Au niveau rénal, ils entrent en compétition avec les chlorures. La demi-vie plasmatique est de 12 jours.

L'élimination des bromures est essentiellement urinaire. La demi-vie d'élimination des bromures est de 12 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages urinaire et plasmatique et/ou sérique de bromures immédiatement en fin de poste sont utiles au diagnostic d'intoxication par le brome, ceux après plusieurs postes le sont pour la surveillance des salariés exposés de façon chronique. Les concentrations de bromures sanguins sont plus élevées chez l'homme et chez le fumeur.

Interférences - Interprétation

Selon la méthode de dosage utilisée, d'autres halogènes peuvent interférer avec les bromures.

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Eldan M, Carel RS, Factor-Litvak P, Goldsmith JR et al. - Biological monitoring of workers' exposure to bromine. *J Occup Environ Med.* 1996 ; 38 (10) : 1026-31.
- Lévy D, Baud F - Brome. Editions Techniques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-002-B-15, 1995, 2 p.
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J - Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 179-93.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Bromures sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bromures sériques < 5,6 mg/L (95 ^{ème} percentile) (HSL 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	après plusieurs postes
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 47.45 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Bromures urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bromures urinaires < 5,43 mg/L (95 ^{ème} percentile) (Morton J, 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	après plusieurs postes
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 47.45 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018, "Bibliographie" en 2015.

Bromométhane

Famille _____ Hydrocarbures aliphatiques halogénés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 67

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 74-83-9

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
Bromure de méthyle

Dosages disponibles pour cette substance

- Bromures sanguins
- Bromures urinaires
- S- Méthylcystéine urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le bromure de méthyle pénètre rapidement dans l'organisme par voie respiratoire. L'absorption cutanée est possible, directe ou indirecte par le biais de vêtements souillés. Il se distribue largement dans tout l'organisme.

Le bromure de méthyle est métabolisé rapidement, essentiellement au niveau du foie. La demi-vie des bromures sanguins est de 14 jours. La voie métabolique principale passe par la conjugaison avec le glutathion pour former le S-méthylglutathion qui se transforme en S-méthylcystéine (formation d'adduit aux protéines), dont la dégradation ultérieure produit de l'acide méthylthioacétique, puis du méthaneithiol générant formaldéhyde et hydrogène sulfuré, puis après une ultime oxydation, formates et sulfates.

Environ la moitié du bromure de méthyle absorbé est éliminée sous forme de CO₂ ou sous forme inchangée (4 %) dans l'air expiré. Le reste est éliminé rapidement dans les urines sous forme de bromures et de métabolites et probablement de S-méthylcystéine (environ 80 % en 2 à 3 jours). Seuls 1 à 2 % du bromure de méthyle absorbé apparaissent dans les selles. La demi-vie des bromures sanguins est de 12 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Il n'existe pas d'indicateur biologique fiable d'exposition au bromure de méthyle.

Le dosage des bromures plasmatiques (ou sériques) après plusieurs postes a été proposé pour la surveillance biologique, reflet de l'exposition chronique au bromométhane. La corrélation entre les concentrations plasmatiques de bromures inorganiques et le risque d'intoxication est inconstante, cependant le prélèvement doit être effectué rapidement après la fin de l'exposition. Ce paramètre sensible permet une bonne différenciation entre exposition professionnelle et non professionnelle. Dans l'interprétation des résultats on tiendra compte de l'alimentation et des médicaments.

La Commission allemande a établi une valeur BLW ("Biologischer Leit-Wert"), à 12 mg/L pour les bromures plasmatiques ou sériques après plusieurs postes de travail (BLW : valeur de référence biologique : valeur fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles une valeur BAT ne peut être établie ; cette valeur est basée sur des informations fournies par le médecin du travail ainsi que sur des données biologiques. L'observance de cette valeur n'exclut pas un risque d'effets sur la santé).

La VLEP-8h réglementaire et contraignante est fixée à 5 ppm.

Le dosage des bromures urinaires en fin de poste de travail serait le reflet de l'exposition récente. Une bonne corrélation existe entre les concentrations dans l'air et les concentrations urinaires mais pas avec les symptômes d'intoxication chronique ni avec la durée d'exposition.

Le dosage de la S-méthylcystéine urinaire est proposé par certains en fin de poste de travail mais peu de données sont disponibles sur ce sujet.

Le dosage du bromure de méthyle dans l'air expiré immédiatement en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique.

Le dosage sérique des adduits S-méthylcystéine avec l'albumine et la globine a été proposé pour surveiller l'exposition (utilisable même 10 semaines après arrêt de l'exposition). Cependant il existe des variations individuelles dues au polymorphisme génétique de la glutathion-S-transférase, enzyme responsable de cette réaction. Les valeurs de référence pour la population générale des adduits S-méthylcystéine sont de 2,5 µg/g.

d'albumine.

La Commission allemande propose une valeur EKA pour les adduits S-méthylcystéine-albumine sérique, sans valeur chiffrée, ni moment de prélèvement défini.

Bibliographie spécifique

- Buchwald AL, Müller M - Late confirmation of acute methyl bromide poisoning using S-methylcysteine adduct testing. *Vet Hum Toxicol.* 2001 ; 43 (4) : 208-11.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Garnier R, Rambourg-Schepens MO, Müller A, Hallier E - Glutathione transferase activity and formation of macromolecular adducts in two cases of acute methyl bromide poisoning. *Occup Environ Med.* 1996 ; 53 (3) : 211-15.
- Hallier E, Müller M - Methyl bromide. The MAK-Collection for occupational health and safety, part II : BAT Value Documentations. Volume 4. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA ; 2005 : 189-99.
- Monobromomethane (methyl bromide). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 519-51, 638 p.
- Müller M, Reinhold P, Lange M, Zeise M et al. - Photometric determination of human serum bromide levels--a convenient biomonitoring parameter for methyl bromide exposure. *Toxicol Lett.* 1999 ; 107 (1-3) : 155-59.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Methyl bromide. SCOEL/SUM/114. European Commission, 2004 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6684&langId=en>).
- Tanaka S, Abuku S, Seki Y, Imamiya S - Evaluation of methyl bromide exposure on the plant quarantine fumigators by environmental and biological monitoring. *Ind Health.* 1991 ; 29 (1) : 11-21.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Yamano Y, Tokutake T, Ishizu S, Nakadate T - Occupational exposure in methyl bromide manufacturing workers: 17-year follow-up study of urinary bromide ion concentration for biological monitoring. *Ind Health.* 2011 ; 49 (1) : 133-38.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Bromures sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bromures sériques < 5,6 mg/L (95 ^{ème} percentile) (HSL 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BLW de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	après plusieurs postes
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 52.47 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Bromures urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	après plusieurs postes
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 52.47 €

Renseignements utiles pour le dosage de *S-Méthylcystéine urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 136 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 20.25 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2017 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

1,3-Butadiène

Famille	Hydrocarbures aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	241
Fiche(s) Metropol	177 ; 424
Numéro CAS principal	106-99-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Buta-1,3-diène ; Divinyle ; Vinyléthylène

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 2-hydroxy-3-butényl mercapturique (MHBMA) urinaire
- Acide 3,4-dihydroxybutyl mercapturique (DHBMA) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1]

Le 1,3-butadiène pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation de façon rapide (entre 40 et 60 %). L'absorption par voies cutanée et digestive reste très peu documentée.

Il n'existe pas de donnée concernant la distribution du 1,3-butadiène chez l'homme à ce jour. Chez les rongeurs, il se distribue largement dans les tissus dès le début de l'exposition, avec les concentrations les plus fortes retrouvées dans le tractus respiratoire, les intestins, le foie, les reins, la vessie et le pancréas.

Le 1,3-butadiène semble principalement oxydé en 1,2-époxy-3-butène (EB) sous l'action des cytochromes P450 ; l'EB est lui-même, soit oxydé en 1,2,3,4-diépoxybutane (DEB) via les cytochromes P450 (voie minoritaire), soit principalement hydrolysé en 1,2-dihydroxy-3-butène (3-butène-1,2-diol ou butènediol) via l'époxyde hydrolase (EH). L'hydrolyse du diépoxybutane par l'EH et l'oxydation du butènediol par le cytochrome P450 aboutissent à la formation de 1,2-dihydroxy-3,4-époxybutane (ou 3,4-époxy-1,2-butanediol ou EBdiol). Les différents époxydes (EB, DEB, butènediol, puis EBdiol) ainsi obtenus peuvent alors :

- soit être inactivés par hydrolyse ;
- soit former des acides mercapturiques par conjugaison avec le glutathion. L'époxybutène forme ainsi l'acide 2-hydroxy-3-buténylmercapturique (MHBMA), mélange des isomères N-acétyl-S-(1-hydroxyméthyl-2-propényl)-L-cystéine (1-MHBMA), N-acétyl-S-(2-hydroxyméthyl-3-propényl)-L-cystéine (2-MHBMA) et N-acétyl-S-(4-hydroxy-2-butén-1-yl)-L-cystéine (3-MHBMA), isomère majoritaire. Le butènediol peut également être conjugué pour former l'acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA ou N-acétyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cystéine), mais aussi l'acide 1,3,4-trihydroxybutylmercapturique (THBMA) ;
- soit former des liaisons covalentes (adduits) :
 - avec l'hémoglobine : N-(1- et N-(2-hydroxy-3-butényl)valine (MHBVal), N,N-(2,3-dihydroxy-1,4-butadiyl)valine (pyrVal), N-(2,3,4-trihydroxybutyl)valine (THBVal), produits de réaction respectivement de l'époxybutène, le diépoxybutane et l'époxybutanediol avec la valine N-terminale de l'hémoglobine. Le THBVal est majoritaire (> 99 % des adduits formés).
 - ou avec l'ADN : le N-1-(2,3,4-trihydroxybutyl)adénine (N1-THB-Ade), le N-7-(2,3,4-trihydroxybut-1yl)guanine (N7-THB-Gua), le N-7-(1-hydroxy-3-butén-2-yl)guanine (N7-HB-Gua).

Le 1,3-butadiène est éliminé essentiellement par l'air expiré, sous forme de CO₂, et dans les urines et fèces, sous forme de deux métabolites majoritaires (DHBMA et MHBMA). Des taux d'excrétion urinaire de plus de 97% pour le DHBMA et de moins de 3% pour le MHBMA ont été rapportés mais la fraction de la dose inhalée n'est pas connue. Leurs cinétiques d'élimination ne sont pas précisément connues mais des études de terrain indiquent une accumulation sur des jours d'exposition consécutifs.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les acides mercapturiques, **acide 3,4-dihydroxybutylmercapturique (DHBMA) et acide 2-hydroxy-3-buténylmercapturique (MHBMA) urinaires** en fin de poste et fin de semaine, sont proposés pour la surveillance biologique de l'exposition au 1,3-butadiène. Ces indicateurs sont bien corrélés avec l'exposition de la journée **2-4**.

L'Anses a considéré qu'aucune valeur limite biologique (VLB) ne pouvait être proposée pour ces indicateurs. En effet, les valeurs calculées à partir des corrélations avec les concentrations atmosphériques en 1,3-butadiène (0,08 mg/m³, 0,008 mg/m³, 0,0008 mg/m³)* associées aux trois niveaux de risque additionnel de décès par leucémie (10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶) seraient extrapolées pour des concentrations atmosphériques très basses par rapport à celles ayant permis d'établir ces corrélations. De plus, elles sont très proches voire inférieures aux valeurs retrouvées en population générale **1**.

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles ont été établies par d'autres organismes, sur la base de la relation avec l'exposition externe :

- des valeurs EKA ont été proposées par la Commission allemande DFG pour le DHBMA et le MHBMA urinaires en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours : 600-1000-1600 µg/g de créatinine pour le DHBMA et 10-20-40 µg/g de créatinine le MHBMA urinaires, correspondant à une exposition à des concentrations atmosphériques de 1,3-butadiène de 0,45-1,1-2,3 mg/m³ respectivement (valeurs EKA, DFG, 2012) **[5]**.

- la valeur BEI établie par l'ACGIH (2006) pour le DHBMA urinaire correspond à une exposition au 1,3-butadiène de 4,5 mg/m³ (valeur TLV-TWA). Elle est accompagnée des notations SQ "semi quantitative" puisque l'association avec l'exposition externe n'est pas toujours significative dans les études de terrain et B « bruit de fond » puisque le DHBMA est présent dans les urines de sujets non professionnellement exposés (voir "Questions-réponses" en page d'accueil). Le dosage du MHBMA n'a pas été retenu par l'ACGIH comme BEI, en partie en raison de son élimination urinaire très variable en fonction du phénotype de la glutathion-S-transférase **6**.

Le DHBMA et le MHBMA (notamment le 3-MHBMA, isomère quantitativement le plus important) sont présents dans les urines de sujets non professionnellement exposés. Des valeurs biologiques d'interprétation issues de la population générale sont proposées :

- des valeurs biologiques de référence (VBR) selon le statut tabagique sont recommandées par l'Anses pour le DHBMA et le 3-MHBMA, isomère majoritaire du MHBMA **1**, correspondant au 95^{ème} percentile arrondi des valeurs retrouvées en population générale adulte dans l'étude américaine NHANES 2013-2014 :

- DHBMA urinaire : 750 µg/L (550 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs et 1100 µg/L (750 µg/g de créatinine) chez les fumeurs ;
- 3-MHBMA urinaire : 20 µg/L (15 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs et 120 µg/L (110 µg/g de créatinine) chez les fumeurs.

- des valeurs BAR sont proposées par la Commission allemande Goën sur la base d'études d'imprégnation en population générale en Allemagne **7, 8** :

- DHBMA urinaire : 400 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs, correspondant au 95^{ème} percentiles des valeurs observées ;
- MHBMA urinaire : < 2 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs (95^{ème} percentile < 2 µg/L (LOQ) **[8]**).

Le dosage de l'acide mercapturique THBMA urinaire a également pu être proposé mais peu de données sont disponibles.

Les adduits à l'hémoglobine (N-(1- et N-(2-(hydro-3-butényl)valine ou MHBVal) et N-(2,3,4-trihydroxybutylvaline) (THBVal), indicateurs spécifiques, reflètent l'exposition des 4 mois précédents. Ils ont été corrélés avec l'exposition au 1,3-butadiène moyennée sur une période de 2-4 mois dans certaines études **2, 4, 9-10**

L'Anses a considéré qu'aucune VLB ne pouvait être proposée pour ces indicateurs, pour les mêmes raisons que celles évoquées pour le dosage des acides mercapturiques. Par ailleurs, les données disponibles sont insuffisantes pour proposer des VBR (absence de données en population générale, études de terrain rapportant des valeurs chez des sujets non-exposés de faible effectif).

L'ACGIH a établi un BEI pour le MHBVal à 2,5 pmol/g Hb après au moins 4 mois d'exposition, correspondant à une exposition atmosphérique à 2 ppm (4,4 mg/m³) de 1,3-butadiène (TLV-TWA du 1,3-butadiène) ; cette valeur est accompagnée d'une notation SQ "semi quantitative" puisqu'elle est basée sur la relation entre les concentrations des adduits et les mesures atmosphériques de 1,3-butadiène rapportée dans une seule étude **[2, 9]** (voir "Questions-réponses" en page d'accueil).

Le 1,3-butadiène mesuré dans l'air expiré, le sang et/ou les urines est spécifique de l'exposition, mais les corrélations avec les concentrations atmosphériques ne sont pas toujours bonnes.

* VLEP-8h en France : 1 ppm (2,2 mg/m³)

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte du tabagisme qui augmente les concentrations urinaires de DHBMA et, de manière plus importante, de MHBMA.

Pour le DHBMA, présent en quantité plus importante que le MHBMA dans les urines de sujets non professionnellement exposés, des sources endogènes possibles sont évoquées (catabolisme des glucides générant du 3-butène-1,2-diol, responsable de la formation de DHBMA) **11**.

L'exposition au chloroprène (dérivé chloré du butadiène) entraîne également la formation de MHBMA et de DHBMA **[12]**.

Dans une étude expérimentale chez l'animal, une inhibition compétitive du métabolisme du 1,3-butadiène par une exposition au styrène jusqu'à une dose de 90 ppm a été observée **[13]**.

La quantification du 3-MHBMA requiert une technique d'analyse spécifique. Pour les adduits à l'hémoglobine, la méthode de dosage est assez complexe et devra être suffisamment sensible.

Bibliographie spécifique

1. Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Le 1,3-butadiène. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2020 : 93 p (<https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-referance>).
2. van Sittert NJ, Megens HJ, Watson WP, Boogaard PJ. Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer risk assessment. *Toxicol Sci.* 2000 ; 56(1) : 189-202.
3. Kotapati S, Esades A, Matter B, Le C et al. High throughput HPLC-ESI(-)-MS/MS methodology for mercapturic acid metabolites of 1,3-butadiene: Biomarkers of exposure and bioactivation. *Chem Biol Interact.* 2015 ; 241 : 23-31.
4. Albertini RJ, Srám RJ, Vacek PM, Lynch et al. Biomarkers in Czech workers exposed to 1,3-butadiene: a transitional epidemiologic study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2003 ; (116) : 1-141 ; discussion 143-62.
5. Göen T. 1,3-butadiène. Addendum for re-evaluation of EKA and evaluation of BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2013. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 : Doc914 (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
6. 1,3-butadiene. Update 2006. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021 (<https://www.acgih.org/publications/acgih-signature-publications/>).
7. Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K et al. - Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health.* 2011 ; 214 (3) : 196-204.
8. Schettgen T, Musiol A, Alt A, E Ochsmann E et al. A method for the quantification of biomarkers of exposure to acrylonitrile and 1,3-butadiene in human urine by column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2009 ; 393(3) : 969-81.
9. Boogaard PJ. Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 ; 778(1-2) : 309-22.
10. Vacek PM, Albertini RJ, Sram RJ, Upton P et al. Hemoglobin adducts in 1,3-butadiene exposed Czech workers: female-male comparisons. *Chem Biol Interact.* 2010 ; 188(3) : 668-76.
11. Fustinoni S, Soleo L, Warholm M, Begemann P et al. Influence of metabolic genotypes on biomarkers of exposure to 1,3-butadiene in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 ; 11(10 Pt 1) : 1082-90.
12. Eckert E, Leng G, Gries W, Göen T. Excretion of mercapturic acids in human urine after occupational exposure to 2-chloroprene. *Arch Toxicol.* 2013 ; 87(6) : 1095-102.
13. Laib RJ, M Tucholski M, J G Filser JG, G A Csanády A. Pharmacokinetic interaction between 1,3-butadiene and styrene in Sprague-Dawley rats. *Arch Toxicol.* 1992 ; 66(5) : 310-4.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 2-hydroxy-3-butényl mercapturique (MHBMA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	MHBMA urinaire en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours < 2 µg/g de créatinine pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG 2012) [G1]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Voir "Indicateurs biologiques d'exposition" (valeurs EKA, DFG 2012) [G1]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 233 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 35.0 € à 59.5 €, prix moyen 47.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 3,4-dihydroxybutyl mercapturique (DHBMA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	DHBMA urinaire : 550 µg/g de créatinine (750 µg/L) chez les non-fumeurs et 750 µg/g de créatinine (1 100 µg/L) chez les fumeurs (VBR Anses, 2020) [1]
	DHBMA urinaire : 510 µg/g de créatinine (832 µg/L) chez les non-fumeurs et 721 µg/g de créatinine (1260 µg/L) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les adultes de plus de 18 ans), NHANES 2015-2016 [G2]
	DHBMA urinaire : 400 µg/g de créatinine pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2012) [G1]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	DHBMA urinaire : 2,5 mg/L en fin de poste (ACGIH, 2006) [G3]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	DHBMA urinaire : voir "Indicateurs biologiques d'exposition" (valeurs EKA, DFG, 2012) [G1]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 251 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 35.0 € à 59.5 €, prix moyen 47.25 €

Historique

Création de la fiche	2013
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)▪ Bibliographie	

n-Butanol

Famille	Alcools aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	80
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	71-36-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Alcool butylique ; 1-Butanol

Dosages disponibles pour cette substance

- n- Butanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le 1-butanol est facilement absorbé par voies respiratoire, percutanée voire digestive. La rétention pulmonaire est de l'ordre de 40 à 50 %. Pour une même durée d'exposition, l'absorption percutanée, en cas de contact direct avec le produit, a été estimée à 4 fois l'absorption respiratoire lors d'une exposition à 50 ppm (TLV-TWA de l'ACGIH sur 8h/jour et 40 heures/semaine à 20 ppm, pas de VME).

Le 1-butanol est oxydé au niveau hépatique en aldéhyde butyrique puis éliminé presque exclusivement sous forme de dioxyde de carbone. Une faible partie seulement du produit est excrétée dans les urines sous forme glucurono ou sulfo-conjuguée, voire sous forme libre lors de fortes expositions.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du n-butanol sanguin en fin de poste a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés au n-butanol. Ce dosage n'a toutefois que peu d'intérêt puisque pour des expositions inférieures à 50 ppm, le n-butanol est indétectable (limite de détection de l'ordre de 0,1 mg/L). Ce dosage n'est par ailleurs pas de pratique courante. Il n'existe pas de VME mais une VLCT-15 min à 50 ppm.

Le dosage du n-butanol urinaire après hydrolyse acide, prélèvement réalisé en fin de poste, a également été proposé. Les seules données publiées à ce jour concernent les très faibles expositions et ne permettent pas d'établir d'extrapolation pour des expositions supérieures à 3 ppm. Les valeurs biologiques allemandes ont été établies à partir de données non encore publiées portant sur 281 travailleurs dont la gamme d'exposition était comprise entre 6 et 78 ppm.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats il faudra tenir compte de l'absorption percutanée ainsi que d'éventuels apports d'origine alimentaire.

Bibliographie spécifique

- Astrand I, Ovrum P, Lindqvist T, Hultengren M - Exposure to butyl alcohol: uptake and distribution in man. *Scand J Work Environ Health*. 1976 ; 2 (3) : 165-75.
- Kawai T, Okada Y, Odachi T, Horiguchi SI et al. - Monitoring of occupational exposure to 1-butanol by diffusive sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997 ; 69 (4) : 266-72.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *n*-Butanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	n-Butanol urinaire = 10 mg/g. de créatinine en fin de poste de travail (2 mg/g. de créatinine en début du poste suivant) (dernière modification 2015).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 74 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 15.0 €

Historique

Fiche créée en 2006 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" en 2014 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016

2-Butanone

Famille	Cétones aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	14
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	78-93-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Méthyléthylcétone ; Butanone ; MEK ; MEC

Dosages disponibles pour cette substance

- 2- Butanone urinaire
- 2- Butanone sanguine

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

La 2-butanone (ou méthyléthylcétone) pénètre rapidement dans l'organisme surtout par voie pulmonaire (environ 53 % du produit inhalé sont absorbés) mais aussi par voie cutanée de façon non négligeable (environ 3 %).

La 2-butanone est métabolisée principalement par oxydation pour donner de la 3-hydroxy-2-butanone (qui formera du 2,3-butanediol), mais aussi par réduction du 2-butanol. La demi-vie d'élimination de la 2-butanone sanguine est de 0,5 à 1,4 heure.

Une faible partie est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré (3 %) avec des demi-vies de 30 et 81 minutes et dans les urines (moins de 1 %).

Le métabolisme de la 2-butanone est saturable à partir de 200 ppm.

Les métabolites sont rapidement éliminés dans les urines par diffusion simple (environ 2 % sous forme de 2,3-butanediol) avec une demi-vie d'élimination d'environ 3-4 heures. L'excrétion urinaire atteint un plateau en fin de poste.

La demi-vie d'élimination de la 2-butanone urinaire est de l'ordre de 4 heures. Elle ne s'accumule pas dans l'organisme.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage sanguin de la 2-butanone (sur sang total ou plasma) immédiatement en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance des salariés ; il serait bien corrélé à l'intensité de l'exposition et aux concentrations de 2-butanone urinaire et plutôt à utiliser lors de fortes expositions (situations accidentelles).

Pour une exposition à 200 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante) de 2-butanone, la 2-butanone sanguine ne devrait pas dépasser 4 mg/L en fin de poste.

Le dosage de la 2-butanone urinaire en fin de poste de travail (si exposition constante au cours du poste) est le témoin de l'exposition du jour même. En cas d'exposition fluctuante sur la durée du poste, un prélèvement en fin d'exposition est préconisé. Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques et urinaires (prélèvement effectué après 4 heures d'exposition). Cet indicateur n'est pas spécifique. Le BEI de l'ACGIH est basé sur une relation avec l'exposition à la TLV-TWA de 200 ppm.

Le HSE a établi une Biological monitoring guidance value (BMGV) à 70 µmol/L (5 mg/L) pour la 2-butanone urinaire en fin de poste.

Le HSL mentionne que 90 % des taux de 2-butanone urinaire en fin de poste chez des travailleurs exposés sont inférieurs à 7 µmol/L (soit 0,5 mg/L).

Le dosage des métabolites urinaires est peu utilisé en raison de la variabilité interindividuelle importante de leur excrétion ; la corrélation entre le dosage du 3-hydroxy-2-butanone dans les urines et l'exposition serait bonne.

Interférences - Interprétation

L'exposition concomitante au 2-butanol, métabolisé en 2-butanone, est susceptible d'interférer avec le dosage de la 2-butanone. Dans l'interprétation

des résultats, on tiendra systématiquement compte de la charge physique de travail, de la pénétration cutanée, de la contamination éventuelle de l'échantillon et de la consommation d'alcool qui ralentit le métabolisme de la 2-butanone (avec augmentation des concentrations sanguine et urinaire de 2-butanone).

Les prélèvements urinaires se feront en remplissant totalement le flacon afin de minimiser les pertes de 2-butanone. La correction par la créatinine est inutile.

Bibliographie spécifique

- Brooke I, Cocker J, Delic JI, Payne M et al. - Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg.* 1998 ; 42 (8) : 531-40.
- Chou JS, Shih TS, Chen CM - Detection of methyl ethyl ketone in urine using headspace solid phase microextraction and gas chromatography. *J Occup Environ Med.* 1999 ; 41 (12) : 1042-47.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Kawai T, Zhang ZW, Takeuchi A, Miyama Y et al. - Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (1) : 17-23.
- Methyl Ethyl Ketone. Update : 2013. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Methyl Ethyl Ketone (2-Butanone). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 442-56, 638 p.
- Ong CN, Sia GL, Ong HY, Phoon WH et al. - Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone. *Int Arch Occup Environ Health.* 1991 ; 63 (5) : 319-24.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Butanone. SCOEL/SUM/5. European Commission, 1999 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3810&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Butanone urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	2-Butanone urinaire < 0,1 mg/L (95 ^{ème} percentile) (FIOH 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Méthyléthylcétone urinaire = 2 mg/L en fin de poste (dernière modification 2013).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	2-Butanone urinaire = 2 mg/L en fin de poste (dernière modification 2013).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Méthyléthylcétone urinaire = 20 µmol/L (soit 1,44 mg/L) en fin de poste, fin de semaine (dernière modification < 2007).
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 72 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 15.0 € à 38.9 €, prix moyen 26.95 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Butanone sanguine

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 72 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

2-Butoxyéthanol et son acétate

Famille	Glycols et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	76 ; 126
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	111-76-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : 2-Butoxyéthanol (111-76-2) ; Acétate de butylglycol (112-07-2)■ Synonymes : Butylglycol, Ether monobutylque de l'éthylène glycol, EGBE ; Acétate d'éther monobutylque de l'éthylène glycol, EGBEA

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 2-butoxyacétique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1]

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané, ainsi qu'une mention peau proposée par l'Anses pour le 2-butoxyéthanol et son acétate [1-2, G1].

Le 2-butoxyéthanol pénètre dans l'organisme principalement par voie cutanée (11% de la dose totale absorbée dans des conditions de température de 25°C et d'humidité de 40% et jusqu'à 40% quand la température ou l'hygrométrie s'élève) [3] et respiratoire (50-60% de la quantité inhalée sont absorbés) [4]. L'absorption cutanée est plus importante lorsque le 2-butoxyéthanol est en solution aqueuse [5]. L'absorption digestive n'est pas quantifiée.

Le 2-butoxyéthanol est détectable dans le sang dès la 15^{ème} minute et la concentration sanguine augmente rapidement après exposition par inhalation [6]. Il est détectable dans le sang 30 minutes à 1 heure après le début d'une exposition par voie cutanée. Sa concentration maximale est atteinte 2 à 4 heures après le début de l'exposition et la demi-vie d'élimination est de 3-4 heures, quelle que soit la voie d'exposition [4,7].

La majeure partie du 2-butoxyéthanol est métabolisée rapidement au niveau du foie, par des alcools déshydrogénases et des aldéhydes déshydrogénases, en acide 2-butoxyacétique. D'autres voies métaboliques mineures sont identifiées comme celle catalysée par des monooxygénases à cytochrome P450 qui libère de l'éthylène glycol éliminé par voie urinaire sous forme inchangée et après métabolisation sous forme de divers métabolites urinaires, ainsi que du dioxyde de carbone, excrété dans l'air expiré.

L'acide butoxyacétique est éliminé rapidement dans les urines sous forme libre ou conjuguée (50 à 70 % sous forme conjuguée). La concentration maximale d'acide 2-butoxyacétique dans les urines est atteinte en moyenne dans les 4 heures après le début de l'exposition. La demi-vie d'élimination est de 4 à 6 heures, quelle que soit la voie d'exposition, d'où une accumulation possible mais faible au cours de la semaine [6-8].

Une faible fraction est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré (non quantifiée) et dans les urines (< 0,1% de la dose absorbée).

Indicateurs biologiques d'exposition

La surveillance biologique de l'exposition au 2-butoxyéthanol est d'autant plus intéressante que le composé est peu volatil et que l'exposition par voie cutanée peut être prépondérante.

Le dosage de l'acide 2-butoxyacétique total urinaire (après hydrolyse) en fin de poste de travail est l'indicateur à privilégier pour la surveillance biologique des expositions professionnelles. Cet indicateur est spécifique. Il s'agit du métabolite responsable d'effets hémolytiques observés chez l'animal ou *in vitro*. La variabilité interindividuelle est moins importante et la corrélation avec l'exposition meilleure que pour les concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique libre. Des méthodes analytiques sensibles sont disponibles.

La valeur limite biologique (VLB) de l'Anses est établie sur la base d'une exposition à la VLEP-8 heures de 10 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante), à partir d'un modèle pharmacocinétique [9,10] adapté pour une exposition corps entier, par voies respiratoire et cutanée, au repos. La concentration urinaire maximale d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse de 100 mg/g de créatinine est retenue [1]. Cette concentration est cohérente avec les données obtenues chez des volontaires [8].

La valeur biologique de référence (VBR) proposée par l'Anses de 0,05 mg/g de créatinine [1] correspond à la concentration médiane d'acide 2-

butoxyacétique urinaire observée chez des témoins non professionnellement exposés dans une étude française [11].

La valeur BEI de l'ACGIH, correspondant à une exposition à la TLV-TWA de 20 ppm, est également basée sur un modèle PBPK [12].

Dans une étude de terrain réalisée chez 127 travailleurs, dans 7 secteurs d'activité différents, exposés au 2-butoxyéthanol et son acétate (concentration atmosphérique médiane de 2-butoxyéthanol de 0,24 mg/m³), la médiane des concentrations urinaires d'acide 2-butoxyacétique après hydrolyse est de 0,47 mg/g de créatinine en fin de poste (maximale de 13 mg/g de créatinine) [11].

Chez des pompiers exposés aux mousses extinctrices contenant du 2-butoxyéthanol lors d'exercices de simulation, la concentration moyenne d'acide 2-butoxyacétique urinaire après exercice est de 1,6 mg/g de créatinine (maximale de 3 mg/g de créatinine), indiquant une possible exposition par voie cutanée ou un transfert mains-bouche (protection respiratoire importante) [13].

Le dosage sanguin du 2-butoxyéthanol en fin de poste de travail a été proposé mais peu de données sont disponibles sur ce sujet. Les taux diminuent rapidement à l'arrêt de l'exposition. Il s'agit d'un prélèvement invasif et il existe un risque de contamination cutanée.

Le dosage de l'acide 2-butoxyacétique sanguin apparaît bien corrélé à l'exposition du jour mais les données sont insuffisantes.

Le dosage du 2-butoxyéthanol dans l'air expiré est peu documenté.

Interférences - Interprétation

L'absorption cutanée est d'autant plus importante que le produit est dilué.

Par compétition au niveau de la voie métabolique majoritaire, la consommation d'alcool pendant l'exposition ou immédiatement après, inhibe le métabolisme du 2-butoxyéthanol) et retarde l'excrétion d'acide butoxyacétique urinaire. En cas d'effort physique (50 watts), les concentrations d'acide butoxyacétique urinaire peuvent doubler pour une même durée et une même intensité d'exposition. C'est également un métabolite mineur d'autres éthers de glycol (DEGBE et TEGBE).

Lors d'expositions à des mélanges d'éthers de glycol (éthyl, butyl, méthyl) le dosage des métabolites urinaires devra être effectué en fin de poste et fin de semaine de travail.

Bibliographie spécifique

1. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation du suivi d'indicateurs biologiques d'exposition et de la construction de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le 2-butoxyéthanol et son acétate. Maisons-Alfort : ANSES ; 2010 : 46 p.
2. Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for 2-Butoxyethanol. SCOEL/SUM/70. European Commission, 1996.
3. Jones K, Cocker J, Dodd LJ, Fraser I. Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. *Ann Occup Hyg.* 2003 ; 47(2) : 145-50.
4. Johanson G, Kronborg H, Näslund PH, Byfält Nordqvist M. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scand J Work Environ Health.* 1986 ; 12(6) : 594-602.
5. Jakasa I, Mohammadi N, Kruse J, Kezic S. Percutaneous absorption of neat and aqueous solutions of 2-butoxyethanol in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (2) : 79-84.
6. Kezic S, Meuling WJ, Jakasa I. Free and total urinary 2-butoxyacetic acid following dermal and inhalation exposure to 2-butoxyethanol in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (8) : 580-86.
7. Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P et al. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundam Appl Toxicol.* 1997 ; 39(2) : 120-30.
8. Jones K, Cocker J. A human exposure study to investigate biological monitoring methods for 2-butoxyethanol. *Biomarkers.* 2003 ; 8 (5) : 360-70.
9. Corley RA, Bormett GA, Ghanayem BI. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. 1994 ; 129(1) : 61-79.
10. Franks SJ, Spendiff MK, Cocker J, Loizou GD. Physiologically based pharmacokinetic modelling of human exposure to 2-butoxyethanol. *Toxicol Lett.* 2006 ; 62(2-3) : 164-73.
11. Reiso-Maumet S. Evaluation de l'exposition professionnelle à l'éthylène glycol n-butyl éther et son acétae. Thèse d'exercice de Médecine. Université Joseph Fourier Grenoble 1. 156 p.
12. 2-Butoxyethanol. 2007. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021.
13. Laitinen JA, Koponen J, Koikkalainen J, Kiviranta H. Firefighters' exposure to perfluoroalkyl acids and 2-butoxyethanol present in firefighting foams. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 227-32.
14. Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique

France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr> ⁶).

⁶ <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-ethers-de-glycol-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>

15. Nisse C, Labat L, Thomas J, Leroyer A . Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol d'un échantillon de population générale du Nord - Pas-de-Calais par biométrieologie urinaire. Toxicol Anal Clin. 2017 ; 29 (4) : 418-40.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 2-butoxyacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Acide 2-butoxyacétique total urinaire (après hydrolyse) : 0,05 mg/g de créatinine (VBR Anses, 2010) [1]

Acide butoxyacétique urinaire : 78 µg/g de créatinine (46 µg/L) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans), étude Esteban 2014-2016 [14]

Acide 2-butoxyacétique urinaire : 0,09 mg/g de créatinine (0,10 mg/L) (95^{ème} percentile) [15]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Acide 2-butoxyacétique total urinaire (après hydrolyse) : 100 mg/g de créatinine en fin de poste de travail (quelque soit le jour de la semaine) (VLB Anses, 2010) [1]

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Lors d'une exposition au 2-butoxyéthanol : Acide butoxyacétique total urinaire (avec hydrolyse) : 200 mg/g de créatinine en fin de poste (ACGIH, 2007) [G1]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Lors d'une exposition au 2-butoxyéthanol et/ou à son acétate : Acide butoxyacétique total urinaire (après hydrolyse) : 150 mg/g de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (Valeur BAT, DFG, 2015) [G2]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Acide butoxyacétique urinaire (sans précision) : 60 mmol/mol de créatinine en fin de poste, fin de semaine (70 mg/g. de créatinine) (FIOH, 2008)

Moment dans la semaine

fin de semaine ou indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 mmol/L = 132 mg/L

Intervalle de coût

coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019

Cadmium et composés minéraux

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 60

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-43-9

Substances concernées _____

- **Composés :**
 - Chlorure de cadmium (10108-64-2) ; Dinitrate de cadmium (10325-94-7) ;
 - Oxyde de cadmium (1306-19-0) ; Sulfate de cadmium (10124-36-4) ;
 - Sulfure de cadmium (1306-23-6)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Cadmium urinaire
- Cadmium sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

L'absorption de cadmium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. Pour l'oxyde de cadmium, l'absorption respiratoire varie de 40 à 60 %. L'absorption digestive des composés du cadmium est faible, de l'ordre de 5 %. L'absorption percutanée est négligeable (0,5 % environ).

Dans le sang, le cadmium est principalement érythrocytaire ; dans le plasma, il est en grande partie lié aux protéines (albumine, métallothionéines).

Dans les tissus, le cadmium se lie à l'albumine, aux érythrocytes ou aux métallothionéines (MT) (protéines de faible poids moléculaire) dont la synthèse est stimulée par le cadmium lui-même mais aussi le zinc, le cuivre, le mercure. La demi-vie sanguine du cadmium est de 80 à 100 jours environ. Le cadmium s'accumule principalement dans les reins (30 % de la charge corporelle de cadmium) et le foie, et pour une moindre part dans les os, les muscles et la peau ; du fait de ses longues demi-vies (4 à 19 ans dans le foie et 10 à 20 ans dans le rein), la charge corporelle de cadmium augmente graduellement avec l'âge. De plus, le cadmium serait relargué très lentement, entraînant des concentrations sanguines non négligeables longtemps après l'arrêt de l'exposition.

L'excrétion, faible et très lente, s'effectue essentiellement par voie urinaire et très faiblement par voie fécale (< 1 %) et par la sueur et la salive. Lorsque la fonction rénale est normale, le cadmium qui est filtré au niveau du glomérule est presque entièrement réabsorbé par les cellules épithéliales du tubule proximal ; peu ou pas de cadmium est alors excrété dans l'urine. Le cadmium est un toxique cumulatif ; son élimination est biphasique avec une 1^{ère} demi-vie de 100 jours et une 2^{ème} de 10 à 40 ans. En absence de dommages rénaux, le cadmium excrété par les reins ne représente qu'une petite portion de la quantité totale de cadmium accumulée dans l'organisme.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le cadmium urinaire, quelque soit le moment du prélèvement, est le premier indicateur à utiliser dans la gestion du risque à long terme car il reflète surtout l'exposition chronique et la charge corporelle, tant que la fonction rénale est normale et le site de stockage non saturé. Lorsque la charge corporelle en cadmium est suffisamment importante et/ou l'atteinte rénale commence à s'exprimer, l'excrétion urinaire du cadmium augmente significativement. A des niveaux d'exposition très élevés, la concentration urinaire reflète davantage l'exposition récente que la charge corporelle (effet de saturation). Une corrélation existe entre les taux de cadmium urinaire, l'intensité de l'exposition et le risque d'atteinte rénale, appréciée sur l'élévation des marqueurs d'atteinte tubulaire.

Le dosage isolé du cadmium urinaire ne permet pas d'assurer une prévention efficace ; il doit être associé au dosage du cadmium sanguin, marqueur d'exposition récente, et dès que le cadmium urinaire est supérieur à 2 µg/g. de créatinine, à des marqueurs d'atteinte tubulaire (indicateurs biologiques d'effet précoce).

Une valeur limite biologique (VLB) pragmatique (toxicité tubulaire) de 5 µg/g de créatinine est proposée par l'Anses pour le cadmium urinaire ainsi qu'une valeur seuil de 2 µg/g de créatinine pour la mise en place d'un suivi périodique des marqueurs urinaires précoces de tubulopathie (RBP et β2M) en comparant les résultats obtenus aux valeurs biologiques de référence (VBR) proposées pour ces deux marqueurs (250 µg/g. de créatinine pour chacun des deux indicateurs correspondant au 95^{ème} percentile dans une population de témoins non professionnellement exposés. Les dosages

urinaires de RBP et β 2M peuvent se faire à n'importe quel moment de la journée.

Une VBR est également recommandée par l'Anses correspondant au 95^{ème} percentile des concentrations de cadmium urinaire observées dans la population générale adulte dans l'étude française ENNS 2006-2007 [Fréry et al., 2011]. Les données de l'étude française Esteban 2014-2016, publiées en 2021, permettent également d'estimer le 95^{ème} percentile des concentrations de cadmium urinaire dans la population générale adulte [Oleko et al., 2021] (Voir Renseignements utiles pour le dosage).

Une VLEP-8h indicative est fixée pour la fraction inhalable du cadmium et ses composés inorganiques ainsi qu'une option alternative avec une VLEP-8h pour sa fraction alvéolaire assortie d'une surveillance biologique : 0,004 mg/m³ pour la fraction inhalable (0,004 mg/m³ pour la fraction alvéolaire si une surveillance biologique organisée par le médecin du travail permet de s'assurer du respect d'une valeur biologique maximale de 2 µg de cadmium/g de créatinine dans les urines).

Le SCOEL propose une valeur limite biologique (BLV) à 2 µg/g. de créatinine pour le cadmium urinaire en raison des effets rénaux susceptibles d'apparaître dans la population générale dès 2 µg/g. de créatinine et de la longue demi-vie du cadmium.

Le BEI de l'ACGIH ainsi que le BAL du FIOH (Finlande) pour le cadmium urinaire sont basés sur la relation avec les effets rénaux (effets tubulaires rénaux chez les professionnels exposés).

La Commission allemande recommande, lors d'une exposition au cadmium, le dosage du cadmium urinaire, mais il n'existe pas assez de données pour fixer une valeur BLW (BLW : valeur de référence biologique : valeur fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles une valeur BAT ne peut être établie ; cette valeur est basée sur des informations fournies par le médecin du travail ainsi que sur des données biologiques. L'observance de cette valeur n'exclut pas un risque d'effets sur la santé).

D'après les données biométriologiques du HSL (926 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de cadmium urinaire est de 0,8 µmol/mol de créatinine (soit 0,8 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés.

Le dosage du cadmium sanguin (sur sang total) est un indicateur de l'exposition récente au cadmium (des 3 à 6 mois précédents), de l'exposition par ingestion souvent non négligeable dans le cas des expositions professionnelles aux métaux et un indicateur de la vitesse d'augmentation de la charge corporelle en cadmium (ou de la mesure de l'évolution des concentrations dans le temps) ; il peut être utilisé comme signal d'alerte précoce dans le cadre du suivi médical des travailleurs et servir pour apprécier l'efficacité de la mise en place de mesures de prévention. Lors de la première année d'exposition ou quand l'exposition est fluctuante, le dosage sanguin est à privilégier ; il augmente pendant 4 mois puis se stabilise en plateau. Le tabagisme surtout et l'alimentation peuvent gêner l'interprétation des résultats (augmentation du cadmium sanguin proportionnelle à la quantité de tabac fumé). Les concentrations augmentent avec l'âge. Les taux de cadmium sanguin peuvent rester élevés même après plusieurs années après arrêt de l'exposition chez des sujets ayant été exposés longtemps à de forts niveaux d'exposition.

Un taux de cadmium sanguin de 4 µg/L correspond à 5 µg/g de créatinine de cadmium urinaire.

La valeur limite biologique (VLB) proposée par l'Anses pour le cadmium sanguin de 4 µg/L est une VLB pragmatique (toxicité tubulaire).

Le BEI de l'ACGIH pour le cadmium sanguin est basé sur la relation avec les effets rénaux.

Le dosage des métallothionéines dans les urines pourrait être utile pour la surveillance biologique : cette protéine reflète la charge corporelle en cadmium et est bien corrélée aux concentrations de cadmium sanguin. Ce dosage est sensible, spécifique, non influencé par une contamination externe et indépendant de la fonction rénale, mais encore du domaine de la recherche.

Au total, pour la surveillance biologique des salariés exposés au cadmium, avant la prise de poste, le dosage combiné du cadmium sanguin et urinaire, de la RBP et de la β 2M urinaires semble pertinent.

Lors des examens périodiques, le dosage du cadmium sanguin et celui du cadmium urinaire seront préconisés ; si le cadmium urinaire est supérieur à 2 µg/g. de créatinine, le dosage des β 2M et RBP urinaires devrait compléter le bilan, en comparant les résultats obtenus aux valeurs biologiques de référence proposées pour ces deux marqueurs.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, réactifs, antiseptiques exempts de cadmium...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche ou le matin avant l'arrivée au travail et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace (risque d'erreur analytique non négligeable). Il est recommandé de réaliser les prélèvements urinaires et sanguins de cadmium, le matin, avant la prise de poste, quelque soit le jour de la semaine de travail.

Le tabac, l'alimentation (céréales, pommes de terre) et l'âge augmentent faiblement l'excrétion de cadmium urinaire ; on évitera de consommer abats et coquillages 3 jours avant le prélèvement (des taux jusqu'à 4,5 µg/g. de créatinine de cadmium urinaire peuvent être retrouvés). L'excrétion urinaire de cadmium est maximale le matin. Le tabac augmente les taux de cadmium sanguin.

Pour le dosage de la RBP urinaire (la RBP étant plus stable que la β 2M), il est nécessaire de faire appel à un laboratoire dont la méthode d'analyse est

suffisamment sensible (limite de quantification < 50 µg/L). Les échantillons sont récoltés, à n'importe quel moment de la journée ou de la semaine, conservés au frigo à 4°C pendant 3 jours maximum avant envoi au laboratoire.

Pour le dosage de la β 2M, il est important de noter que les prélèvements urinaires doivent être effectués sur la deuxième miction du matin à n'importe quel jour de la semaine ; de plus, la β 2M se conservant mal lorsque le pH urinaire est acide, les échantillons doivent être tamponnés à pH 7 juste après le prélèvement.

L'excrétion de la RBP et de la β 2M est influencée par l'âge et par certaines pathologies rénales et par l'exposition à d'autres substances néphrotoxiques.

Bibliographie spécifique

- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P et al. - German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health*. 2002 ; 205 (4) : 297-308.
- Bernard A - Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals*. 2004 ; 17 (5) : 519-23.
- Cadmium and inorganic compounds. Update 2019. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Cadmium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 54-69, 638 p.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Jarup L, Persson B, Elinder CG - Blood cadmium as an indicator of dose in a long-term follow-up of workers previously exposed to cadmium. *Scand J Work Environ Health*. 1997 ; 23 (1) : 31-36.
- Kawasaki T, Kono K, Dote T, Usuda K et al. - Markers of cadmium exposure in workers in a cadmium pigment factory after changes in the exposure conditions. *Toxicol Ind Health*. 2004 ; 20 (1-5) : 51-56.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Oleko A, Fillol C, Saoudi A, Zeghnoun A et al. Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 43 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- Perret D, Bilat D, Schenk O, Maillard JM - Circadian rhythms in the urinary excretion of cadmium: consequences for biological monitoring. *Appl Occup Environ Hyg*. 1994 ; 9 : 36-39.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cadmium and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/136. European Commission, 2010.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M et al. - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 215 (1) : 26-35.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2018 : 90 p.
- Verougstraete V, Bernard A - Cadmium. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle 16-002-B-30. Paris : Elsevier ; 2001 : 5 p.
- Zhang G, Lindars E, Chao Z, Bai Y et al. - Biological monitoring of cadmium exposed workers in a nickel-cadmium battery factory in China. *J Occup Health*. 2002 ; 44 : 15-21.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

-
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Cadmium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Cadmium urinaire : 0,8 µg/g de créatinine pour les non-fumeurs (1 µg/g de créatinine pour les fumeurs) (VBR Anses, 2018) [Anses 2018]

Cadmium urinaire : 0,8 µg/L pour les non-fumeurs : valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, DFG, 2010) [G1]

Cadmium urinaire : 1,9 µg/g de créatinine (1,2 µg/L) pour les non-fumeurs et 3 µg/g de créatinine (1,7 µg/L) pour les fumeurs (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [Oleko et al., 2021]

Cadmium urinaire : 0,8 µg/g de créatinine (0,83 µg/L) pour les non-fumeurs et 1 µg/g de créatinine (1 µg/L) pour les fumeurs (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale 18-74 ans), étude ENNS 2006-2007 [Fréry N et al., 2011]

Cadmium urinaire : 0,8 µg/g de créatinine (0,9 µg/L) pour les non-fumeurs et 1,3 µg/g de créatinine (1,5 µg/L) pour les fumeurs (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2015-2016) [G3]

Cadmium urinaire : 1 µg/L (HBM-I allemande) [Schulz et al., 2011]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Cadmium urinaire : 5 µg/g de créatinine (VLB Anses, 2018) [Anses, 2018]

Cadmium urinaire : 2 µg/g de créatinine (Valeur biologique maximale dans le cadre d'une surveillance biologique associée à la VLEP-8h de 0,004 mg/m³ pour la fraction alvéolaire du cadmium et ses composés inorganiques) : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (2019)

VBI européennes (BLV)

Cadmium urinaire : 2 µg/g. de créatinine (SCOEL, 2010) [SCOEL, 2010]

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Cadmium et composés inorganiques : Cadmium urinaire : 5 µg/g de créatinine (ACGIH, 2001) [G2]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur BLW de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" (DFG, 2010) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Cadmium et composés inorganiques : Cadmium urinaire : 20 nmol/L (2,2 µg/L) (FIOH, 2014)

Moment dans la semaine

indifférent (ou lundi matin)

Moment dans la journée

indifférent

Facteur de conversion

1 µmol/L = 112 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 32.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 32.19 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Cadmium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Cadmium sanguin : 0,7 µg/L pour les non-fumeurs (3 µg/L pour les fumeurs) (VBR Anses, 2018) [Anses, 2018]

Cadmium sanguin : 1 µg/L pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG, 2010) [G1]

Cadmium sanguin total : 1,3 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G3]

Cadmium sanguin : 0,7 µg/L chez les non-fumeurs (2,37 µg/L chez les fumeurs) (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

Cadmium sanguin total : 0,7 µg/L pour les non-fumeurs (3 µg/L pour les fumeurs) (GerES III) [Becker et al., 2002]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Cadmium sanguin = 4 µg/L (VLB ANSES, 2018).

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Cadmium et composés inorganiques : Cadmium sanguin : 5 µg/L (ACGIH, 2001) [G2]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Cadmium sanguin : 50 nmol/L (5,6 µg/L) (dernière modification < 2007)

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

indifférent

Facteur de conversion

1 µmol/L = 112 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : de 17.0 € à 32.4 €, prix moyen 24.7 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.5 € à 81.0 €, prix moyen 35.68 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Chlorobenzène

Famille	Hydrocarbures aromatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	23
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	108-90-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Monochlorobenzène

Dosages disponibles pour cette substance

- 4- Chlorophénol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Rapidement absorbé principalement par voie pulmonaire (environ 60 % de la quantité inhalée), pour une moindre part par voies digestive et cutanée (le HSE a mis une mention peau pour cette substance), le monochlorobenzène se distribue dans tout l'organisme, principalement dans le tissu adipeux, le foie, les reins et les poumons.

L'élimination sanguine est biphasique (demi-vies de 1 heure et 2,5 heures). Il est rapidement métabolisé par différentes voies qui passent toutes par la formation d'un époxyde intermédiaire réactif. Cet époxyde aboutira par conjugaison au glutathion (voie mineure) à la formation de l'acide 4-chlorophénylmercapturique et par oxydation (voie prédominante) au 4-chlorocatéchol, aux chlorophénols et à leurs dérivés sulfo- et glucuroconjugués.

Tous les métabolites sont éliminés par voie urinaire. Les principaux métabolites sont le 4-chlorocatéchol et le 4-chlorophénol, libres et conjugués qui représentent 75 % des produits excrétés dans les urines : soit 62 % en fin d'exposition pour le 4-chlorocatéchol, 13 % pour le 4-chlorophénol et 24 % pour les chlorophénols. L'excrétion des métabolites est rapide avec un pic d'élimination vers la 8^{ème} heure (après le début de l'exposition). L'élimination est biphasique : les demi-vies du 4-chlorocatéchol sont de 2,2 heures et 17 heures, celles du 4-chlorophénol sont de 3 heures et 12 à 16 heures. Une accumulation au cours de la semaine est notée.

Une faible partie est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré, les urines et les fèces.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages du 4-chlorocatéchol total et du 4-chlorophénol total dans les urines (avec hydrolyse) en fin de poste de travail (ou pendant les 4 dernières heures du poste) sont le reflet de l'exposition récente au monochlorobenzène, utiles pour la biométrie. Le dosage en fin de poste et fin de semaine est préconisé en cas d'exposition répétée. Une bonne corrélation existe avec l'intensité de l'exposition du jour même. Le 4-chlorocatéchol a l'avantage d'être présent dans les urines à des concentrations 5 fois supérieures à celles du 4-chlorophénol.

Pour une exposition à 10 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante à 5 ppm), l'élimination urinaire moyenne en fin de poste de travail est de 14 mg/g. de créatinine pour le 4-chlorophénol (avec 95 % des sujets < 30 mg/g. de créatinine) et de 81 mg/g. de créatinine pour le 4-chlorocatéchol (avec 95 % des sujets < 175 mg/g. de créatinine).

L'ACGIH a établi un BEI à 100 mg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine pour le 4-chlorocatéchol total urinaire (avec hydrolyse) et la Commission allemande un BAT à 80 mg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste pour le 4-chlorocatéchol urinaire après hydrolyse.

Le HSE a établi une Biological monitoring guidance value (BMGV) à 10 mmol/mol de créatinine (soit 12 mg/g. de créatinine) pour le 4-chlorocatéchol en fin de poste, basée sur une exposition à 1 ppm de chlorobenzène pendant 8 heures.

Les dosages du monochlorobenzène dans le sang et l'air expiré en fin de poste de travail apparaissent bien corrélés à l'intensité de l'exposition mais, de réalisation pratique malaisée et du fait de la courte demi-vie, ils sont rarement utilisés.

Pour une exposition à 1 ppm, les concentrations sanguines de monochlorobenzène sont d'environ 4 à 6 µg/L. Pour une exposition à 10 ppm (8 heures/jour), les concentrations sanguines de monochlorobenzène sont d'environ 210 µg/L (prélèvement fait dans l'heure suivant l'exposition).

Interférences - Interprétation

Le 4-chlorocatéchol et le 4-chlorophénol ne sont pas spécifiques, ils peuvent être retrouvés chez les sujets exposés au dichlorobenzène, au 4-

chlorophénoles, aux crésols ou à certains antiseptiques (contenant du p-chlorophénoles ou du p-chlorophénoles anisole). De plus, il existe de grandes variations métaboliques individuelles. Le résultat sera exprimé en mg/g de créatinine (les concentrations étant dépendantes de la diurèse).

La charge de travail augmente les concentrations sanguines de monochlorobenzène et urinaires des métabolites.

Bibliographie spécifique

- Chlorobenzene. Update 2007. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Knecht U, Woitowitz HJ - Human toxicokinetics of inhaled monochlorobenzene: latest experimental findings regarding re-evaluation of the biological tolerance value. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 ; 73 (8) : 543-54.
- Kumagai S, Matsunaga I - Concentrations of urinary metabolites in workers exposed to monochlorobenzene and variation in the concentration during a workshift. *Occup Environ Med*. 1994 ; 51 (2) : 120-24.
- Kusters E, Lauwerys R - Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990 ; 62 (4) : 329-31.
- Monochlorobenzene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 318-22, 638 p.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 4-Chlorophénol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ 4-Chlorophénol urinaire < 35 µg/g. de créatinine (ou < 30 µg/L) (95^{ème} percentile) (ENNS, Fréry N. 2013).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ p-Chlorophénol total urinaire (avec hydrolyse) = 20 mg/g. de créatinine en fin de poste - fin de semaine (dernière modification 2007).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 129 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 100.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2018 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Chlorophénols

Famille _____ Phénol et dérivés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 196

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 25167-80-0

Substances concernées _____

- **Composés :**
Dichlorophénols (25167-81-1) ; Trichlorophénols (25167-82-2) ;
Tétrachlorophénols (25167-83-3) ; 2,4,6-Trichlorophénol (88-06-2) ;
2,4,5-Trichlorophénol (95-95-4)
- **Synonymes :**
Monochlorophénol

Dosages disponibles pour cette substance

- 4- Chlorophénol urinaire
- Chlorophénols sanguins
- Chlorophénols urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Ils sont absorbés rapidement essentiellement par inhalation, par voie percutanée et/ou par voie digestive.

Ils sont métabolisés au niveau hépatique principalement par conjugaison (sulfo- ou glucuro-).

Le pentachlorophénol (PCP) et le tétrachlorophénol sont métabolisés pour une petite partie en tétrachlorohydroquinone.

Les chlorophénols et leurs métabolites sont éliminés rapidement (complètement en quelques heures à quelques jours selon les chlorophénols) dans les urines et les fèces, soit sous forme libre, soit sous forme conjuguée, tant pour le produit parent que ses métabolites.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Les dosages des mono- (en particulier le 4-chlorophénol), di-, tri- et tétrachlorophénols urinaires, prélèvements fait en fin de poste et fin de semaine ont été proposés pour la surveillance biologique. Ces dosages sont utiles dans la mesure où l'absorption cutanée du PCP n'est pas négligeable. Une valeur de 2 µmol/L pour la somme des différents chlorophénols urinaires a été proposée comme niveau d'action. Le 2,5-DCP (dichlorophénol) est le chlorophénol dont la concentration urinaire est la plus importante.

Les dosages sanguins de chlorophénols en fin de poste peuvent être utilisés pour apprécier l'intensité de l'exposition.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, il faudra tenir compte de l'utilisation de pesticides, notamment de 2,4-D (phénoxy-herbicide) source de 2,4-dichlorophénol ; de lindane (hexachlorocyclohexane ou HCH) et d'hexachlorobenzène (HCB) sources de di-, tri- et pentachlorophénols ; de 2,4,5-T (phénoxy-herbicide), HCB, HCH et HCB sources de 2,4,5-TCP ; de HCB, HCH et PCP sources de 2,4,6-TCP et de tétrachlorophénols.

Un important apport d'acide ascorbique peut réduire l'accumulation de 2,4-DCP.

On évitera toute contamination du prélèvement.

Pour le pentachlorophénol voir monographie spécifique.

Bibliographie spécifique

- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Heudorf U, Letzel S, Peters M, Angerer J - PCP in the blood plasma: current exposure of the population in Germany, based on data obtained in

1998. *Int J Hyg Environ Health*. 2000 ; 203 (2) : 135-39.

- Pekari K, Luotamo M, Järvisalo J, Lindroos L et al. - Urinary excretion of chlorinated phenols in saw-mill workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 63 (1) : 57-62.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de 4-Chlorophénol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	4-Chlorophénol urinaire < 35 µg/g. de créatinine (ou < 30 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 129 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 100.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Chlorophénols sanguins

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Chlorophénols urinaires

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

2,4-Dichlorophénol urinaire < 7,9 µg/g. de créatinine (ou < 7,6 µg/L) (95^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).

2,5-Dichlorophénol urinaire < 221,5 µg/g. de créatinine (ou < 216 µg/L) (95^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).

2,4,5-Trichlorophénol urinaire < 0,5 µg/g. de créatinine (ou < 0,7 µg/L) (95^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).

2,4,6-Trichlorophénol urinaire < 1 µg/g. de créatinine (ou < 1 µg/L) (95^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ -

Intervalle de coût _____ Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015

Chrome et chromates

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	1 ; 180
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-47-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Chrome urinaire
- Chrome sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Une mention peau est proposée par l'ANSES (pour le chrome hexavalent ou chrome VI), l'ACGIH (pour les composés solubles du chrome VI) et la Commission allemande DFG (composés du chrome hexavalent, à l'exception des chromates de baryum, plomb, strontium et zinc).

L'absorption du chrome dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé et de sa valence : le degré d'absorption augmente avec la diminution de la taille des particules et l'augmentation de la solubilité des composés ; les dérivés trivalents sont, en général, plus faiblement absorbés que les dérivés hexavalents.

Les dérivés hexavalents comprennent le trioxyde de chrome, les chromates et les dichromates, de solubilité variable dans l'eau.

Les composés tels le trioxyde de chrome (CrO_3), les chromates de métaux alcalins (chromate de potassium, de sodium et de lithium) sont solubles. Les sels de métaux alcalino-terreux (chromate de calcium, de strontium) sont moins solubles, les chromates de plomb et de zinc sont pratiquement insolubles.

Les dérivés solubles du chrome VI peuvent pénétrer dans l'organisme par toutes les voies, principalement respiratoire en milieu professionnel mais aussi digestive (< 10 %) (défaut d'hygiène) et plus faiblement percutanée (environ 4 %).

Les dérivés trivalents (sulfate et chlorure de chrome) sont moins bien absorbés que les dérivés hexavalents par voie respiratoire, très peu absorbés par le tractus digestif et ne semblent pas l'être par la peau intacte.

Les demi-vies du chrome sanguin sont de 7 heures, 1-4 jours et 3-12 mois.

Le chrome VI, qui traverse facilement les membranes cellulaires, est rapidement réduit en chrome III dans les cellules de tous les tissus ; il pénètre en particulier dans les hématies où il est réduit et retenu pendant toute leur durée de vie sous forme de chrome III (capacité à former des composés stables avec les macromolécules). Le chrome III est lié aux protéines et se distribue principalement dans la moelle osseuse, les poumons, le foie, le rein et la rate. Le chrome absorbé peut traverser la barrière placentaire.

L'excrétion est essentiellement urinaire (> 80 %) sous forme de chrome III et faiblement fécale (clairance des particules inhalées via le tractus digestif). Environ 10 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, de plus faibles quantités sont excrétées via les phanères, le lait maternel, la sueur. L'élimination urinaire est triphasique (demi-vies d'élimination : 4,5 - 7 heures, 15 à 30 jours, 3 à 54 ans). Il y a une accumulation du chrome au cours de la semaine et tout au long de l'année chez les plus exposés.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les concentrations de chrome urinaire, sérique et sanguin reflètent la quantité totale de chrome absorbé. Elles ne sont pas spécifiques des expositions professionnelles au chrome VI car elles intègrent également les expositions au chrome III (inhalation et/ou alimentation) et au chrome métal (chrome élémentaire, chrome 0).

Le dosage du chrome urinaire (chromurie) en fin de poste de travail et fin de semaine est influencé à la fois par l'exposition récente et chronique. Il reflète l'exposition totale au chrome de différentes espèces chimiques. La surveillance biologique ne peut évaluer avec précision l'exposition à des composés insolubles. Il y a une accumulation du chrome au cours de la semaine de travail et tout au long de l'année chez les plus exposés. Chez les travailleurs ayant une exposition chronique, la chromurie peut rester supérieure aux valeurs de la population générale plusieurs mois voire des années après arrêt de l'exposition. La clairance rénale du chrome augmente lors de l'exposition chronique.

La toxicocinétique des composés du chrome étant différente en fonction de la taille des particules, de l'espèce chimique (spéciation), de la solubilité des composés, paramètres qui varient selon l'activité, certaines valeurs biologiques d'interprétation en population professionnellement exposée sont établies pour des secteurs d'activité ou une exposition à des composés spécifiques. La plupart des données sur la chromurie concernent les secteurs du soudage et du chromage électrolytique.

- Traitement de surface (chromage électrolytique)

La valeur limite biologique (VLB) proposée par l'ANSES ne s'applique qu'aux expositions au Cr VI dans le secteur du chromage (basée sur une exposition, dans ce secteur, à la VLEP-8h de 0,001 mg/m³ pour le Cr VI et ses composés).

Dans une étude réalisée dans le secteur du chromage électrolytique au Royaume-Uni (2008-2011), les concentrations médianes (90^{ème} percentile) de chrome urinaire en fin de poste sont de 1,5 (6) µg/g. de créatinine chez les chromeurs et de 1,1 (5) µg/g. de créatinine chez les autres groupes de travailleurs exposés au chrome (techniciens de maintenance, chimistes, ouvriers auxiliaires).

- Secteur non spécifié

La VLB proposée par l'ANSES, établie à partir d'études dans le seul secteur du chromage, n'est applicable que pour des expositions aux composés du Cr VI. En cas d'expositions mixtes (Cr III et VI) compte tenu de la contribution des expositions du Cr III aux concentrations de chrome urinaire, des mesures urinaires pourront être réalisées mais devront être interprétées à la lumière des niveaux respectifs des concentrations atmosphériques des différents composés du Cr.

Une VBR est également recommandée par l'ANSES [Anses 2018]. Elle correspond au 95^{ème} percentile des concentrations de chrome urinaire observées dans la population générale adulte dans l'étude française ENNS 2006-2007 [Fréry et al., 2011]. Les données de l'étude française Esteban 2014-2016, publiées en 2021, permettent également d'estimer le 95^{ème} percentile des concentrations de chrome urinaire dans la population générale adulte [Oleko et al., 2021] (Voir Renseignements utiles pour le dosage).

La valeur BEI de l'ACGIH est établie sur la base du 95^{ème} percentile de la concentration de chrome urinaire observé en population générale. L'ACGIH a estimé qu'une extrapolation de la corrélation entre les concentrations atmosphériques et urinaires au niveau de la TLV-TWA de 0,2 µg/m³ pour les composés du Cr VI, particules inhalables, conduirait également à une concentration urinaire de l'ordre des valeurs retrouvées en population générale. L'ACGIH précise que la surveillance biologique n'évalue pas de manière pertinente l'exposition à des composés insolubles de chrome.

Le FIOH propose une valeur BAL pour le chrome urinaire de 10,4 µg/L en fin de poste et fin de semaine avec une valeur cible de 0,52 µg/L (pour une exposition au chrome VI et ses composés inorganiques, sans précision du type d'activité). Cette dernière valeur est basée sur une DNEL (derived no-effect level) ou dose calculée sans effet.

Le HSE a établi une Biological monitoring guidance value (BMGV) pour le chrome urinaire en fin de poste à 10 µmol/mol de créatinine (soit 4,6 µg/g. de créatinine) ce qui correspond au 90^{ème} percentile des données mesurées dans des entreprises respectant les "bonnes pratiques d'hygiène industrielle" (sans que les secteurs d'activité de ces entreprises soient précisés).

D'après les données biométriologiques du HSL (4110 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de chrome urinaire (moment non précisé) est de 4,6 µmol/mol de créatinine (soit environ 2 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés (secteur non précisé).

- Soudage

Pour une exposition aux chromates alcalins (Cr (VI)), la Commission allemande DFG a établi des valeurs EKA pour le chrome urinaire de 12 et 20 µg/L en fin de poste ou fin d'exposition, correspondant à des concentrations atmosphériques de CrO₃ de 0,03 et 0,05 mg/m³ respectivement (applicables y compris pour une exposition à des fumées de soudage) [Bolt HM et Lewalter J, 1994].

Dans une étude française de 2014, chez des **soudeurs** en semi auto sur acier (surtout MAG), les concentrations médianes de chrome urinaire en fin de semaine et fin de poste de travail sont de 0,39 µg/g. de créatinine (95^{ème} percentile à 2 µg/g. de créatinine).

Dans l'étude WELDOX II en Allemagne, les médianes des concentrations urinaires de chrome sont de 1,35 µg/L (0,94 µg/g. de créatinine) en fin de poste chez les soudeurs MIG-MAG (GMAW - Gas metal arc welding) (principalement sur acier doux) et de 0,8 µg/L (0,78 µg/g. de créatinine) en fin de poste chez les soudeurs TIG (principalement sur acier inox), la médiane des concentrations atmosphériques en chrome VI étant respectivement de 0,24 µg/m³ et 0,23 µg/m³ (3,3 et 1,44 µg/m³ pour le chrome total). La concentration de chrome urinaire en fin de poste est faiblement corrélée à la concentration atmosphérique de chrome VI et de chrome total et fortement corrélée à la concentration urinaire en début de poste.

Le soudage à l'arc avec électrodes enrobées (MMA / SMAW - Shielded metal arc welding / procédé 111) sur acier inox est le procédé le plus exposant au chrome VI.

- Autres secteurs

Chez des **ouvriers d'assemblage de l'industrie aéronautique exposés aux composés solubles et peu solubles du chrome VI** (tâches de perçage de modules d'aéronef avant assemblage et retouches de joints avec manipulation de petites quantités de primaire) (concentrations atmosphériques de l'ordre de 5 et 1 µg/m³ respectivement pour les composés solubles et insolubles), le chrome urinaire est en moyenne de 3,1 (écart-type 0,69) µg/L en fin de poste et fin de semaine (augmentation moyenne de 0,55 µg/L au cours du poste) ; ces taux baissent fortement lors de l'utilisation de primaire à faible pourcentage de chrome VI.

Le dosage du chrome sérique (recueil sur tube sec) ou sur sang total (recueil sur anticoagulant) en fin de poste et fin de semaine reflèterait pour le chrome sérique l'exposition récente (des deux jours précédents) et pour le chrome sanguin total l'exposition à long terme mais également l'exposition récente au chrome. Cet indicateur ne présente pas d'avantage par rapport au chrome urinaire. A l'état d'équilibre, une bonne corrélation existe entre les taux de chrome urinaire, sérique et intraérythrocytaire.

Le dosage du chrome intraérythrocytaire, du fait de la possibilité de passage transmembranaire du chrome VI, serait spécifique de l'exposition au chrome hexavalent pendant la durée de vie cellulaire (120 jours). Le chrome intraérythrocytaire, témoin de la dose interne de chrome VI, reflèterait plus fidèlement le risque pour la santé associé à cette forme. Il existe cependant de larges variations individuelles du chrome intraérythrocytaire et ce paramètre très spécifique est cependant peu sensible. Des taux de chrome intraérythrocytaire de l'ordre de 1 µg/L sont retrouvés dans la population générale non professionnellement exposée. En l'absence de données suffisantes, ce dosage ne peut être proposé en routine.

Pour une exposition aux chromates alcalins (Cr (VI)), la Commission allemande DFG a établi des valeurs EKA pour la fraction intraérythrocytaire du chrome sanguin total de 9 et 17 µg/L de sang total en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition prolongée, correspondant à des concentrations atmosphériques de CrO₃ de 0,03 et 0,05 mg/m³ respectivement (non applicables pour les fumées de soudage) [Bolt HM et Lewalter J, 1994].

Le dosage de la N-acétyl-bêta-glucosaminidase a été proposé comme marqueur d'effet biologique précoce ; il est bien corrélé avec l'intensité de l'exposition et n'a d'intérêt qu'au niveau d'un groupe d'individus.

Interférences - Interprétation

Attention : Certaines valeurs biologiques d'interprétation de la population professionnellement exposée concernent le plus souvent l'exposition au chrome VI et ne sont applicables que pour certains secteurs d'activité spécifiques.

L'influence possible du tabac, de l'âge, de la consommation d'aliments riches en Cr III (bière, cidre, coquillages), de l'hygiène personnelle, de l'état cutané, des modes de travail et surtout de la valence, de la solubilité et de la forme physique du chrome sont à prendre en compte. Des variations diurnes des concentrations urinaires et sériques ont été rapportées.

Le relargage de chrome à partir de prothèses métalliques altérées (faites d'alliages à base de chrome) et de matériels d'ostéosynthèse est possible et susceptible d'entraîner des élévations de la chromurie bien supérieures aux valeurs de référence de la population générale.

En cas d'expositions mixtes (Cr VI et Cr III) et compte tenu de la contribution du Cr III au chrome urinaire, l'interprétation de la chromurie devra tenir compte des niveaux respectifs des concentrations atmosphériques des différents composés du chrome.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille en acier inox, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. On peut préconiser le dosage sur le 2^{ème} tube prélevé, le 1^{er} étant jeté pour limiter la contamination liée à l'aiguille de prélèvement. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

- Aras M, Parlanti C, Glaizal M, Tichadou L et al. - Imprégnation par le chrome liée au matériel d'ostéosynthèse. A propos d'une observation. *Ann Toxicol Anal.* 2013 ; 25 (1) : 33-36.
- Beattie H, Keen C, Coldwell M, Tan E et al. - The use of bio-monitoring to assess exposure in the electroplating industry. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017 ; 27 (1) : 47-55.
- Bolt HM, Lewalter J. Alkali chromates (Cr(VI)). In : BAT Value Documentation, 1994. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 188-203.
- Brand P, Gube M, Gerards K, Bertram J et al. - Internal exposure, effect monitoring, and lung function in welders after acute short-term exposure to welding fumes from different welding processes. *JOEM.* 2010 ; 52 (9) : 887-92.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Chen JL, Guo YL, Tsai PJ, Su LF - Use of inhalable Cr+6 exposures to characterize urinary chromium concentrations in plating industry workers. *J Occup Health.* 2002 ; 44 (1) : 46-52.
- Chromium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 77-87, 638 p.
- Chromium. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.

- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Genovese G, Castiglia L, Pieri M, Novi C et al. - Occupational exposure to chromium of assembly workers in aviation industries. *J Occup Environ Hyg.* 2015 ; 12 (8) : 518-24.
- Gianello G, Masci O, Carelli G, Vinci F et al. - Occupational exposure to chromium--an assessment of environmental pollution levels and biological monitoring of exposed workers. *Ind Health.* 1998 ; 36 (1) : 74-77.
- Gube M, Brand P, Schettgen T, Bertram J et al. - Experimental exposure of healthy subjects with emissions from a gas metal arc welding process--part II: biomonitoring of chromium and nickel. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 ; 86 (1) : 31-37.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Hoët P - Chrome et composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-002-C-40. Paris : Elsevier ; 2015 : 11 p.
- Liu CS, Kuo HW, Lai JS, Lin TI - Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998 ; 71 (5) : 348-52.
- Lumens ME, Ulenbelt P, Geron HM, Herber RF - Hygienic behaviour in chromium plating industries. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993 ; 64 (7) : 509-14.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Oleko A, Fillol C, Zeghnoun A, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par le chrome total. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice: Santé publique France, 2021. 42 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- Persoons R, Arnoux D, Monssu T, Culié O et al. - Determinants of occupational exposure to metals by gas metal arc welding and risk management measures: A biomonitoring study. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 135-41.
- Pesch B, Lehnert M, Weiss T, Kendzia B et al. - Exposure to hexavalent chromium in welders: Results of the WELDOX II field study. *Ann Work Expo Health.* 2018 ; 62 (3) : 351-61.
- Pierre F, Diebold F, Baruthio F - Biomonitoring of two types of chromium exposure in an electroplating shop. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008 ; 81 (3) : 321-29.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Scheepers PT, Heussen GA, Peer PG, Verbist K et al. - Characterisation of exposure to total and hexavalent chromium of welders using biological monitoring. *Toxicol Lett.* 2008 ; 178 (3) : 185-90.
- Truchon G, Vaziri M, Larivière P - Portée et limites des données de surveillance de l'exposition des travailleurs oeuvrant dans l'industrie de l'électrodéposition : mise à jour des connaissances. Rapport Etudes et Recherches R 373. Montréal : IRSST ; 2004 : 45 p.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.
- 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 les composés du chrome hexavalent. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2010 : 95 p.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques pour le chrome VI et ses composés. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2017 (<https://www.anses.fr/fr/content/vlep-consultation-en-aval-des-expertises>).
- Weiss T, Pesch B, Lotz A, Gutwinski E et al. - Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders--results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 ; 216 (2) : 175-83.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

-
- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Chrome urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Chrome urinaire : 0,65 µg/L (0,54 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2017) [Anses, 2017]

Chrome total urinaire : 0,6 µg/L : Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, 2008) [G1]

Chrome urinaire : 1,7 µg/L (2,3 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [Oleko A et al, 2021]

Chrome urinaire : 0,65 µg/L (0,54 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale 18-74 ans), étude ENNS 2006-2007 [Fréry N et al., 2011]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

_____ Pour une exposition au chrome VI dans le secteur du chromage uniquement : Chrome urinaire : 2,5 µg/L (ou 1,8 µg/g. de créatinine) en fin de semaine (VLB ANSES, 2017) [Anses, 2017]

VBI européennes (BLV)

_____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

_____ Chrome total urinaire : 0,7 µg/L en fin de poste et fin de semaine (ACGIH, 2020) [G2]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

_____ Pour une exposition au chromates alcalins (Cr VI) : Chrome urinaire : Valeurs EKA, DFG 1994 (Voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

_____ Pour une exposition au chrome et dérivés inorganiques (chrome hexavalent) : Chrome urinaire : 0,2 µmol/L (soit 10,4 µg/L) en fin de poste - fin de semaine (dernière modification 2013), avec une valeur cible de 0,01 µmol/L (soit 0,52 µg/L)

Moment dans la semaine

_____ fin de semaine

Moment dans la journée

_____ fin de poste

Facteur de conversion

_____ 1 µmol/L = 52 µg/L

Intervalle de coût

_____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction). : 17.0 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : de 32.0 € à 41.62 €, prix moyen 35.34 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.0 € à 36.0 €, prix moyen 28.21 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Chrome sanguin*

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

Chrome sanguin : 1,26 µg/L (95^{ème} percentile) (Nisse C, 2017).

Chrome sanguin : 0,87 µg/L (95^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013).

Chrome plasmatique : 0,79 µg/L (95^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 52 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €
Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 32.4 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.5 € à 39.9 €, prix moyen 29.15 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)▪ Bibliographie	

Cobalt et composés minéraux

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 128

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-48-4

Substances concernées _____

- **Composés :**
 - Carbonate de cobalt (513-79-1) ; Dichlorure de cobalt (7646-79-9) ;
 - Difluorure de cobalt (10026-17-2) ; Oxyde de cobalt (1307-96-6) ; Sulfure de cobalt (1317-42-6)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Cobalt urinaire
- Cobalt sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour le cobalt et ses composés, ainsi qu'une mention peau proposée par le CES VLEP de l'ANSES pour les composés solubles du cobalt.

L'absorption du cobalt, oligoélément essentiel, dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré (le sulfate de cobalt est soluble dans l'eau, l'oxyde de cobalt est insoluble), ainsi que de la granulométrie du composé.

La voie de pénétration principale en milieu industriel est pulmonaire (avec une absorption moyenne de 30 % en fonction des composés, plus lente pour les oxydes) ; l'absorption digestive est variable en fonction du composé (moins importante pour les composés peu solubles) et de l'état nutritionnel (18 à 97 %). L'absorption à travers la peau existe notamment pour les composés solubles du cobalt et le cobalt sous forme de métaux durs, mais elle n'est pas quantifiée.

Dans le plasma, le cobalt est principalement lié aux protéines. Il se distribue dans tous les tissus (surtout le foie, mais aussi poumons et reins). La demi-vie du cobalt sanguin est de l'ordre de 4 semaines.

Le cobalt est excrété dans les urines et les fèces. Quelle que soit la voie d'exposition, la majorité du cobalt (plus de 80 %) est éliminée par voie rénale et la cinétique dépend surtout de la solubilité des composés et de la chronicité de l'exposition. Pour les composés solubles (sels solubles), la demi-vie d'excrétion du cobalt est de l'ordre de 20 heures. Pour les composés insolubles (poussières métalliques associées ou non au carbure de tungstène, oxydes et sels insolubles), l'élimination dépendrait surtout de la taille des particules et du temps d'exposition ; les concentrations urinaires de cobalt atteignent un pic 5 à 10 heures après le début de l'exposition puis s'abaissent selon plusieurs demi-vies de 40 à 60 heures, puis 10 à 78 jours et enfin pour 10 à 15 % du cobalt inhalé d'environ une année (clairance pulmonaire). Un plateau est atteint après 4 semaines d'exposition chez les travailleurs exposés aux métaux durs (carbure de tungstène associé au cobalt). Il y a accumulation au cours de la semaine, quel que soit le type de composé et de solubilité, et tout au long de l'année chez les plus exposés.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la cobalturie en fin de journée et fin de semaine de travail est bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine au cobalt sous forme de métal, de métaux durs et de sels solubles. La corrélation avec l'exposition aux oxydes et composés organiques du cobalt serait moins bonne. La différence entre les concentrations de fin de poste - fin de semaine et début de poste - début de semaine serait un bon reflet de l'exposition de la semaine à condition que la fonction rénale soit normale.

Ce paramètre est à privilégier car il est plus sensible que le cobalt sanguin. Il existe de grandes variations interindividuelles dans les concentrations de cobalt urinaire. La concentration d'équilibre étant atteinte au bout de 30 jours d'exposition, il est conseillé de réaliser des prélèvements à distance de longues périodes d'absence.

La VLB proposée par l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h pragmatique de 2,5 µg/m³ proposée par l'ANSES. Une VBR a été proposée sur la base des données de l'étude française ENNS 2006-2007 [Fréry 2011], correspondant au 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de cobalt dans la population générale adulte [Anses 2018]. Les données de l'étude française Esteban 2014-2016, publiées en 2021, permettent également d'estimer le 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de cobalt, chez les adultes âgés de 18 à 74 ans [Santé publique France, 2021] (Voir

Renseignements utiles pour le dosage).

Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques incluant les oxydes de cobalt mais non le cobalt associé aux carbures de tungstène, le BEI de l'ACGIH pour le cobalt urinaire correspond à une exposition à la TLV-TWA 8h de 20 µg/m³. Pour une exposition au cobalt associé aux carbures de tungstène, l'ACGIH recommande également le dosage du cobalt urinaire en fin de poste et fin de semaine, sans valeur définie et avec la notation Nq « non quantitatif ». Un « niveau de fond » inférieur à 2 µg/L est basé sur les concentrations de cobalt urinaire observées en population non professionnellement exposée. Cette valeur ne peut cependant pas être considérée comme protectrice de l'apparition d'effets sanitaires [Documentation ACGIH, 2015].

Pour une exposition au cobalt métal et ses composés, la Commission allemande DFG a établi des valeurs EKA pour le cobalt urinaire : 3 et 6 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes correspondant à une exposition à une concentration atmosphérique de cobalt de 5 et 10 µg/m³ respectivement. Une valeur BLW de 35 µg/L est également proposée pour le cobalt urinaire en fin de poste, après plusieurs postes (voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation en page d'accueil de Biotox).

D'après les données biométriologiques du Health and Safety Laboratory (HSL) au Royaume Uni (118 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de cobalt urinaire (moment non précisé) est de 7,6 µmol/mol de créatinine (soit environ 5,6 µg/L ou 4 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés.

Pour des expositions au cobalt sous forme de métaux durs à des concentrations de l'ordre de 2,5 µg/m⁻³, les concentrations urinaires de cobalt en fin de semaine et fin de poste sont inférieures à celles calculées pour des expositions au cobalt seul.

Le dosage du cobalt sur sang total en fin de poste et fin de semaine de travail serait le reflet de l'exposition récente au cobalt et ses composés inorganiques. Les corrélations entre les concentrations sanguines de cobalt et les concentrations atmosphériques lors d'expositions récentes au cobalt et à ses sels (sauf les oxydes) sont variables.

Compte tenu de la variabilité analytique rencontrée à ces niveaux qui peut être importante, la mesure du cobalt sanguin doit être considérée comme un test semi-quantitatif lorsque les niveaux d'exposition sont faibles. Le BEI de l'ACGIH pour le cobalt sanguin a été supprimé en 2015.

Interférences - Interprétation

Une contamination externe devra impérativement être éliminée (environnement, récipient, peau). Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement. Le médecin du travail pourra utilement prendre contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser la méthode d'analyse, les procédures de prélèvement et d'acheminement. Il est nécessaire que les prélèvements soient réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains, voire le lendemain matin pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace. Les dosages du cobalt sanguin et urinaire devront être réalisés dans les sept jours qui suivent le prélèvement.

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte du sexe (cobalturie plus élevée chez la femme probablement liée à une absorption plus importante), de traitements médicamenteux (supplémentation en vitamine B12) et de la carence en fer qui peuvent augmenter l'élimination urinaire de cobalt. Le relargage de cobalt à partir de prothèses métalliques (faites d'alliages de cobalt) est possible et susceptible d'entraîner des élévations du cobalt sanguin et urinaire bien supérieures aux valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte.

La cobalturie est à interpréter en fonction de la nature du composé et de l'intensité de l'exposition ; l'ajustement à la créatinine n'est pas nécessaire.

Bibliographie spécifique

- Alexandersson R - Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Arch Environ Health*. 1988 ; 43 (4) : 299-303.
- Aras M, Parlanti C, Glaizal M, Tichadou L et al. - Imprégnation par le chrome liée au matériel d'ostéosynthèse. A propos d'une observation. *Ann Toxicol Anal*. 2013 ; 25 (1) : 33-36.
- Catilina MJ, Catilina P, Pépin D, Alfieri R et al. - Contribution à l'étude des cobalturies de salariés exposés à des concentrations atmosphériques proches des valeurs limites d'exposition et à la fixation d'index biologiques d'exposition. *Arch Mal Prof*. 1994 ; 55 : 249-56.
- Cobalt. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 87-96, 638 p.
- Cobalt and inorganic compounds. Update 2015. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 9th Edition : ACGIH, 2021.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Fujio T, Jyoyama Y, Yasui S, Michitsuji H et al. - Cobalt concentration in urine as an indicator of occupational exposure to low level of cobalt oxide. *J UOEH*. 2009 ; 31 (3) : 243-57.

- Kettelarij J, Midander K, Lidén C, Bottai M et al. - Neglected exposure route: cobalt on skin and its associations with urinary cobalt levels. *Occup Environ Med.* 2018 ; 75 (11) : 837-42.
- Linnainmaa M, Kiilunen M - Urinary cobalt as a measure of exposure in the wet sharpening of hard metal and stellite blades. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997 ; 69 (3) : 193-200.
- Lison D, Buchet JP, Swennen B, Molders J et al. - Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxides, and hard metal dust. *Occup Environ Med.* 1994 ; 51 (7) : 447-50.
- Martin A, Bois FY, Pierre F, Wild P - Occupational exposure to cobalt: a population toxicokinetic modeling approach validated by field results challenges the biological exposure index for urinary cobalt. *J Occup Environ Hyg.* 2010 ; 7(1) : 54-62.
- Mistretta V, Charlier C - Le dosage du cobalt dans le sang par ICP-MS : application aux patients porteurs de prothèses de hanche en métal. *Toxicol Anal Clin.* 2015 ; 27 (2) : 91-98.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Princivalle A, Iavicoli I, Cerpelloni M, Franceschi A et al. - Biological monitoring of cobalt in hard metal factory workers *Int Arch Occup Environ Health.* 2017 ; 90(2) : 243-254.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- Stebbins AI, Horstman SW, Daniell WE, Atallah R - Cobalt exposure in a carbide tip grinding process. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1992 ; 53 (3) : 186-92.
- Torra M, Fernandez J, Rodamilans M, Navarro AM et al. - Biological monitoring of cobalt exposure: results in a non-exposed population and on workers of a hard metal manufacture. *Trace Elem Electrolytes.* 2005 ; 22 (3) : 174-77.
- 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 cobalt et ses composés à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2014 : 120 p.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cobalt et ses composés. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2018 : 76 p.

Bibliographie générale

- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Cobalt urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Cobalt urinaire : 1,5 µg/g de créatinine (2 µg/L) chez la femme ; 0,6 µg/g de créatinine (0,7 µg/L) chez l'homme (VBR Anses, 2018) [Anses, 2018]

Cobalt urinaire : 1,5 µg/g de créatinine (2 µg/L) chez la femme ; 0,6 µg/g de créatinine (0,7 µg/L) chez l'homme (95^{ème} percentile 95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale 18-74 ans) étude ENNS 2006-2007 [Fréry N et al., 2011]

Cobalt urinaire : 2,2 µg/L (2,9 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G1]

Cobalt urinaire : 1,5 µg/L (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2017) [G2]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Pour une exposition au cobalt sous forme de poudres métalliques, aux sels et aux oxydes de cobalt (à l'exception du cobalt associé au carbure de tungstène) : Cobalt urinaire : 5 µg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine (VLB Anses, 2018) [Anses, 2018]

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques incluant les oxydes de cobalt mais non le cobalt associé aux carbures de tungstène : Cobalt urinaire : 15 µg/L en fin de poste et fin de semaine (ACGIH, 2015) [G3]

Pour une exposition au cobalt associé aux carbures de tungstène : Cobalt urinaire en fin de poste et fin de semaine (valeur non déterminée) (ACGIH, 2015) [G3]

g]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition au cobalt métal et ses composés :

Cobalt urinaire : Valeurs EKA et BLW, DFG 2018 (Voir "Renseignements utiles sur la substance") [G2]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Pour une exposition au cobalt et composés inorganiques : Cobalt urinaire = 130 nmol/L (soit 7,7 µg/L) en fin de poste et fin de semaine [FIOH, 2014]

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 59 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 33.01 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Cobalt sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____ Cobalt sanguin : 0,45 µg/L chez l'homme (95^{ème} percentile) et 0,62 µg/L chez la femme (95^{ème} percentile) [Nisse C, 2017]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 59 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.5 € à 81.0 €, prix moyen 35.49 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le dosage▪ Bibliographie	

Cuivre et composés

Famille _____	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s) _____	294
Fiche(s) Metropol _____	-
Numéro CAS principal _____	7440-50-8
Substances concernées _____	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : Sulfate de cuivre (7758-98-7) ; Oxyde de cuivre (II) (1317-38-0) ; Oxyde de cuivre (I) (1317-39-1)■

Dosages disponibles pour cette substance

- Cuivre urinaire
- Cuivre sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption de cuivre dépend de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

Environ 40 % (de 10 à 60 %) du cuivre sont absorbés par voies digestive mais aussi pulmonaire (pour les fumées). Le cuivre est transporté sous forme liée à l'albumine puis incorporé pour 90 % à la céruléoplasmine. Il se distribue dans tout l'organisme. La demi-vie sanguine est de l'ordre de 13 à 33 jours.

L'excrétion est rapide et principalement biliaire à 90 % environ, faiblement rénale (3 %), sudorale (lors du travail à la chaleur) et salivaire.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages du cuivre sanguin et urinaire ne sont pas de pratique courante en milieu professionnel. Il existe de grandes variations des concentrations de cuivre dans le sang et les urines parmi la population non professionnellement exposée. De nombreux facteurs viennent influencer les résultats (grossesse, traitement œstrogénique, contraceptifs oraux, hyperthyroïdie, hémochromatose, infections, pathologies hépatiques...). La corrélation entre les concentrations dans l'air et les concentrations dans les milieux biologiques n'est pas très bonne.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

- Barceloux DG - Copper. *Clin Toxicol.* 1999 ; 37 : 217-30.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Copper. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 96-97, 638 p.
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par le cuivre. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 31 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufrond H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Kossowska B, Dudka I, Bugla-Ploskonska G, Szymanska-Chabowska A et al. - Proteomic analysis of serum of workers occupationally exposed to

arsenic, cadmium, and lead for biomarker research: a preliminary study. *Sci Total Environ.* 2010 ; 408 (22) : 5317-24.

- Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J et al. - Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 ; 80 (2) : 117-26.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Copper and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/171. European Commission, 2014 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=11815&langId=en>).
- Yokoyama K, Araki S, Sato H, Aono H - Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma, erythrocytes and urine in men: observation in metal workers. *Ind Health.* 2000 ; 38 (2) : 205-12.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Cuivre urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Cuivre urinaire : 23 µg/L (31,5 µg/g de créatinine (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [Fillol et al., 2021])

Cuivre urinaire : sans valeur définie ; valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, DFG 2016) [G1]

Cuivre urinaire : 20 µg/L (12 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Hoët et al., 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ Valeur BAT : Cuivre urinaire : valeur non définie, moment de prélèvement non précisé (FIOH, 2017)

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 63 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrophotométrie d'absorption atomique en flamme : 8.1 €
Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 8.1 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 8.1 € à 27.0 €, prix moyen 12.48 €
Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 8.1 €
Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 8.1 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Cuivre sanguin*

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

Cuivre sanguin total : 1,5 mg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

Cuivre plasmatique : 1,7 mg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 63 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 8.1 €
Méthode Spectrophotométrie d'absorption atomique en flamme : 8.1 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 8.1 € à 18.83 €, prix moyen 9.39 €
Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 8.1 €
Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 8.1 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2017
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Cumène

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 98-82-8

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
Isopropylbenzène

Dosages disponibles pour cette substance

- 2- Phényl-2-propanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le cumène pénètre dans l'organisme essentiellement par voie respiratoire (rétention alvéolaire d'environ 75 %) et probablement par voie cutanée.

Le métabolisme du cumène est mal connu. Une partie est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré et une autre partie métabolisée avec formation de 2-phényl-2-propanol (ou diméthylphénylcarbinol), éliminé rapidement dans les urines (pic d'élimination pendant les deux dernières heures du poste). L'élimination est totale en 48 heures environ.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du cumène sanguin immédiatement en fin de poste a été proposé pour la surveillance biologique mais peu de données sont disponibles. Une bonne corrélation existerait entre concentration atmosphérique et concentration sanguine. La valeur BAT allemande pour le cumène sanguin a été supprimée en 2013.

Le dosage du 2-phényl-2-propanol dans les urines des deux dernières heures du poste refléterait l'exposition du jour même. Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques et les concentrations dans les urines des deux dernières heures du poste.

Pour des concentrations atmosphériques d'environ 50 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante = 20 ppm), l'excrétion urinaire de 2-phényl-2-propanol est de l'ordre de 10 à 15 mg/heure, soit une concentration de 2-phényl-2-propanol en fin de poste de l'ordre de 100 à 160 mg/g. de créatinine. Ce paramètre est spécifique.

Le dosage du cumène dans l'air expiré au cours du poste est bien corrélé aux concentrations atmosphériques. Ce dosage n'est pas influencé par le tabac.

Bibliographie spécifique

- Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F et al. - Breath and blood levels of benzene, toluene, cumene and styrene in non-occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1989 ; 61 (5) : 303-11.
- Isopropylbenzene (Cumene). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 259-61, 638 p.
- Recommendation of the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Cumene. SCOEL/SUM/29. European Commission, 1993 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3839&langId=en>).

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Phényl-2-propanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	2-phényl-2-propanol urinaire (après hydrolyse) = 10 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2013).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	2 dernières heures du poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 136 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" en 2016 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Cyanure d'hydrogène

Famille _____ Cyanures

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 4 ; 111

Fiche(s) Metropol _____ 178 ; 179

Numéro CAS principal _____ 74-90-8

Substances concernées _____

- **Composés :**
Cyanure d'hydrogène (74-90-8) ; Cyanure de sodium (143-33-9) ;
Cyanure de potassium (151-50-8)
- **Synonymes :**
Acide cyanhydrique

Dosages disponibles pour cette substance

- Thiocyanates urinaires
- Cyanures sanguins
- Thiocyanates plasmatiques
- Cyanures urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1-3] [G2]

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

L'exposition au cyanure d'hydrogène et aux cyanures alcalins en milieu industriel implique le plus souvent la voie respiratoire (inhalation de vapeurs de cyanure d'hydrogène ou d'aérosols contenant des cyanures) mais aussi la voie cutanée. L'absorption est rapide par voies respiratoire et orale, plus lente par voie cutanée. Les cyanures alcalins libèrent du cyanure d'hydrogène en présence d'un acide (milieu acide de l'estomac).

Le cyanure d'hydrogène est absorbé dans les secondes qui suivent une exposition par inhalation. En conditions de respiration normale, 58% sont retenus dans les poumons.

L'ion cyanure est rapidement distribué dans tous les tissus. Dans le sang, il est principalement intraérythrocytaire [4]. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 1h [5]. L'ion cyanure est un poison cellulaire : il bloque la chaîne respiratoire mitochondriale en se fixant sur la cytochrome oxydase.

La principale voie métabolique de l'ion cyanure est une transformation en thiocyanate, en présence de thiosulfate. Cette réaction est catalysée par une enzyme mitochondriale, la rhodanèse. Les thiocyanates sont ensuite éliminés dans les urines.

Une très faible partie du cyanure d'hydrogène est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des thiocyanates urinaires en fin de poste de travail (ou fin de poste et fin de semaine) semblent utiles pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle.

Dans une étude réalisée chez 23 sujets exposés au cyanure d'hydrogène (concentration atmosphérique en cyanure moyenne (minimum-maximum) de 0,45 (0,2 à 0,8) mg/m³ dans la galvanoplastie et la cémentation, la concentration moyenne de thiocyanates dans les urines en fin de poste est de 6,7 (1-15,2) mg/L, 6,3 (2,8-10) mg/L et 2,2 (0,6-5,2), respectivement chez les galvanoplastes fumeurs, les galvanoplastes et employés de cémentation non-fumeurs ; elle est de 3,6 (2,6-7,9) et 0,9 (ND-2,9) mg/L chez les témoins, fumeurs et non-fumeurs [6].

Chez 36 galvanoplastes exposés aux cyanures (concentrations atmosphériques en cyanure moyennes entre 6,4 et 10,4 ppm dans les 3 établissements étudiés), la concentration des thiocyanates dans un échantillon urinaire des 24 heures augmente jusqu'en milieu de semaine et reste stable durant les 3 derniers jours. Une corrélation est retrouvée entre la concentration des thiocyanates urinaires des 24 heures et la concentration atmosphérique en cyanure [7].

Des VBI issues de la population générale sont disponibles pour cet indicateur, chez les non-fumeurs et les fumeurs (voir Renseignements utiles pour le dosage) [G3].

Le dosage des cyanures sanguins est essentiellement utilisé pour confirmer le diagnostic d'intoxication aiguë à l'acide cyanhydrique. Le prélèvement doit être réalisé rapidement après l'arrêt de l'exposition car la demi-vie d'élimination de l'ion cyanure est courte.

Dans une étude réalisée chez 23 sujets exposés au cyanure d'hydrogène (concentration atmosphérique en cyanure moyenne (minimum-maximum) de 0,45 mg/m³ *(0,2 à 0,8 mg/m³)) dans la galvanoplastie et la cémentation, la concentration moyenne de cyanures dans le sang en fin de poste est de 232 (100-2200**) µg/L et 183 (20-360) µg/L, respectivement chez les travailleurs fumeurs et non-fumeurs ; elle est de 48 (ND-94) et 32 (ND-86) µg/L respectivement chez les témoins fumeurs et non-fumeurs [6].

Chez les individus qui ne sont pas exposés à une source spécifique d'ion cyanure, la concentration sanguine est généralement inférieure à 100 µg/L mais peut atteindre 300 µg/L. Des concentrations jusqu'à 500 µg/L sont rapportées chez des fumeurs [8, 9].

Le dosage des **thiocyanates plasmatiques** a également été proposé comme indicateur biologique d'exposition.

Dans une étude réalisée chez 23 sujets exposés au cyanure d'hydrogène (concentration atmosphérique en cyanure moyenne (minimum-maximum) de 0,45 (0,2 à 0,8) mg/m³ dans la galvanoplastie et la cémentation, la concentration moyenne de thiocyanates dans le sang en fin de poste est de 4,8 (1,6-9,2) mg/L et 4,2 (2,6-8,3) mg/L, respectivement chez les travailleurs fumeurs et non-fumeurs ; elle est de 1 (0,7-1,8) et 0,4 (0,2-0,6) mg/L respectivement chez les témoins fumeurs et non-fumeurs [6].

Chez les non-fumeurs la concentration des thiocyanates plasmatiques ou sériques est généralement inférieure à 5 mg/L alors qu'elle peut atteindre 15 mg/L chez les fumeurs [8, 10].

Le dosage des **cyanures urinaires** est peu documenté dans la littérature.

* VLEP-8h en France pour le cyanure d'hydrogène (en cyanure) : 1 mg/m³ (0,9 ppm)

**Valeur jugée anormalement élevée exclue pour le calcul de la moyenne

Interférences - Interprétation [1]

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte de l'influence du tabagisme et de l'alimentation.. Certains aliments contiennent des glycosides cyanogènes : amandes amères, noyaux de certains fruits (abricot, pêche, cerise), manioc, soja, épinards, patate douce, maïs, millet) ou des glucosinolates pouvant être hydrolysés en thiocyanates (chou, kale, radis, brocoli, chou de Bruxelles, chou-fleur, chou-rave, navet, graines de moutarde)

Bibliographie spécifique

1. Toxicological profile for cyanide. ATSDR, 2006 (<https://www.atsdr.cdc.gov>).
2. SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Cyanide (HCN, KCN, NaCN). SCOEL/SUM/115. European Commission, 2010.
3. Hydrogen cyanide and cyanid salts. 2001. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 9th Edition : ACGIH, 2021.
4. Lundquist P, Sörbo B. Rapid determination of toxic cyanide concentrations in blood. Clin Chem. 1989 ; 35(4) : 617-9.
5. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med*. 1991 ; 325 (25) : 1761-766.
6. Chandra H, Gupta BN, Bhargava SK, Clerk SH et al. Chronic cyanide exposure – a biochemical and industrial hygiene study. *J Anal Toxicol*. 1980 ; 4(4) : 161-5.
7. El Ghawabi SH, Gaafar MA, El-Saharti AA, Ahmed SH et al. Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study. *Br J Ind Med*. 1975 ; 32(3) : 215-9.
8. Cyanides and nitriles. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 478-82, 638 p.
9. Symington IS, Anderson RA, Thomson I, Oliver JS et al. Cyanide exposure in fires. *Lancet*. 1978 ; 2(8080) : 91-2.
10. Ruth KJ, Neaton JD. Evaluation of two biological markers of tobacco exposure. MRFIT Research Group. *Prev Med*. 1991 ; 20(5) : 574-89.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

■

National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Thiocyanates urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	3,9 mg/L (3,7 mg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 16,3 mg/L (11,8 mg/g de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 18 ans), NHANES 2015-2016 [G3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrophotométrie : de 10.83 € à 18.9 €, prix moyen 14.86 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - détecteur de fluorescence : 10.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Cyanures sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Voir Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 26 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 12.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 32.4 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 32.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 40.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Thiocyanates plasmatiques*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Voir Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 10.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Cyanures urinaires

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 26 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 32.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles sur la substance ▪ Renseignements utiles pour le dosage ▪ Bibliographie 	2022

Cyclohexane

Famille	Hydrocarbures alicycliques
Fiche(s) toxicologique(s)	17
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	110-82-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Hexahydrobenzène ; Hexaméthylène

Dosages disponibles pour cette substance

- Cyclohexane urinaire
- Cyclohexanol urinaire
- Cyclohexane sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1-2]

Le cyclohexane est principalement absorbé par voie respiratoire en milieu professionnel, il est également facilement absorbé par voies orale ou cutanée. La rétention pulmonaire est estimée à 18% dans étude d'exposition par inhalation, chez des volontaires, dans des conditions de repos [3] et à 34 % dans des conditions de travail [4].

Le cyclohexane est métabolisé dans le foie. Une première hydroxylation conduit à la formation de cyclohexanol. Ce métabolite sera hydroxylé en 1,2-cyclohexanediol ou en 1,4-cyclohexanediol (principale voie chez l'homme) ou oxydé en cyclohexanone. Une demi-vie d'élimination biphasique a été observée pour le cyclohexane dans le sang (0,4 et 1,2 heure).

Moins de 10 % de la dose absorbée sont éliminés sous forme inchangée dans l'air expiré [4]. Une faible proportion peut également être éliminée sous forme inchangée dans les urines [5]. Le cyclohexanol et les cyclohexanediols sont éliminés dans les urines, sous forme libre ou glucuroconjuguée. Dans une étude réalisée chez des volontaires (exposition par voie inhalée à une concentration de cyclohexane de 1010 mg/m³ pendant 8 heures), moins de 1% de la dose est éliminé sous forme de cyclohexanol, les principaux métabolites retrouvés dans les urines sont le 1,2-cyclohexanediol (23%) et le 1,4-cyclohexanediol (11%). La concentration urinaire de cyclohexanol atteint un pic en fin d'exposition, puis décroît rapidement (demi-vie d'élimination estimée à 1,5 heure). Pour les cyclohexanediols, le pic d'excrétion est atteint dans les 6 heures après la fin de l'exposition et une demi-vie d'élimination d'environ 14-18 heures est rapportée [3] ce qui indique une possible accumulation au cours de la semaine de travail.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du 1,2-cyclohexanediol total urinaire (libre et conjugué, après hydrolyse), en fin de poste et fin de semaine de travail est préconisé pour la surveillance biologique. Il s'agit du métabolite principal dont les concentrations urinaires sont bien corrélées aux concentrations atmosphériques de cyclohexane. Une accumulation est observée au cours de la semaine de travail. Le 1,4-cyclohexanediol urinaire, deuxième métabolite le plus abondant, ne présente pas d'avantage.

Une valeur BEI pour le 1,2-cyclohexanediol urinaire (avec hydrolyse) de 50 mg/g de créatinine en fin de poste et fin de semaine de travail (notation NS non spécifique) a été proposée par l'ACGIH en 2020 [G1]. Elle correspond à une exposition à la TLV-TWA de 100 ppm pour le cyclohexane* et a pour objectif de protéger les travailleurs des effets sur le système nerveux central [5]. Elle est basée sur deux études de terrain en Italie [6] et au Japon [7]. Une notation NS « non spécifique » est attribuée puisque l'exposition à d'autres solvants tels le cyclohexanol et la cyclohexanone produisent les mêmes métabolites.

La valeur BAT proposée par la Commission allemande DFG (DFG, 2009) pour le 1,2-cyclohexanediol urinaire après hydrolyse de 150 mg/g de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, correspond à une exposition à 200 ppm (valeur MAK), sur la base d'études expérimentales chez l'homme [8].

Chez les sujets témoins (non exposés ou sans exposition depuis 5 jours), des moyennes géométriques (minimum-maximum) des concentrations urinaires de 1,2-cyclohexanediol total de 0,4 (0,1-2,7) et 0,7 (0,3-2,5) mg/g de créatinine sont observées [6, 7].

Le dosage du cyclohexanol dans les urines, immédiatement en fin de poste de travail est bien corrélé à l'intensité de l'exposition du jour même. Cependant, il est présent en faible quantité dans les urines (< 1 % de la dose absorbée) et ne présente aucun avantage par rapport au dosage du 1,2-

cyclohexanediol urinaire.

Le dosage du cyclohexane dans les urines a aussi été proposé. Cet indicateur est spécifique et serait corrélé aux concentrations atmosphériques mais les données sont limitées.

Le dosage du cyclohexane dans le sang immédiatement en fin de poste de travail est le reflet de l'exposition des heures précédentes. Sa demi-vie très courte rend cet indicateurs peu pratique.

* VLEP-8h réglementaire contraignante en France de 200 ppm

Interférences - Interprétation

Pour l'interprétation des résultats, il faudra prendre en compte une exposition concomitante à la cyclohexanone ou au cyclohexanol qui ont les mêmes métabolismes. L'ingestion d'éthanol, concomitante à l'exposition, augmente l'excrétion urinaire de cyclohexanol [9].

Bibliographie spécifique

1. Cyclohexane. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 190-202, 638 p.
2. Knecht U, Schaller KH, MAK Commission. Cyclohexane. The MAK-Collection Part II : BAT Value Documentation, Vol. 4. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2005 Wiley-VCH, Weinheim
3. Mráz J, Gálová E, Nohová H, Vítková D. 1,2- and 1,4-Cyclohexanediol: major urinary metabolites and biomarkers of exposure to cyclohexane, cyclohexanone, and cyclohexanol in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71(8) : 560-5.
4. Mutti A, Falzoi M, Lucertini S, Cavatorta A et al. Absorption and alveolar excretion of cyclohexane in workers in a shoe factory. *J Appl Toxicol*. 1981 ; 1(4) : 220-3.
5. Cyclohexane. 2020. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 9th Edition : ACGIH, 2021.
6. Perico A, Cassinelli C, Brugnone F, Bavazzano P et al. Biological monitoring of occupational exposure to cyclohexane by urinary 1,2- and 1,4-cyclohexanediol determination. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (2) : 115-20.
7. Takeuchi A, Ogawa Y, Endo Y, Kawai T et al. Evaluation of urinary cyclohexanediols and cyclohexanol as biomarkers of occupational exposure to cyclohexane. *J Occup Health*. 2015 ; 57(4) : 365-70.
8. Nasterlack M, Csanády G, MAK Commission. Addendum to cyclohexane. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. BAT Value Documentation 2011. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2019 Wiley-VCH.
9. Mráz J, Gálová E, Nohová H, Vítková D et al. Effect of ethanol on the urinary excretion of cyclohexanol and cyclohexanediols, biomarkers of the exposure to cyclohexanone, cyclohexane and cyclohexanol in humans. *Scand J Work Environ Health* . 1999 ; 25 (3) : 233-37.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Cyclohexane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 84 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

Renseignements utiles pour le dosage de Cyclohexanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.9 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 21.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de Cyclohexane sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 84 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ▪ Renseignements utiles pour le dosage ▪ Bibliographie 	

Cyclohexanone

Famille _____ Cétones aliphatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 39

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 108-94-1

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- Cyclohexanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

La cyclohexanone est rapidement absorbée par inhalation (environ 58 %) et plus faiblement (1 à 2 %) par contact cutané.

Le métabolisme de la cyclohexanone est similaire à celui du cyclohexane et du cyclohexanol. La majeure partie est transformée sous l'action de l'alcool déshydrogénase en 1,2-cyclohexanediol (20 à 40 %), éliminé dans les urines sous forme conjuguée, en 1,4-cyclohexanediol (10 à 18 %), éliminé sous forme libre, et pour une petite fraction (environ 1 %) en cyclohexanol.

L'excrétion des cyclohexanediols est maximale quelques heures (< 6 heures) après l'arrêt de l'exposition et leurs demi-vies d'élimination sont de l'ordre de 16 à 18 heures. Les cyclohexanediols s'accumulent tout au long de la semaine. La demi-vie du cyclohexanol urinaire est estimée à 1,5 heure.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la cyclohexanone sanguine en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique. Peu de données sont disponibles à ce sujet.

Le dosage du cyclohexanol dans les urines, immédiatement en fin de poste de travail serait le reflet de l'exposition du jour même, bien corrélé à l'intensité de l'exposition. Cette substance est absente des urines des sujets non-exposés, relativement spécifique (métabolite commun au cyclohexane et au cyclohexanol) et sensible (détectée même pour des expositions inférieures à 25 ppm). Le BEI de l'ACGIH est accompagné d'une notation SQ "semi quantitative" (voir la rubrique Questions-Réponses de la page d'accueil de Biotox).

Pour la Commission allemande, lors d'une exposition à 10 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante à 10 ppm), les concentrations urinaires de cyclohexanol après hydrolyse en fin de poste sont de l'ordre de 6 mg/L (valeur EKA).

Le HSE a proposé une Biological monitoring guidance value (BMGV) pour le cyclohexanol total urinaire (après hydrolyse) en fin de poste à 2 mmol/mol de créatinine (soit environ 2,4 mg/L).

Le dosage des cyclohexanediols dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail apparaît bien corrélé aux concentrations atmosphériques. Ce marqueur est plus fiable que le cyclohexanol urinaire car il est beaucoup moins influencé par l'exposition concomitante à l'éthanol. C'est un métabolite commun au cyclohexanol et au cyclohexane. Ce dosage est à effectuer comme alternative au dosage du cyclohexanol, ou en complément de celui-ci. Chez les sujets non professionnellement exposés les taux du 1,2-cyclohexanediol urinaire sont inférieurs à 1 mg/L (limite de détection).

L'ACGIH a défini pour le 1,2-cyclohexanediol total urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail une valeur de 80 mg/L basée sur une relation avec l'exposition à la TLV-TWA de 20 ppm, avec une notation SQ "semi quantitative" (voir la rubrique Questions-Réponses de la page d'accueil de Biotox).

Pour la Commission allemande, lors d'une exposition de l'ordre de 10 ppm, les concentrations de 1,2-cyclohexanediol urinaire après hydrolyse, en fin de poste après plusieurs postes sont de l'ordre de 50 mg/L (valeur EKA).

Le dosage de la cyclohexanone dans l'air expiré immédiatement en fin de poste (dans les 10 minutes) est proposé, mais il est très influencé par les fluctuations environnementales et par les variations individuelles. Pour une exposition à 9 ppm, les concentrations dans l'air expiré en fin de poste sont de l'ordre de 1 ppm.

Interférences - Interprétation

Pour l'interprétation des résultats, il faudra prendre en compte une exposition concomitante au cyclohexane et au cyclohexanol. L'éthanol, consommé pendant l'exposition, augmente l'excrétion urinaire du cyclohexanol.

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p
- Cyclohexanone. Update 2004. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Mraz J, Galova E, Nohova H, Vitkova D - 1,2- and 1,4-cyclohexanediol: major urinary metabolites and biomarkers of exposure to cyclohexane, cyclohexanone, and cyclohexanol in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (8) : 560-65.
- Mraz J, Galova E, Nohova H, Vitkova D - Markers of exposure to cyclohexanone, cyclohexane, and cyclohexanol: 1,2- and 1,4-cyclohexanediol. *Clin Chem*. 1994 ; 40 : 1466-468.
- Mraz J, Galova E, Nohova H, Vitkova D et al. - Effect of ethanol on the urinary excretion of cyclohexanol and cyclohexanediols, biomarkers of the exposure to cyclohexanone, cyclohexane and cyclohexanol in humans. *Scand J Work Environ Health*. 1999 ; 25 (3) : 233-37.
- Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan KT et al. - Monitoring of exposure to cyclohexanone through the analysis of breath and urine. *Scand J Work Environ Health*. 1991 ; 17 (6) : 430-35.
- Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Cyclohexanone. SCOEL/SUM/17. European Commission, 1992 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6859&langId=en>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Cyclohexanol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	Cyclohexanol total urinaire (avec hydrolyse) = 8 mg/L en fin de poste (dernière modification 2004).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.9 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 21.5 € à 32.0 €, prix moyen 26.75 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2017 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Cyclophosphamide

Famille _____ Cytostatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 50-18-0

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- Cyclophosphamide urinaire
- 4- Oxocyclophosphamide urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine de la famille des moutardes azotées. En milieu professionnel, il peut être absorbé par voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, contact avec des surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou formes pulvérulentes) et digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées). Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition dans le cadre professionnel ne sont pas connus. Lors d'un usage thérapeutique, la biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 90 %. Le passage transcutané a également été évalué chez des volontaires humains ; il est voisin de 100 %.

La majeure partie du cyclophosphamide est transformée au niveau hépatique par les cytochromes P450 et au moins deux voies de biotransformation sont impliquées. La voie principale consiste en une hydroxylation du cyclophosphamide en 4-hydroxycyclophosphamide, métabolite actif qui peut être oxydé en 4-cétocyclophosphamide ou 4-oxocyclophosphamide, un métabolite inactif, ou être en équilibre avec sa forme active acyclique, l'aldophosphamide. Deux voies métaboliques sont alors possibles pour l'aldophosphamide, soit la production de la moutarde phosphoramidate, alkylant qu'on considère généralement comme le principal responsable de l'effet anticancéreux (avec élimination d'une molécule d'acroléine qui ne participe pas à l'effet thérapeutique, mais est la principale responsable des cystites hémorragiques), soit l'inactivation par formation, sous l'action de l'aldéhyde déshydrogénase, de carboxyphosphamide (non considérée comme toxique mais qui peut être transformée en une moutarde azotée, agent alkylant puissant). Il existe une voie métabolique mineure conduisant à la formation d'un métabolite inactif, le déchloroéthylcyclophosphamide et d'un métabolite actif, le chloroacétaldéhyde. Le cyclophosphamide induit son propre métabolisme hépatique lors d'une administration répétée.

Après administration per os ou par voie intraveineuse dans un but thérapeutique, le cyclophosphamide est principalement excrété par voie urinaire sous forme de métabolites. Seule une faible proportion de cyclophosphamide est éliminée dans les urines sous forme inchangée (5 à 20 % des doses administrées) et sa demi-vie d'élimination, soumise à de larges variations individuelles, est en moyenne de 5 heures (comprise entre 1,3 et 16 heures). Les demi-vies d'élimination de la moutarde phosphoramidate, de l'acroléine et du 4-hydroxycyclophosphamide sont respectivement de 9,9 ; 7,7 et 2,5 à 5,5 heures.

En milieu professionnel, les données cinétiques sont d'interprétation difficile en raison de caractéristiques d'exposition variables (conditions de travail différentes selon les postes, niveaux d'exposition variables, voies d'exposition multiples...). Une étude expérimentale chez 5 patients volontaires a montré qu'après application cutanée de cyclophosphamide (dose de 1 mg appliquée sur 10 cm², sous pansement occlusif pendant 6 h), une grande partie est excrétée 6 à 10 heures plus tard et la quasi-totalité se retrouve dans les urines collectées 18 heures après l'application. La fraction de cyclophosphamide non métabolisée retrouvée dans les urines des 24 heures est inférieure à 2 % de la dose appliquée ; l'excrétion urinaire intervient plus rapidement chez des infirmières préparant et administrant du cyclophosphamide que chez les volontaires après application topique exclusive. Ceci suggère une voie d'absorption plus rapide peut-être par inhalation d'aérosols générés lors de la reconstitution du médicament.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du cyclophosphamide urinaire, réalisé sur des échantillons prélevés au début et à la fin du même poste, a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés au cyclophosphamide. La différence entre les concentrations de cyclophosphamide en fin et début de poste reflète l'exposition du jour même. Ce paramètre est très spécifique. Le dosage dans les urines de 24 heures n'est pas préconisé en raison du risque de contamination de l'échantillon.

Les taux de cyclophosphamide urinaire sont généralement mal corrélés aux concentrations atmosphériques ou aux quantités de cytostatiques manipulées en raison de l'existence probable d'une absorption par voies cutanée et digestive du fait de la contamination des surfaces. Pour l'interprétation des résultats, on se basera sur les études réalisées en milieu de soins.

Dans le cas des prélèvements d'urines réalisés sur 24 heures, les valeurs moyennes de cyclophosphamide urinaire chez les personnels exposés (infirmières, préparateurs en pharmacie) sont inférieures à 1 µg/24h dans la plupart des études bien que l'on note une large gamme de valeurs publiées (d'indétectables jusqu'à 38 µg/24h). Les études récentes rapportent des taux urinaires moyens compris entre 4,6 et 210 ng/24h.

Une étude canadienne réalisée chez 103 personnels de santé exposés retrouve des taux urinaires moyens de 67 ng/L de cyclophosphamide (urines de 24 heures).

La plupart des études récentes sont réalisées sur des échantillons d'urines prélevés en début et en fin de poste, après plusieurs postes probablement en raison de l'amélioration des seuils de sensibilité des techniques analytiques qui permettent désormais de détecter de faibles quantités de cyclophosphamide dans ce type d'échantillon. Cela constitue une alternative au prélèvement sur 24 heures, de réalisation difficile en pratique et exposant à des contaminations externes du fait de prélèvements multiples sur le lieu de travail.

Dans une étude française, sur 635 prélèvements urinaires (début et fin de poste) chez plus de 110 personnels de santé (10 unités de reconstitution de chimiothérapie et 8 unités cliniques), le cyclophosphamide est détectable dans 3,6 % des échantillons (23 / 635), avec une concentration médiane de 40,7 ng/L (20,1 à 1 850) (prélèvement en début et fin de poste).

Le dosage du 4-oxo (ou 4-cyto) cyclophosphamide urinaire, métabolite inactif du cyclophosphamide en fin de poste de travail a pu être proposé, mais aucune donnée n'est disponible chez les travailleurs exposés. Ce paramètre ne présente pas d'avantage comparé au dosage du cyclophosphamide urinaire.

Interférences - interprétation

Dans l'interprétation des résultats il faudra tenir compte de l'absorption percutanée, souvent prédominante, et éventuellement digestive.

Certains médicaments peuvent entraîner une induction (dexaméthasone et certains anticonvulsifs) ou une inhibition (allopurinol, chloramphénicol, chlopromazine, fluconazole, névirapine, ranitidine, prednisolone et thiotépa) du métabolisme du cyclophosphamide.

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible (la chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-SM/SM) est une méthode de choix).

Il est indispensable de prendre certaines précautions lors des prélèvements d'urines (prélèvements en dehors des locaux de travail et lavage des mains systématique avant chaque miction, indication de la diurèse totale ou des diurèses fractionnées selon le type de recueil) et de l'acheminement au laboratoire (au mieux congélation à -20°C, transport sous carboglace) afin notamment d'éviter toute source de contamination ou altération des échantillons. Il est nécessaire de prendre contact avec le laboratoire qui effectue le dosage pour se procurer les flacons destinés à la collecte des urines ainsi que les instructions précises sur la procédure d'échantillonnage et les modalités de conservation et de transport des flacons.

Bibliographie spécifique

- Ahrens R, Beaudoin L, Eickmann U, Falcy M et al. - Sécurité dans la manipulation des cytostatiques. Documentation de base : documents de travail destinés aux fonctionnaires de sécurité. ISSA Prevention Series 2019 (F). Hambourg : AISS ; 1996 : 93 p.
- Barbieri A, Sabatini L, Indiveri P, Bonfiglioli R et al. - Simultaneous determination of low levels of methotrexate and cyclophosphamide in human urine by micro liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2006 ; 20 (12) : 1889-893.
- Boddy AV, Yule SM - Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet*. 2000 ; 38 (4) : 291-304.
- Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y et al. - Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2016 ; 1038 : 109-17.
- Cyclophosphamide. In: Médicaments utilisés en oncologie. 4ème édition. *Doss Cent Natl Inf Medicam Hosp*. 2001 ; 22 (1-2) : 145-48.
- Cyclophosphamide and ifosfamide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 563, 638 p.
- Cyclophosphamide monograph. In: Drugdex. Thomson Reuters <http://www.thomsonhc.com>.
- Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A et al. - Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med*. 1994 ; 51 (4) : 229-33.
- Hedmer M - Monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. Doctoral Dissertation. Lund: Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2006 : 56 ; 2006 : 70 p.
- Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L et al. - Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet*. 1984 ; 1 (8370) : 186-88.
- Hon CY, Teschke K, Shen H, Demers PA et al. - Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (7) : 933-41.
- Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pigeon M et al. - A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antineoplastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 ; 154 : 245-51.

-
- Kibby T - A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2017 ; 14 (3) : 159-74.
 - Ndaw S, Denis F, Langard E, Marsan P et al. - Médicaments cytotoxiques et exposition professionnelle. Bilan de l'étude réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers et 300 personnels soignants en France. *Arch Mal Prof Environ.* 2012 ; 73 (3) : 459.
 - Poupeau C, Roland C, Bussièrès JF - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *J Can Pharm Hosp.* 2016 ; 69 (5) : 376-87.
 - Sessink PJ, Bos RP - Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf.* 1999 ; 20 (4) : 347-59.
 - Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, Hashida T et al. - Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 ; 17 (1) : 20-28.
 - Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H et al. - Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013 ; 57 (2) : 251-60.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Cyclophosphamide urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	urines de début et de fin de poste.
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 261 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 50.0 € à 57.8 €, prix moyen 54.27 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 37.8 €

Renseignements utiles pour le dosage de 4-Oxocyclophosphamide urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 275 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2009 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2017

Cyfluthrine

Famille _____ Pesticides pyréthriinoïdes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 68359-37-5

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (ou FPBA) urinaire
- Acides cis/trans DCCA urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Les pyréthriinoïdes de synthèse (PS) sont absorbées en milieu professionnel principalement rapidement par voie respiratoire (sous forme de poussières ou d'aérosols) mais aussi par voie cutanée (environ 2 % de la dose appliquée) ; par voie digestive, entre 40 et 60 % de la dose sont absorbés.

La demi-vie plasmatique de la cyfluthrine est de l'ordre de 0,5 à 2 heures.

La cyfluthrine se distribue largement et rapidement dans la plupart des tissus (surtout ceux riches en lipides).

La cyfluthrine est rapidement métabolisée au niveau hépatique, par hydrolyse de la fonction ester suivie d'une oxydation avec formation :

- d'acides cis-DCCA et trans-DCCA (acides cis- et trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ou cis-, trans-CI2CA) pour la cyfluthrine,

- d'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (FPBA) spécifique de la cyfluthrine.

Ces métabolites (cis- et trans-DCCA, FPBA) sont partiellement conjugués (glucuro-, sulfo-...) puis éliminés rapidement dans les urines. Une faible partie est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

L'élimination urinaire représente entre 50 et 60 % de la dose absorbée par voie orale dont plus de 90 % sont éliminés en 48 heures. L'élimination fécale avoisine 10 à 26 % de la dose absorbée.

Les demi-vies d'élimination urinaire des métabolites de la cyfluthrine varient entre 6 et 27 heures en fonction du composé et de la voie d'exposition. Les demi-vies d'élimination urinaire du FPBA, du cis-DCCA et du trans-DCCA sont voisines de 6,5 heures lors d'une exposition à la cyfluthrine.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du FPBA urinaire en fin de poste (ou pendant les 24 heures suivant le début de l'exposition) est intéressant pour apprécier l'exposition à la cyfluthrine, car il est spécifique. Le FPBA est éliminé dans les urines pendant plusieurs jours en quantité non négligeable.

Les dosages des cis-DCCA et trans-DCCA urinaires sont également proposés en fin de poste pour les salariés exposés à la cyfluthrine. Ce paramètre est le reflet de l'exposition du jour même. Des médianes de concentrations de cis-DCCA de l'ordre de 1,8 µg/g. de créatinine chez les sujets professionnellement exposés en Europe sont notées.

Le HSL retrouve chez des sujets professionnellement exposés que 95 % des taux de cis-DCCA urinaires sont inférieurs à 1,2 µmol/mol de créatinine (soit 2,2 µg/g. de créatinine).

Un ratio de 2 est retrouvé pour le trans-DCCA / cis-DCCA dans la population générale, indiquant une exposition principalement par voie orale ou respiratoire plutôt que cutanée.

Le dosage plasmatique de la cyfluthrine a également été proposé mais les données sont peu nombreuses. Ce paramètre est moins sensible que le dosage des métabolites urinaires et la demi-vie plasmatique étant très courte, il est difficilement utilisable en pratique courante ; il est absent du plasma de la population générale (limite de détection de la méthode de dosage à 5 µg/L).

Interférences - Interprétation

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, certains auteurs proposent une stratégie avec au moins 3 prélèvements à différents moments : avant exposition, en fin de poste le jour du début d'exposition et le lendemain matin avant le poste (pour prendre en compte l'exposition par voie cutanée).

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de la consommation alimentaire et en particulier de fruits et surtout de légumes (tomates qui augmentent les taux des métabolites urinaires), de la saison, des usages domestiques de pyréthrinoïdes.

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Hardt J, Angerer J - Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 ; 76 (7) : 492-98.
- Hays SM, Aylward LL, Gagné M, Krishnan K - Derivation of Biomonitoring Equivalents for cyfluthrin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009 ; 55 (3) : 268-75.
- Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J - Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*. 2006 ; 209 (3) : 293-99.
- Leng G, Kühn KH, Idel H - Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Total Environ*. 1997 ; 199 (1-2) : 173-81.
- Pyrethroids. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 513-51, 638 p.
- Ratelle M, Côté J, Bouchard M - Time courses variability of pyrethroid biomarkers of exposure in a group of agricultural workers in Quebec, Canada. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016 ; 89 (5) : 767-83.
- Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP - Pyrethroids: exposure and health effects--an update. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 ; 218 (3) : 281-92.
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res*. 2018 ; 164 : 597-624.
- Toxicological Profile for pyrethrins and pyrethroids. ATSDR, 2003 (www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp).
- Wang D, Kamijima M, Imai R, Suzuki T et al. - Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *J Occup Health*. 2007 ; 49 (6) : 509-14.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (ou FPBA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque urinaire < 0,98 µg/g. de créatinine (< 0,82 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). Biomonitoring Equivalents (BEs) pour une exposition à la cyfluthrine : Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque urinaire (sur les urines de 24 heures) = 240 µg/L (310 µg/g. de créatinine), issu de la Reference Dose RfD de l'USEPA de 2002 (Hays SM, 2009).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque urinaire (après hydrolyse) en fin de poste de travail (sans valeur définie) (dernière modification < 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 253 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acides cis/trans DCCA urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide cis-DCCA urinaire < 1,24 µg/g. de créatinine (< 1,42 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). Acide trans-DCCA urinaire < 2,64 µg/g. de créatinine (< 3,85 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acides cis- et trans-DCCA urinaires (après hydrolyse) en fin de poste (sans valeur définie) (dernière modification < 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 206 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2018

Cyhalothrine - Lambda-Cyhalothrine

Famille	Pesticides pyréthriinoïdes
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	68085-85-8
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : Lambda-Cyhalothrine (91465-08-6)■

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Les pyréthriinoïdes de synthèse (PS) sont absorbées en milieu professionnel principalement rapidement par voie respiratoire (sous forme de poussières ou d'aérosols) mais aussi, pour une faible part, par voie cutanée (< 1 % de la dose appliquée) ; par voie digestive, entre 40 et 60 % de la dose sont absorbés.

Après administration par voie orale de lambda-cyhalothrine, le pic plasmatique est observé environ 3-6 heures après ingestion pour les deux métabolites (acide cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique ou CFMP et 3-PBA), et leurs demi-vies plasmatiques sont de 6 et 8 heures respectivement. Après contact cutané, le pic plasmatique est atteint environ 4 à 10 heures après arrêt de l'exposition et leurs demi-vies plasmatiques sont de 7-8 heures pour le 3-PBA et 11 heures pour le CFMP.

Les cyhalothrine et lambda-cyhalothrine se distribuent largement et rapidement dans la plupart des tissus (surtout ceux riches en lipides).

Les cyhalothrine et lambda-cyhalothrine sont rapidement métabolisées au niveau hépatique, par hydrolyse de la fonction ester suivie d'une oxydation avec formation :

- d'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) pour la plupart des pyréthriinoïdes de synthèse sauf la cyfluthrine,
- d'acide cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique (CFMP).

Le 3-PBA est partiellement conjugué (glucuro-, sulfo-...) pour la lambda-cyhalothrine puis éliminé rapidement dans les urines ; 35 à 50 % de la dose administrée sont éliminés sous forme de métabolites. Une faible partie est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

L'élimination urinaire représente entre 50 et 60 % de la dose absorbée par voie orale dont plus de 90 % sont éliminés en 48 heures. L'élimination fécale avoisine 10 à 26 % de la dose absorbée.

Les demi-vies d'élimination urinaire des métabolites des cyhalothrine et lambda-cyhalothrine varient entre 6 et 27 heures en fonction du composé et de la voie d'exposition. Après contact cutané, la demi-vie d'élimination du 3-PBA est voisine de 7-8 heures ; celle du CFMP de 15-16 heures. Les métabolites sont totalement éliminés en 84 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du 3-PBA urinaire en fin de poste de travail (ou en début de poste et fin de semaine) a été proposé pour la surveillance biologique de salariés exposés. Ce paramètre est commun à plusieurs PS (cyhalothrine, deltaméthrine...) sauf à la cyfluthrine.

Aucune corrélation nette n'est retrouvée avec l'intensité de l'exposition : chez les sujets professionnellement exposés en Europe (niveaux non précisés), des médianes de concentrations de 3-PBA urinaire de l'ordre de 1 à 5 µg/g. de créatinine sont observées. Les concentrations urinaires médianes de 3-PBA chez des applicateurs d'alpha-cyperméthrine peuvent atteindre des taux de 16 µg/g. de créatinine pendant l'application (en Egypte).

Le HSL retrouve chez des sujets professionnellement exposés que 95 % des taux de 3-PBA urinaires sont inférieurs à 2,4 µmol/mol de créatinine (soit 4,6 µg/g. de créatinine), proches du niveau de la population générale.

Interférences - Interprétation

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, certains auteurs proposent une stratégie avec le dosage d'au moins 3 prélèvements à différents moments :

avant exposition, en fin de poste le jour du début d'exposition et le lendemain matin avant le poste (pour prendre en compte l'exposition par voie cutanée).

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de la consommation alimentaire et en particulier de fruits et surtout de légumes (tomates qui augmentent les taux des métabolites urinaires), de la saison, des usages domestiques de pyréthrinoïdes.

Bibliographie spécifique

- Ahn KC, Gee SJ, Kim HJ, Aronov PA et al. - Immunochemical analysis of 3-phenoxybenzoic acid, a biomarker of forestry worker exposure to pyrethroid insecticides. *Anal Bioanal Chem.* 2011 ; 401 (4) : 1285-93.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Ferland S, Côté J, Ratelle M, Thuot R et al. - Detailed urinary excretion time courses of biomarkers of exposure to permethrin and estimated exposure in workers of a corn production farm in Quebec, Canada. *Ann Occup Hyg.* 2015 ; 59 (9) : 1152-67.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Hardt J, Angerer J - Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (7) : 492-98.
- Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J - Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 ; 209 (3) : 293-99.
- Khemiri R, Côté J, Fetoui H, Bouchard M - Documenting the kinetic time course of lambda-cyhalothrin metabolites in orally exposed volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Toxicol Lett.* 2017 ; 276 : 115-21.
- Khemiri R, Côté J, Fetoui H, Bouchard M - Kinetic time courses of lambda-cyhalothrin metabolites after dermal application of Matador EC 120 in volunteers. *Toxicol Lett.* 2018 ; 296 : 132-38.
- Pyrethroids. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 513-51, 638 p.
- Ratelle M, Côté J, Bouchard M - Time courses variability of pyrethroid biomarkers of exposure in a group of agricultural workers in Quebec, Canada. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016 ; 89 (5) : 767-83.
- Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP - Pyrethroids: exposure and health effects--an update. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 ; 218 (3) : 281-92.
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res.* 2018 ; 164 : 597-624.
- Toxicological Profile for pyrethrins and pyrethroids. ATSDR, 2003 (www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp).
- Wang D, Kamijima M, Imai R, Suzuki T et al. - Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *J Occup Health.* 2007 ; 49 (6) : 509-14.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire < 3,5 µg/g. de créatinine (< 4,4 µg/L) (95^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ début de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 216 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 €

Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2018

Cyperméthrine - Perméthrine

Famille	Pesticides pyréthrinoïdes
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	52315-07-8
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : Perméthrine (52645-53-1)■

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire
- Acides cis/trans DCCA urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Les pyréthrinoïdes de synthèse (PS) sont absorbées en milieu professionnel principalement rapidement par voie respiratoire (sous forme de poussières ou d'aérosols) mais aussi par voie cutanée (environ 2 % de la dose appliquée) ; par voie digestive, entre 40 et 60 % de la dose sont absorbés.

La cyperméthrine et la perméthrine se distribuent largement et rapidement dans la plupart des tissus (surtout ceux riches en lipides).

La cyperméthrine et la perméthrine sont rapidement métabolisées au niveau hépatique, par hydrolyse de la fonction ester suivie d'une oxydation avec formation :

- d'acides cis-DCCA et trans-DCCA (acides cis- et trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ou cis-, trans-CI2CA),
- d'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA).

Ces métabolites (cis- et trans-DCCA, 3-PBA) sont partiellement conjugués (glucuro-, sulfo-...) puis éliminés rapidement dans les urines. Une faible partie est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

L'élimination urinaire représente entre 50 et 60 % de la dose absorbée par voie orale dont plus de 90 % sont éliminés en 48 heures. L'élimination fécale avoisine 10 à 26 % de la dose absorbée.

Les demi-vies d'élimination urinaire de la cyperméthrine et la perméthrine varient en fonction du composé et de la voie d'exposition. Les demi-vies d'élimination urinaire sont de 6 heures environ pour le trans-DCCA urinaire et de 9 heures environ pour le 3-PBA urinaire lors d'une exposition à la perméthrine. Une exposition par voie cutanée retarde le pic d'élimination de plusieurs heures (jusque 30 heures) avec des concentrations urinaires de cis-DCCA et de 3-PBA supérieures au niveau de base chez des applicateurs de cyperméthrine jusque 7 à 11 jours après arrêt de l'exposition. Le ratio de trans/cis-DCCA est d'environ 1 après exposition à la cyperméthrine par voie cutanée ; il est de l'ordre de 2 après exposition par voie orale ou inhalatoire.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du 3-PBA urinaire en fin de poste de travail (ou en début de poste et fin de semaine) a été proposé pour la surveillance biologique de salariés exposés. Ce paramètre est commun à plusieurs PS (cyhalothrine, deltaméthrine...) sauf à la cyfluthrine.

Aucune corrélation nette n'est retrouvée avec l'intensité de l'exposition : chez les sujets professionnellement exposés en Europe (niveaux non précisés), des médianes de concentrations de 3-PBA urinaire de l'ordre de 1 à 5 µg/g. de créatinine sont observées. Les concentrations urinaires médianes de 3-PBA chez des applicateurs d'alpha-cyperméthrine peuvent atteindre des taux de 16 µg/g. de créatinine pendant l'application (en Egypte).

Le HSL retrouve chez des sujets professionnellement exposés que 95 % des taux de 3-PBA urinaires sont inférieurs à 2,4 µmol/mol de créatinine (soit 4,6 µg/g. de créatinine), proches du niveau de la population générale.

Les dosages des cis-DCCA et trans-DCCA urinaires sont également proposés en fin de poste (pour les salariés exposés à la cyperméthrine, perméthrine et cyfluthrine). Ce paramètre est le reflet de l'exposition du jour même. Des médianes de concentrations de cis-DCCA de l'ordre de 1,8 µg/g. de créatinine chez les sujets professionnellement exposés en Europe sont notées. Les concentrations urinaires médianes de cis-DCCA chez des applicateurs d'alpha-cyperméthrine peuvent atteindre des taux de 17 µg/g. de créatinine pendant l'application (en Egypte).

Le HSL retrouve chez des sujets professionnellement exposés que 95 % des taux de cis-DCCA urinaires sont inférieurs à 1,2 µmol/mol de créatinine (soit 2,2 µg/g. de créatinine).

Un ratio de 2 est retrouvé pour le trans-DCCA / cis-DCCA dans la population générale, indiquant une exposition principalement par voie orale ou respiratoire plutôt que cutanée.

Le dosage plasmatique de la cyperméthrine a également été proposé mais les données sont peu nombreuses. Ce paramètre est moins sensible que le dosage des métabolites urinaires et la demi-vie plasmatique étant très courte, il est difficilement utilisable en pratique courante ; il est absent du plasma de la population générale (limite de détection de la méthode de dosage à 5 µg/L).

Le dosage urinaire de la cyperméthrine a été proposé pour la surveillance de salariés exposés mais les données sont peu nombreuses.

Interférences - Interprétation

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, certains auteurs proposent une stratégie avec au moins 3 prélèvements à différents moments : avant exposition, en fin de poste le jour du début d'exposition et le lendemain matin avant le poste (pour prendre en compte l'exposition par voie cutanée).

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de la consommation alimentaire et en particulier de fruits et surtout de légumes (tomates qui augmentent les taux des métabolites urinaires), de la saison, des usages domestiques de pyréthrinoïdes.

Dans la population générale, les taux de 3-PBA urinaire (le 3-PBA urinaire étant le plus fréquemment retrouvé dans les urines) sont deux fois supérieurs à ceux de trans-DCCA, eux-mêmes deux fois plus élevés que ceux de cis-DCCA.

Bibliographie spécifique

- Ahn KC, Gee SJ, Kim HJ, Aronov PA et al. - Immunochemical analysis of 3-phenoxybenzoic acid, a biomarker of forestry worker exposure to pyrethroid insecticides. *Anal Bioanal Chem.* 2011 ; 401 (4) : 1285-93.
- Buckley TJ, Geer LA, Connor TH, Robertson S et al. - A pilot study of workplace dermal exposures to cypermethrin at a chemical manufacturing plant. *J Occup Environ Hyg.* 2011 ; 8 (10) : 600-08.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Ferland S, Côté J, Ratelle M, Thuot R et al. - Detailed urinary excretion time courses of biomarkers of exposure to permethrin and estimated exposure in workers of a corn production farm in Quebec, Canada. *Ann Occup Hyg.* 2015 ; 59 (9) : 1152-67.
- Fortes C, Mastroeni S, Pilla MA, Antonelli G et al. - The relation between dietary habits and urinary levels of 3-phenoxybenzoic acid, a pyrethroid metabolite. *Food Chem Toxicol.* 2013 ; 52 : 91-96.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Hardt J, Angerer J - Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (7) : 492-98.
- Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J - Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 ; 209 (3) : 293-99.
- Leng G, Kühn KH, Idel H - Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Total Environ.* 1997 ; 199 (1-2) : 173-81.
- Pyrethroids. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 513-51, 638 p.
- Ratelle M, Côté J, Bouchard M - Time courses variability of pyrethroid biomarkers of exposure in a group of agricultural workers in Quebec, Canada. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016 ; 89 (5) : 767-83.
- Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP - Pyrethroids: exposure and health effects--an update. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 ; 218 (3) : 281-92.
- Singleton ST, Lein PJ, Farahat FM, Farahat T et al. - Characterization of alpha-cypermethrin exposure in Egyptian agricultural workers. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 ; 217 (4-5) : 538-45.
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res.* 2018 ; 164 : 597-624.
- Toxicological Profile for pyrethrins and pyrethroids. ATSDR, 2003 (www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp).
- Tuomainen A, Kangas J, Liesivuori J, Manninen A - Biological monitoring of deltamethrin exposure in greenhouses. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996 ; 69 (1) : 62-64.
- Wang D, Kamijima M, Imai R, Suzuki T et al. - Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *J Occup Health.* 2007 ; 49 (6) : 509-14.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire < 3,5 µg/g. de créatinine (< 4,4 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 216 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acides cis/trans DCCA urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide cis-DCCA urinaire < 1,24 µg/g. de créatinine (< 1,42 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). Acide trans-DCCA urinaire < 2,64 µg/g. de créatinine (< 3,85 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acides cis- et trans-DCCA urinaires (après hydrolyse) en fin de poste (sans valeur définie) (dernière modification < 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 206 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2018

Deltaméthrine

Famille	Pesticides pyréthriinoïdes
Fiche(s) toxicologique(s)	193
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	52918-63-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire
- Acide cis-DBCA urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Les pyréthriinoïdes de synthèse (PS) sont absorbées en milieu professionnel principalement rapidement par voie respiratoire (sous forme de poussières ou d'aérosols) mais aussi par voie cutanée (environ 2 % de la dose appliquée) ; par voie digestive, entre 40 et 60 % de la dose sont absorbés.

Lors d'une administration par voie orale de deltaméthrine, le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures.

La deltaméthrine se distribue largement et rapidement dans la plupart des tissus (surtout ceux riches en lipides).

La deltaméthrine est rapidement métabolisée au niveau hépatique, par hydrolyse de la fonction ester suivie d'une oxydation avec formation :

- d'acide cis-DBCA (ou acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ou cis-Br2CA) spécifique de la deltaméthrine,
- d'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA).

Ces métabolites (cis-DBCA, 3-PBA) sont partiellement conjugués (glucuro-, sulfo-...) puis éliminés rapidement dans les urines. Une faible partie est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

L'élimination urinaire représente entre 50 et 60 % de la dose absorbée par voie orale dont plus de 90 % sont éliminés en 48 heures. L'élimination fécale avoisine 10 à 26 % de la dose absorbée.

Les demi-vies d'élimination urinaire des métabolites de la deltaméthrine varient entre 6 et 27 heures en fonction du composé et de la voie d'exposition.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du 3-PBA urinaire en fin de poste de travail (ou en début de poste et fin de semaine) a été proposé pour la surveillance biologique de salariés exposés. Ce paramètre est commun à plusieurs PS (cyperméthrine, deltaméthrine...) sauf à la cyfluthrine.

Aucune corrélation nette n'est retrouvée avec l'intensité de l'exposition : chez les sujets professionnellement exposés en Europe (niveaux non précisés), des médianes de concentrations de 3-PBA urinaire de l'ordre de 1 à 5 µg/g. de créatinine sont observées.

Le HSL retrouve chez des sujets professionnellement exposés que 95 % des taux de 3-PBA urinaires sont inférieurs à 2,4 µmol/mol de créatinine (soit 4,6 µg/g. de créatinine), proches du niveau de la population générale.

Le dosage du cis-DBCA urinaire en fin de poste peut être utile pour la surveillance des salariés exposés à la deltaméthrine mais ce marqueur paraît peu sensible. Des effets loco-régionaux réversibles (dysesthésies...) peuvent être retrouvés même pour des concentrations urinaires en DBCA inférieures à 0,1 µg/L.

Le dosage urinaire de la deltaméthrine a été proposé pour la surveillance de salariés exposés mais les données sont peu nombreuses.

Interférences - Interprétation

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, certains auteurs proposent une stratégie avec au moins 3 prélèvements à différents moments : avant exposition, en fin de poste le jour du début d'exposition et le lendemain matin avant le poste (pour prendre en compte l'exposition par voie cutanée).

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de la consommation alimentaire et en particulier de fruits et surtout de légumes (tomates qui

augmentent les taux des métabolites urinaires), de la saison, des usages domestiques de pyréthrinoïdes.

Dans la population générale, les taux de 3-PBA urinaire (le 3-PBA urinaire étant le plus fréquemment retrouvé dans les urines) sont deux fois supérieurs à ceux du cis-DBCA.

Bibliographie spécifique

- Ahn KC, Gee SJ, Kim HJ, Aronov PA et al. - Immunochemical analysis of 3-phenoxybenzoic acid, a biomarker of forestry worker exposure to pyrethroid insecticides. *Anal Bioanal Chem.* 2011 ; 401 (4) : 1285-93.
- Aylward LL, Krishnan K, Kirman CR, Nong A et al. - Biomonitoring Equivalents for deltamethrin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011 ; 60 (2) : 189-99.
- Fortes C, Mastroeni S, Pilla MA, Antonelli G et al. - The relation between dietary habits and urinary levels of 3-phenoxybenzoic acid, a pyrethroid metabolite. *Food Chem Toxicol.* 2013 ; 52 : 91-96.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Hardt J, Angerer J - Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (7) : 492-98.
- Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J - Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 ; 209 (3) : 293-99.
- Leng G, Kühn KH, Idel H - Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Total Environ.* 1997 ; 199 (1-2) : 173-81.
- Pyrethroids. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 513-51, 638 p.
- Ratelle M, Côté J, Bouchard M - Time courses variability of pyrethroid biomarkers of exposure in a group of agricultural workers in Quebec, Canada. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016 ; 89 (5) : 767-83.
- Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP - Pyrethroids: exposure and health effects--an update. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 ; 218 (3) : 281-92.
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res.* 2018 ; 164 : 597-624.
- Toxicological Profile for pyrethrins and pyrethroids. ATSDR, 2003 (www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp).
- Tuomainen A, Kangas J, Liesivuori J, Manninen A - Biological monitoring of deltamethrin exposure in greenhouses. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996 ; 69 (1) : 62-64.
- Wang D, Kamijima M, Imai R, Suzuki T et al. - Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *J Occup Health.* 2007 ; 49 (6) : 509-14.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide 3-phénoxybenzoïque urinaire < 3,5 µg/g. de créatinine (< 4,4 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 216 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide cis-DBCA urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide cis-DBCA urinaire < 2,18 µg/g. de créatinine (< 2,33 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). Biomonitoring Equivalents (BEs) pour une exposition à la deltaméthrine : DBCA urinaire (sur les urines de 24 heures) = 50 µg/L (70 µg/g. de créatinine) (adultes), issu de la Reference Dose RfD de l'USEPA de 2010 (Aylward LL, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acide cis-DBCA urinaire (après hydrolyse) en fin de poste de travail (sans valeur définie) (dernière modification < 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 296 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2018

4,4'-Diaminodiphénylméthane

Famille _____ Amines aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 218

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 101-77-9

Substances concernées _____

■ **Synonymes :**

4,4'-Méthylènedianiline ; p,p'-Diaminodiphénylméthane ; MDA ; DDM ; DADP ; DADPM

Dosages disponibles pour cette substance

- 4,4'- Diaminodiphénylméthane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Les voies d'absorption sont surtout cutanée (28 % de la dose totale absorbée) mais aussi pulmonaire.

Le 4,4'-diaminodiphénylméthane (MDA) est métabolisé par une N-acétylation (voie de détoxification) mais aussi potentiellement par une N-hydroxylation. Une N-oxydation est également possible avec formation d'adduits à l'hémoglobine.

La MDA est éliminée dans les urines sous forme inchangée (environ 15 %) et sous formes glucuroconjuguées et N-acétylées (monoacétylée environ 50 % et diacétylée environ 5 %).

La demi-vie d'élimination de la MDA sanguine est de 13 heures, celle de la MDA urinaire d'environ 6 heures ; lors d'une exposition par voie cutanée l'élimination urinaire de la MDA est retardée. L'élimination urinaire représenterait environ 20 % de la dose absorbée.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les concentrations urinaires du 4,4'-diaminodiphénylméthane (après hydrolyse) en fin de journée et fin de semaine de travail sont le reflet de l'intensité de l'exposition du jour même et de la veille. En cas d'exposition par inhalation, le pic d'élimination apparaît en fin de journée ; en cas d'exposition par voie cutanée, il peut apparaître le lendemain matin et dans ce cas, un prélèvement en début de poste suivant peut traduire plus précisément l'exposition à la MDA de la veille. La faible volatilité et la forte pénétration cutanée de la MDA rendent très utile la surveillance biologique pour apprécier l'intensité de l'exposition. Il existe de grandes variations individuelles de l'excrétion urinaire de la MDA et la corrélation avec l'intensité de l'exposition n'est pas toujours bonne.

La Commission allemande recommande, lors d'une exposition à la MDA, le dosage urinaire du 4,4'-diaminodiphénylméthane (MDA) après hydrolyse en fin de poste de travail, mais il n'existe pas de données suffisantes pour fixer une valeur BLW (valeur supprimée en 2014) (BLW : valeur de référence biologique : valeur fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles une valeur BAT ne peut être établie ; cette valeur est basée sur des informations fournies par le médecin du travail ainsi que sur des données biologiques. L'observance de cette valeur n'exclut pas un risque d'effets sur la santé).

Le SCOEL a établi une valeur guide biologique (BGV) à 1 µg/L pour la MDA urinaire ; cette valeur correspond à la limite de détection de la méthode en chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (GC-ECD).

Dans une étude chez des travailleurs de l'industrie aéronautique, alors que la moyenne des niveaux d'exposition n'excédait pas 0,1 µg/m³, la médiane des concentrations de MDA urinaire (après hydrolyse) en fin de poste était de 4,2 µg/L (et 90 % des échantillons supérieurs à la limite de détection ; 95^{ème} percentile à 23,6 µg/L).

D'après les données biométriologiques du HSL (1 098 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de MDA urinaire (après hydrolyse, moment non précisé), est de 5,2 µmol/mol de créatinine (soit 9,1 µg/g. de créatinine ou environ 12,8 µg/L) chez des sujets professionnellement exposés.

Le dosage du 4,4'-diaminodiphénylméthane sanguin en fin de poste et fin de semaine a été proposé. Une bonne corrélation existerait entre les concentrations sanguines et urinaires de MDA.

Dans la population générale, la valeur au 95^{ème} percentile pour la MDA plasmatique est de 0,3 µg/L (inférieure à la limite de détection de la méthode de dosage disponible).

Le dosage des adduits MDA-hémoglobine a pu être proposé et reflèterait l'exposition des 3 mois précédents. Mais très peu de données sont disponibles. Ces marqueurs peuvent également être retrouvés chez des travailleurs exposés au diisocyanate de diphenylméthane (MDI).

Une concentration intraérythrocytaire de MDA (libéré à partir du conjugué 4,4'-diaminodiphénylméthane-hémoglobine) inférieure à 5 ng/L est retrouvée chez des sujets en âge de travailler non professionnellement exposés (valeur BAR 2010).

Interférences - Interprétation

La MDA est un métabolite commun au diisocyanate de diphenylméthane (MDI).

On se méfiera d'une contamination de l'échantillon.

Bibliographie spécifique

- Brunmark P, Bruze M, Skerfving S, Skarping G - Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67 (2) : 95-100.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Dalene M, Skarping G, Brunmark P - Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline by the analysis of urine and blood samples. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67 (2) : 67-72.
- 4,4-Methylene dianiline (MDA). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 405-17, 638 p.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Diaminodiphenylmethane [MDA]. SCOEL/SUM107. European Commission, 2012 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=7724&langId=en>).
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis-(2-ortho-chloroaniline) (MOCA) - 2. Comparative interest of "free" and "total" MOCA in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (4) : 229-37.
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 68 (1) : 44-51.
- Sabbioni G - Hemoglobin adducts and urinary metabolites of arylamines and nitroarenes. *Chem Res Toxicol*. 2017 ; 30 (10) : 1733-66.
- Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jönsson BA - Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (7) : 541-46.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Weiss T, Schuster H, Müller J, Schaller K-H et al. - Dermal uptake and excretion of 4,4'-methylenedianiline during rotor blade production in helicopter industry--An intervention study. *Ann Occup Hyg*. 2011 ; 55 (8) : 886-92.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire < 0,4 µg/L (95^{ème} percentile) (Sennbro CJ, 2005).

4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire < 1 µg/L (valeur BGV 2012).

4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire (après hydrolyse) < 0,5 µg/L : Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR 2010).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur BLW de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2011).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

4,4'-Méthylènedianiline urinaire = 3 µmol/mol de créatinine (soit 5,3 µg/g. de créatinine) en fin de poste et fin de semaine si exposition par inhalation ; début de poste, fin de semaine si exposition par voie dermale, avec une valeur cible de 0,5 µmol/mol de créatinine (soit 0,9 µg/g. de créatinine) (dernière modification 2014).

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste (ou début de poste)

Facteur de conversion

1 µmol/L = 198 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 21.5 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 52.5 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2017 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Dichlorométhane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	34
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	75-09-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Chlorure de méthylène

Dosages disponibles pour cette substance

- Carboxyhémoglobine sanguine
- Dichlorométhane sanguin
- Dichlorométhane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané, ainsi qu'une mention peau proposée par le CES VLEP de l'ANSES pour le dichlorométhane.

Le dichlorométhane (DCM) est absorbé essentiellement et rapidement par voie respiratoire en raison de sa volatilité (30 à 75 % de la quantité absorbée selon la concentration et la durée d'exposition) mais aussi par voie cutanée (sous forme liquide environ 10 %, négligeable sous forme de vapeurs).

Il se distribue dans tout l'organisme notamment dans le tissu adipeux. Le pic plasmatique est atteint vers la 2^{ème} heure.

Environ 95 % sont métabolisés rapidement selon deux voies principales : l'une oxydative cytochrome P450 dépendante avec formation de CO (via un intermédiaire instable le chlorure de formyle (ou chlorure de méthanoyle) HCOCL) et CO₂, l'autre glutathion dépendante (GSTT1) non saturable avec formation de composés réactifs : formaldéhyde, aldéhydes et acide formiques. La voie oxydative est prépondérante aux faibles concentrations (< 100 ppm) et saturable à partir de 200 ppm. La biotransformation du DCM est dose dépendante, avec à forte exposition une faible métabolisation et une grande proportion de dichlorométhane éliminée dans l'air expiré sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination du dichlorométhane sanguin est de moins de 1 heure (5 à 40 minutes).

Le CO formé va se lier à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (demi-vie de 7 à 10 heures, pic d'HbCO atteint à la 2^{ème} heure après arrêt de l'exposition).

Environ 25 à 35 % du produit absorbé par inhalation sont éliminés rapidement (en 5 heures environ après la fin de l'exposition) sous forme de CO et CO₂ dans l'air expiré avec un pic après 1 à 2 heures d'exposition, environ 5 % sous forme inchangée dans l'air exhalé et pour une très faible part sous forme inchangée par voie urinaire (< 0,1 %). La demi-vie d'élimination du dichlorométhane urinaire est d'environ 3,5 à 7 heures. Le DCM ne s'accumule pas dans l'organisme.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du dichlorométhane urinaire immédiatement en fin de poste de travail (dans les 30 minutes) est le paramètre à privilégier car spécifique et bien corrélé avec les concentrations atmosphériques. Il reflète l'exposition des 4 dernières heures au dichlorométhane. Il existe une grande variabilité individuelle des taux de DCM urinaire. La VLB proposée par l'ANSES correspond à une exposition au dichlorométhane à la VLEP-8h de 50 ppm.

Le BEI de l'ACGIH est accompagné d'une notation SQ "semi quantitative" (voir la rubrique "Questions-réponses" de la page d'accueil de Biotox).

Le dosage de la carboxyhémoglobine (HbCO) sanguine immédiatement en fin de poste de travail, permet d'apprécier l'importance de l'exposition du jour même ; c'est un paramètre utile pour la SBE uniquement chez les non-fumeurs. Il est utile de connaître le taux d'HbCO de base avant toute exposition en raison de l'interférence avec le tabac qui augmente la carboxyhémoglobinémie. Les taux d'HbCO sont bien corrélés à l'intensité de l'exposition. Ce paramètre ne peut servir d'indicateur biologique d'exposition chez les fumeurs. Une exposition à des concentrations de 50 ppm entraîne des taux d'HbCO chez le non-fumeur en fin de poste de travail de l'ordre de 3,5 % (soit du niveau des concentrations retrouvées chez les fumeurs...). La valeur de 3,5 % d'HbCO proposée par l'ANSES correspond à une exposition à la VLEP-8h (50 ppm) pour les travailleurs non-fumeurs ; c'est une valeur considérée comme à ne pas dépasser pour éviter les effets cardiovasculaires et neurologiques centraux.

Le dosage du dichlorométhane (DCM) sur sang total immédiatement en fin de poste de travail est le témoin de l'exposition de l'heure précédente. La corrélation entre concentrations de DCM sanguin et atmosphérique est moins bonne que celle entre concentrations de DCM urinaire et atmosphérique (demi-vie du DCM sanguin très courte).

Pour la Commission allemande, lors d'une exposition au dichlorométhane à des concentrations de 10 et 50 ppm, le dichlorométhane sanguin total pendant l'exposition (au moins deux heures après le début de l'exposition) est de l'ordre de 0,1 et 0,5 mg/L respectivement (valeur EKA). La VLEP-8h réglementaire et contraignante pour le dichlorométhane est de 50 ppm.

Le dosage du CO dans l'air expiré immédiatement en fin de poste de travail (retour à la normale en moins de 2 heures), est proposé pour la surveillance biologique des sujets non-fumeurs exposés au dichlorométhane ; ce paramètre n'est pas spécifique. Chez les non-fumeurs, une valeur inférieure à 5 ppm est attendue ; chez les fumeurs, les taux de CO dans l'air expiré varient de 20 à 50 ppm. La charge de travail, l'exposition répétée et le tabac augmentent les quantités exhalées. Les difficultés de prélèvements sont un frein à son utilisation en routine.

Le HSE a établi une Biological monitoring guidance value (BMGV) à 30 ppm pour le CO dans l'air de fin d'expiration, en fin de poste (équivalent à 5 % d'HbCO).

Le dosage du dichlorométhane dans l'air expiré a pu être recommandé. Pour une exposition à 50 ppm, les concentrations de dichlorométhane dans l'air expiré sont de 15 ppm en fin de poste de travail. A noter que les taux diminuent rapidement dès les 1^{ères} minutes après arrêt de l'exposition. Les difficultés de prélèvements sont un frein à son utilisation en routine.

Interférences - Interprétation

En raison de la volatilité du dichlorométhane, un protocole de prélèvement strict doit être établi pour le dosage du dichlorométhane urinaire. Le flacon de prélèvement en plastique sera rempli au maximum, immédiatement fermé.

Pour le dosage du dichlorométhane urinaire, on se méfiera d'une contamination ; les co-expositions au perchloroéthylène (même voie métabolique que le DCM) peuvent influencer les taux de dichlorométhane urinaire.

L'exposition au monoxyde de carbone, trichloroéthylène, perchloroéthylène, ainsi que la consommation de tabac et le tabagisme passif induisent la formation d'HbCO (le taux d'HbCO est dépendant de la concentration et de la durée d'exposition du jour même mais indépendant des expositions des jours précédents).

Pour le dosage de l'HbCO, l'arrêt du tabac 10 jours avant le prélèvement est utile afin de permettre une interprétation du résultat chez un fumeur ; le tabagisme passif devra également être pris en compte. L'analyse de l'HbCO devra être faite rapidement (dans la journée).

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Dichloromethane. Update 2005. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Dichloromethane (methylene chloride). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 322-27, 638 p.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Hoffer E, Tabak A, Shcherb I, Wiener A et al. - Monitoring of occupational exposure to methylene chloride: sampling protocol and stability of urine samples. *J Anal Toxicol.* 2005 ; 29 (8) : 794-98.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Lowry LK - Methylene chloride (Dichloromethane). In: Guidelines for Biological Monitoring of Chemical exposure in the workplace. Volume 2. Geneva : World Health Organization ; 1996 : 102-22, 203 p.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methylene chloride (Dichloromethane). SCOEL/SUM/130. European Commission, 2009 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6408&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Soden KJ, Marras G, Amsel J - Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride-exposed employees. *J Occup Environ Med.* 1996 ; 38 (4) : 367-71.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Ukai H, Okamoto S, Takada S, Inui S et al. - Monitoring of occupational exposure to dichloromethane by diffuse vapor sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998 ; 71 (6) : 397-404.
- 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 dichlorométhane. [no CAS : 75-09-2]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2009 : 74 p.

- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le dichlorométhane [n° CAS : 75-09-2]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2018 : 72 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Carboxyhémoglobine sanguine*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Carboxyhémoglobine sanguine < 1,5 % chez les non-fumeurs (VBR ANSES, 2018).

Carboxyhémoglobine sanguine < 1,5 % chez les non-fumeurs (95^{ème} percentile) (FIOH, 2014).

Carboxyhémoglobine sanguine = 1 à 2 % chez les non-fumeurs (moyenne) (= 5-6 % chez les fumeurs de 1 paquet/j.) (ACGIH, 2005).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Carboxyhémoglobine sanguine = 3,5 % immédiatement en fin de poste pour les non-fumeurs (VLB ANSES, 2018).

VBI européennes (BLV)

Carboxyhémoglobine sanguine = 4 % (moment non précisé) (dernière modification 2009).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Carboxyhémoglobine = 4 % immédiatement en fin de poste (dernière modification 2013).

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

immédiatement en fin de poste

Facteur de conversion

-

Intervalle de coût

Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 9.45 € à 11.55 €, prix moyen 9.87 €

Méthode Spectrophotométrie : 9.45 €

Méthode Mesure de la carboxyhémoglobine : de 8.0 € à 10.85 €, prix moyen 9.55 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Dichlorométhane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Dichlorométhane sanguin = 1 mg/L en fin de poste (dernière modification 2009).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Dichlorométhane sanguin = 500 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (dernière modification 2015). Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2004).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 84 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 20.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Dichlorométhane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Dichlorométhane urinaire = 1,6 µg/L (VBR ANSES, 2018).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Dichlorométhane urinaire = 0,2 mg/L après la fin de poste ou la fin d'exposition (VLB ANSES, 2018).
VBI européennes (BLV)	Dichlorométhane urinaire = 0,3 mg/L en fin de poste (dernière modification 2009).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Dichlorométhane urinaire = 0,3 mg/L en fin de poste (dernière modification 2005).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 84 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 32.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018 et "Renseignements utiles sur la substance" en 2017.

Diéthylène glycol

Famille	Glycols et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	225
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	111-46-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Diglycol ; DEG

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide oxalique urinaire
- Diéthylène glycol sanguin
- Diéthylène glycol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

De très faible volatilité, ce produit pénètre dans l'organisme par voies cutanée, respiratoire ou digestive. Une des voies métaboliques aboutit à la formation d'acide oxalique éliminé dans les urines.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'acide oxalique urinaire, prélèvement effectué le matin avant le poste, en fin de semaine de travail est proposé pour la surveillance biologique, cependant cet indicateur n'est pas spécifique.

Le dosage du diéthylène glycol sanguin a été proposé ; il est surtout utilisé lors d'intoxication aiguë.

Le dosage du diéthylène glycol urinaire est utilisé dans les mêmes circonstances.

Le dosage de l'acide glycolique a été proposé ; son intérêt est limité dans le cadre de la surveillance de populations exposées.

Interférences - Interprétation

De nombreux facteurs comme les produits chimiques (agents de blanchiment) ou l'alimentation (rhubarbe, thé) entraînent la formation d'acide oxalique.

Bibliographie spécifique

- Diethylene glycol. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 429-42, 638 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide oxalique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide oxalique urinaire < 50 mg/g. de créatinine (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 90 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 8.1 € à 10.0 €, prix moyen 9.05 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance avec détection ionique. : 8.1 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diéthylène glycol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 106 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diéthylène glycol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 106 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2014

4,4'-Diisocyanate de diphenylmethane

Famille _____ Cyanates

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 129

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 101-68-8

Substances concernées _____

- **Composés :**
Diisocyanate de diphenylmethane (26447-40-5) ; MDI (26447-40-5)
- **Synonymes :**
4,4'-MDI ; 1,1'-Methylenebis(4-isocyanatobenzene)

Dosages disponibles pour cette substance

- 4,4'- Diaminodiphenylmethane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le 4,4'-diisocyanate de diphenylmethane (MDI) est beaucoup moins volatil que le TDI mais il peut néanmoins être absorbé par les voies respiratoires sous forme de vapeurs quand il est chauffé ou d'aérosols quand il est pulvérisé ou libéré lors de la dégradation thermique du polyuréthane ; cependant la voie de pénétration prépondérante est la voie percutanée.

Le MDI est hydrolysé en 4,4'-méthylenedianiline (MDA ou 4,4'-diaminodiphenylmethane), qui est acétylée dans le foie et éliminée par voie urinaire sous forme de MDA mono-acétylée. Après application cutanée de MDI chez des volontaires pendant 8 heures, les pics de concentrations plasmatique et urinaire sont observés respectivement 8-32 heures et 10-14 heures après le début de l'exposition.

Chez des salariés exposés au MDI, la médiane des demi-vies d'élimination urinaire de la MDA est de 10 heures environ ; il n'est pas observé d'accumulation de MDA urinaire en fin de semaine (hydrolyse alcaline).

Lors d'épreuves de provocation bronchique avec exposition contrôlée au MDI (0,5 à 30 ppb pendant 0 à 120 minutes) pour suspicion d'asthme professionnel, un pic d'excrétion urinaire de MDA est observé 12-14 heures après la fin de l'exposition, l'excrétion étant incomplète 24 heures après (hydrolyse acide).

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la MDA totale (après hydrolyse) dans les urines en fin de poste permet d'évaluer l'intensité de l'exposition de la journée. Cet indicateur n'est pas corrélé avec les concentrations atmosphériques de MDI (importance de la pénétration percutanée).

Plusieurs auteurs proposent une valeur-guide biologique fixée à 5 µg/L (5 µg/g. de créatinine) en fin de poste, basée sur l'analyse des urines de fin de poste. Cette valeur arbitraire représente le 90^{ème} percentile des 140 analyses réalisées chez les 61 opérateurs les plus exposés.

D'après les données biométriologiques actualisées du HSL (11 269 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de MDA urinaire (moment non précisé) est inférieur à 0,5 µmol/mol de créatinine (soit 0,9 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés (des résultats similaires sont obtenus dans une étude britannique s'intéressant spécifiquement à l'industrie des polyuréthanes).

Dans des conditions expérimentales, chez des personnels de santé réalisant des moulages orthopédiques avec des matériaux imprégnés de résine à base de MDI (mélange de 2,2'-, 2,4'- et de 4,4'-MDI) équipés de gants de protection chimique adaptés, les taux urinaires moyens de MDA sont de 0,17 µmol/mol de créatinine en moyenne (soit 0,3 µg/g. de créatinine) (quel que soit le moment du prélèvement, avant ou dans les 12 heures suivant l'exposition), comparables aux concentrations retrouvées en population générale.

Le dosage de la MDA (après hydrolyse) plasmatique en fin de semaine de travail reflète l'exposition des semaines précédentes. Chez les sujets non professionnellement exposés, le 95^{ème} percentile de la MDA plasmatique est à 0,3 µg/L.

Le dosage des dérivés diaminés totaux dans les urines en fin de poste est proposé par certains auteurs pour évaluer l'exposition à des mélanges de diisocyanates (HDI, MDI, TDI et IPDI). Le HSE (Health and Safety Executive) en Angleterre préconise une Biological monitoring guidance value (BMGV) pour la somme des dérivés diaminés urinaires (avec hydrolyse) des isocyanates (HDI, TDI, MDI et IPDI) en fin de poste à 1 µmol/mol de

créatinine soit 1,1 µg/g. de créatinine (après hydrolyse) ; elle correspond au 90^{ème} percentile des 424 valeurs des dérivés aminés mesurées dans les urines de fin de poste des 169 opérateurs.

Le dosage des adduits spécifiques du MDI à l'albumine, marqueur plus sensible que les adduits de la MDA à l'hémoglobine, a été également proposé mais les données sont encore limitées.

Interférences - Interprétation

Les dosages biologiques des dérivés aminés sont particulièrement utiles car ils permettent d'apprécier l'exposition des sujets, alors que les dosages atmosphériques sont bas (1/1 000^{ème} de la VME) et ce en raison de la bonne pénétration cutanée de ce produit.

Bibliographie spécifique

- Budnik LT, Nowak D, Merget R, Lemiere C et al. - Elimination kinetics of diisocyanates after specific inhalative challenges in humans: mass spectrometry analysis, as a basis for biomonitoring strategies. *J Occup Med Toxicol*. 2011 ; 6 (1) : 9 p.
- Cocker J - Biological monitoring for isocyanates. *Ann Occup Hyg*. 2011 ; 55 (2) : 127-31.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Creely KS, Hughson GW, Cocker J, Jones K - Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological and air monitoring methods. *Ann Occup Hyg*. 2006 ; 50 (6) : 609-21.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Dalene M, Skarping G, Lind P - Workers exposed to thermal degradation products of TDI- and MDI-based polyurethane: biomonitoring of 2,4-TDA, 2,6-TDA, and 4,4'-MDA in hydrolyzed urine and plasma. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1997 ; 58 (8) : 587-91.
- Hamada H, Liljelind I, Bruze M, Engfeldt M et al. - Assessment of dermal uptake of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate using tape stripping and biological monitoring. *Eur J Dermatol*. 2018 ; 28 (2) : 143-48.
- Isocyanates. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 482-87, 638 p.
- Jones K, Johnson PD, Baldwin PEJ, Coldwell M et al. - Exposure to diisocyanates and their corresponding diamines in seven different workplaces. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (3) : 383-93.
- Keen C, Coldwell M, McNally K, Baldwin P et al. - A follow up study of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MbOCA) and isocyanates in polyurethane manufacture in the UK. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 3-8.
- Pearson RL, Logan PW, Kore AM, Strom CM et al. - Isocyanate exposure assessment combining industrial hygiene methods with biomonitoring for end users of orthopedic casting products. *Ann Occup Hyg*. 2013 ; 57 (6) : 758-65.
- Robert A, Ducos P, Francin JM, Marsan P - Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) in 19 French polyurethane industries. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 ; 80 (5) : 412-22.
- Robert A, Ducos P, Francin JM, Marsan P - Exposition au MDI dans 19 entreprises françaises - La MDA urinaire comme biomarqueur de l'exposition. Note documentaire ND 2272. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc*. 2007 ; 208 : 7-17. Doc INRS **ND 2272**⁷.
- Sabbioni G, Dongari N, Kumar A - Determination of a new biomarker in subjects exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Biomarkers*. 2010 ; 15 (6) : 508-15.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jonsson BAG - Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (7) : 541-46.

⁷ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2272/nd2272.pdf>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire < 0,4 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Sennbro CJ, 2005).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 198 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 20.25 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 52.5 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements pour le dosage" et "Bibliographie" en 2019.

Diisocyanate de toluylène

Famille _____ Cyanates

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 46

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 26471-62-5

Substances concernées _____

- **Composés :**
2,4-Diisocyanate de toluylène (584-84-9) ; 2,6-Diisocyanate de toluylène (91-08-7)
- **Synonymes :**
TDI

Dosages disponibles pour cette substance

- Toluènediamines urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH signalant le risque de passage percutané.

Le diisocyanate de toluylène (TDI) est généralement un mélange renfermant 80 % de 2,4-diisocyanate de toluylène et 20 % de 2,6-diisocyanate de toluylène. Il est absorbé principalement par voie pulmonaire (gaz et aérosols). L'absorption cutanée est très probable.

Le TDI est hydrolysé rapidement au niveau du tractus respiratoire en 2,4- et 2,6-toluènediamine (TDA), qui, après passage sanguin, sont acétylées au niveau hépatique (réaction catalysée par la N-acétyltransférase) puis éliminées essentiellement par voie urinaire sous forme acétylée. De plus, le TDI forme des adduits avec les protéines plasmatiques dont les demi-vies sont de 10 et 21 jours.

Dans les études d'exposition contrôlée effectuées chez des volontaires, les demi-vies plasmatiques de la 2,4- et de la 2,6-TDA sont de 2-5 heures pour la première phase et supérieures à 6 jours pour la seconde phase ; les demi-vies urinaires de la 2,4-TDA et de la 2,6-TDA sont respectivement de 1,9 heure et de 1,6 heure pour la phase rapide et de 5 heures pour la seconde phase.

Chez les travailleurs exposés de façon chronique, les demi-vies des TDA sont considérablement allongées : les demi-vies plasmatiques de la 2,4- et de la 2,6-TDA sont de 21 jours, les demi-vies urinaires étant d'environ 6 jours pour la 2,4-TDA et de 11 jours pour la 2,6-TDA. Une accumulation au cours de la semaine est possible.

Chez des travailleurs exposés à des produits de dégradation thermique de polyuréthanes à base de TDI des demi-vies encore plus longues ont été observées : médianes de 18 et 19 jours pour la 2,4-TDA et la 2,6-TDA urinaires. Au total, 8 à 18 % de la quantité de TDI inhalée sont éliminés sous forme de TDA urinaire (la 2,6-TDA représentant 45 à 80 % de la TDA totale).

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des TDA (après hydrolyse) dans le plasma en fin de poste de travail reflète l'exposition cumulée des semaines précédentes. Pour une exposition à 36 µg/m³ de TDI, les concentrations plasmatiques (dans les 4 dernières heures du poste) sont de 79 µg/L pour la 2,4-TDA et de 104 µg/L pour la 2,6-TDA. La VLEP-8h indicative pour le TDI est de 80 µg/m³.

Chez les sujets non professionnellement exposés, les 95^{ème} percentiles de la 2,4- et de la 2,6-TDA plasmatiques sont en dessous de la limite de détection de 0,1 µg/L.

Le dosage des TDA (après hydrolyse) dans les urines recueillies pendant les 4 heures suivant la fin du poste serait le meilleur reflet de l'exposition du jour même. Le dosage en fin de poste et fin de semaine permettrait d'apprécier l'exposition de la semaine. Ce dosage est sensible et spécifique, très bien corrélé à l'intensité de l'exposition. Bien que les études d'exposition contrôlée aient montré une bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques et urinaires de TDA et l'exposition atmosphérique au TDI, cette corrélation n'est pas toujours retrouvée chez les travailleurs exposés (influence de la charge de travail, de la pénétration percutanée, du mode de prélèvement atmosphérique, de la présence de TDI sous forme d'aérosol, ou d'amines et de complexes issus de la dégradation thermique du polyuréthane).

Le BEI de l'ACGIH correspond à une exposition moyenne au 2,4-TDI, 2,6-TDI ou au mélange de 7 µg/m³ (1 ppb).

Une valeur de 18 µg/L (et 3,9 µg/L) correspondant à une augmentation de la concentration urinaire (après hydrolyse) de TDA (2,4- + 2,6-) au cours du

poste (différence entre les concentrations de début et de fin de poste, quel que soit le jour de la semaine) lors d'une exposition moyenne à 37 µg/m³ (et 7 µg/m³) de TDI dans une fabrique de mousse de polyuréthane a été proposée comme limite biologique d'exposition (BEL) par une équipe belge ; ce paramètre permet d'apprécier l'exposition au TDI pendant le poste de travail.

Pour une exposition à 24 µg/m³ de TDI (médiane), chez des travailleurs d'usines utilisant du TDI, la médiane des concentrations urinaires en fin de poste est de l'ordre de 4,6 µg/L pour la 2,4-TDA et de 10,75 µg/L pour la 2,6-TDA.

D'après les données biométriologiques du HSL (3 441 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs des TDA urinaire (moment non précisé) est inférieur à 0,5 µmol/mol de créatinine (soit 0,5 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés.

Les dosages du TDI total urinaire et plasmatique ont été proposés dans les 4 dernières heures du poste de travail, mais étant donné l'hydrolyse rapide du produit, ce paramètre doit être regardé avec prudence.

Certains auteurs préconisent le **dosage des dérivés diaminés totaux dans les urines** en fin de poste pour évaluer l'exposition à des mélanges de diisocyanates (HDI, MDI, TDI et IPDI).

Le HSE (Health and Safety Executive) en Angleterre préconise une Biological monitoring guidance value (BMGV) pour la somme des dérivés diaminés urinaires (avec hydrolyse) des isocyanates (HDI, TDI, MDI et IPDI) en fin de poste à 1 µmol/mol de créatinine, soit 4 µg/g. de créatinine (après hydrolyse) ; elle correspond au 90^{ème} percentile des 424 valeurs des dérivés aminés mesurées dans les urines de fin de poste des 169 opérateurs.

Interférences - Interprétation

Les dosages biologiques des dérivés aminés sont particulièrement utiles car ils permettent d'apprécier l'exposition des sujets, alors que les dosages atmosphériques sont bas (1/1 000^{ème} de la VME).

Les concentrations urinaires de TDA fluctuent au cours de la journée et d'un jour à l'autre.

La correction par la créatinine est recommandée.

Une contamination du prélèvement doit être évitée, le TDI pouvant se transformer en TDA durant le stockage. Une co-exposition au TDA formé *in situ* dans l'environnement de travail est possible et devra être prise en compte.

Bibliographie spécifique

- Cocker J - Biological monitoring for isocyanates. *Ann Occup Hyg.* 2011 ; 55 (2) : 127-31.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Creely KS, Hughson GW, Cocker J, Jones K - Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological and air monitoring methods. *Ann Occup Hyg.* 2006 ; 50 (6) : 609-21.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Dalene M, Skarping G, Lind P - Workers exposed to thermal degradation products of TDI- and MDI-based polyurethane: biomonitoring of 2,4-TDA, 2,6-TDA, and 4,4'-MDA in hydrolyzed urine and plasma. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1997 ; 58 (8) : 587-91.
- Geens T, Dugardin S, Schockaert A, De Cooman G, van Sprundel M - Air exposure assessment of TDI and biological monitoring of TDA in urine in workers in polyurethane foam industry. *Occup Environ Med.* 2012 ; 69 (2) : 93-98.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Isocyanates. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 482-87, 638 p.
- Jones K, Johnson PD, Baldwin PEJ, Coldwell M et al. - Exposure to diisocyanates and their corresponding diamines in seven different workplaces. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (3) : 383-93.
- Lind P, Dalene M, Skarping G, Hagmar L - Toxicokinetics of 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Occup Environ Med.* 1996 ; 53 (2) : 94-99.
- Maître A, Bérode M, Perdrix A, Romazini S et al. - Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993 ; 65 (2) : 97-100.
- Sakai T, Morita Y, Roh J, Kim H et al. - Improvement in the GC-MS method for determining urinary toluene-diamine and its application to the biological monitoring of workers exposed to toluene-diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (6) : 459-66.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- Sennbro CJ, Lindh CH, Tinnerberg H, Welinder H et al. - Biological monitoring of exposure to toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health.*

2004 ; 30 (5) : 371-78.

- Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jonsson BAG - Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (7) : 541-46.
- Skarping G, Brorson T, Sangö C - Biological monitoring of isocyanates and related amines. III. Test chamber exposure of humans to toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 63 (2) : 83-88.
- Tinnerberg H, Dalene M, Skarping G - Air and biological monitoring of toluene diisocyanate in a flexible foam plant. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1997 ; 58 (3) : 229-35.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Toluene diisocyanate-2,4- or 2,6- or mixture of isomers. Update 2016. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Toluènediamines urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Pour une exposition au 2,4-diisocyanate de toluylène : 2,4-Toluènediamine urinaire (après hydrolyse) : valeur non chiffrée (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2012). 2,4-Toluènediamine urinaire < 0,1 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Sennbro CJ, 2005). 2,6-Toluènediamine urinaire < 0,1 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Sennbro CJ, 2005). 2,4- + 2,6-Toluènediamine urinaire (avec hydrolyse) < 0,4 µg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (ACGIH, 2016).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition au 2,4- ou 2,6-diisocyanate de toluylène ou au mélange d'isomères : 2,4- + 2,6-Toluènediamine urinaire (avec hydrolyse) = 5 µg/g. de créatinine en fin de poste (2016).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au diisocyanate de toluylène (mélange d'isomères) : 2,4- + 2,6-Toluènediamine urinaire (après hydrolyse) = 5 µg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (valeur BAT, 2020).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 124 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 20.25 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2018

N,N-Diméthylacétamide

Famille	Amides
Fiche(s) toxicologique(s)	261
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	127-19-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Diméthylacétamide ; DMAC

Dosages disponibles pour cette substance

- N- Méthylacétamide urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Les deux voies principales d'absorption du N,N-diméthylacétamide (DMAC) sont la voie pulmonaire pour environ 70 % et la voie cutanée pour environ 30 %.

Le DMAC est métabolisé au niveau hépatique avec formation de N-méthylacétamide (N-MAC) mais aussi d'acétamide et de N-acétyl-S-(acétamidométhyl)-L-cystéine (AMMA) (acide mercapturique).

Le N-méthylacétamide apparaît dans les urines immédiatement après le début de l'exposition avec un pic atteint en fin d'exposition. En cas d'exposition cutanée isolée au DMAC, le pic de concentration urinaire de N-méthylacétamide est atteint 2 à 4 heures après arrêt de l'exposition et une demi-vie d'élimination de 9 à 16 heures. Il représente 8 à 32 % de la quantité de DMAC absorbée. Seules des traces de DMAC sont retrouvées dans les urines sous forme inchangée. L'AMMA est éliminé dans les urines lentement, avec une demi-vie d'environ 30 heures. Il existe une accumulation significative au cours de la semaine de travail.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du N-méthylacétamide (N-MAC) (somme de N-MAC formé et de N-MAC provenant de la déméthylation du N-hydroxy-N-méthylacétamide au cours de l'analyse) **dans les urines** en fin de poste et fin de semaine de travail (ou après au moins deux jours d'exposition) est le reflet de l'exposition du jour même et de la veille.

Pour une exposition à des concentrations atmosphériques de DMAC inférieures à 10 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante à 2 ppm), une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphérique de DMAC et urinaire de N-méthylacétamide ; au delà, le métabolisme est saturé. Ce paramètre est spécifique car absent des urines des sujets non exposés.

Le dosage urinaire de l'acétamide comme marqueur d'exposition au DMAC a été proposé mais il est moins bien corrélé aux taux atmosphériques de DMAC que le N-méthylacétamide urinaire. Il n'est pas utilisé en routine.

Le dosage de l'AMMA dans les urines en fin de semaine apparaît intéressant pour la surveillance biologique ; il reflète l'exposition cumulée des jours précédents. Des concentrations de l'ordre de 10 à 40 mg/g. de créatinine sont retrouvées chez des salariés (alors que les taux de N-MAC avoisinent 10 à 17 mg/g. de créatinine).

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte de l'absorption cutanée et de la consommation chronique d'alcool qui inhibe le métabolisme du DMAC en N-méthylacétamide.

Bibliographie spécifique

- Dimethylacetamide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 466-71, 638 p.
- N,N-Dimethylacetamide. Update 2011. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ;

2020.

- Perbellini L, Princivale A, Caivano M, Montagnani R - Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylacetamide with identification of a new metabolite. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60 (10) : 746-51.
- Princivale A, Pasini F, Perbellini L - S-(acetamidomethyl)mercapturic acid (AMMA): A new biomarker for occupational exposure to N,N-dimethylacetamide. *J Chromatogr B.* 2010 ; 878 (27) : 2515-519.
- Recommendation of the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for N,N-Dimethylacetamide. SCOEL/SUM/37. European Commission, 1994 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3826&langId=en>).
- Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, Wetzel KE et al. - Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring. *J Occup Environ Med.* 1995 ; 37 (9) : 1093-101.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *N*-Méthylacétamide urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	N-méthylacétamide urinaire = 30 mg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine de travail (dernière modification 2011).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	N-méthylacétamide + N-hydroxyméthyl-N-méthylacétamide urinaires = 25 mg/g. de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2019).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 73 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 99.9 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

N,N-Diméthylformamide

Famille	Amides
Fiche(s) toxicologique(s)	69
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	68-12-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Diméthylformamide ; DMF

Dosages disponibles pour cette substance

- N- Méthylformamide urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le N,N-diméthylformamide (DMF) est absorbé par voie pulmonaire (60 à 90 % de la quantité inhalée sont absorbés), par voie cutanée de façon rapide et parfois très importante (jusqu'à 40 % en fonction de la température et de l'hygrométrie) mais aussi par voie digestive. La demi-vie sanguine du DMF est de 1-2 heures.

Le DMF est rapidement métabolisé dans le foie principalement par oxydation avec formation de N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF), métabolite principal, lui-même déméthylé en N-méthylformamide (NMF) (environ 10 %), et formamide. D'autres métabolites sont formés : hydroxyméthylformamide, acide mercapturique N-acétyl-S-[N-méthylcarbamoyle]-cystéine ou (AMCC) (23 % de la quantité absorbée), méthylamine et diméthylamine.

Une faible proportion du DMF absorbé est éliminée sous forme inchangée dans les urines (0,3 à 1,5 %) et dans l'air expiré (2 à 28 % selon les auteurs) et sous forme de NMF total pour 30 à 47 % et d'AMCC pour 13 %. Tous les métabolites sont éliminés dans les urines : la demi-vie d'élimination urinaire du NMF est de 4-5 heures (de 2-3 heures si exposition inhalatoire seule), celle de l'AMCC est de l'ordre de 23 heures, celle du formamide est de 7 heures. Le N-méthylformamide urinaire s'accumule tout au long de la semaine s'il existe une exposition cutanée associée.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du NMF total (somme du N-méthylformamide formé + N-méthylformamide provenant de la dégradation du N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide au cours de l'analyse) **dans les urines** de fin de poste de travail quel que soit le jour de la semaine de travail est le reflet de l'exposition du jour même (si les fluctuations de l'exposition sont minimales). Le recueil des urines des 24 heures permet de prendre en compte ces fluctuations. Ce paramètre très utilisé est spécifique. Etant donné les variations individuelles de cette excrétion, ce dosage a surtout un intérêt au niveau d'un groupe de travailleurs. La corrélation entre les concentrations atmosphériques du DMF et les concentrations urinaires de NMF total est bonne, sauf en cas de pénétration percutanée associée.

La valeur limite biologique (BLV) du SCOEL est établie sur la base d'une exposition à la VLEP-8h de 5 ppm (15 mg/m³).

Le BEI de l'ACGIH (30 mg/L en fin de poste, ce qui correspond à environ 60 mg/g. de créatinine) est basé sur la relation avec les effets sur la santé et devrait permettre d'éviter l'apparition des effets hépatiques sauf l'effet antabuse.

Dans une étude allemande récente, parmi 220 salariés de l'industrie de la fibre acrylique, exposés au DMF à des concentrations médianes sur 8 heures de 3,19 mg/m³ (soit 1/5 de la VLEP de 5 ppm), les concentrations urinaires de fin de poste de NMF total sont de 4,8 mg/L (médiane) (allant de 0,20 à 50,6 mg/L). Une bonne corrélation avec l'exposition du jour même est retrouvée.

Le dosage de l'AMCC dans les urines en début de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition moyenne des jours précédents et donc de la charge corporelle. Ce dosage est surtout utile lors d'une exposition cutanée prédominante. L'AMCC semble un meilleur indicateur biologique d'exposition que le NMF car sa demi-vie est plus longue, sa formation chez l'homme est davantage liée à l'apparition d'effets toxiques que le NMF et il est très sensible.

Le BEI proposé par l'ACGIH est de 30 mg/L en fin de poste et fin de semaine de travail (dernière modification 2017) et devrait permettre d'éviter l'apparition des effets hépatiques sauf l'effet antabuse. La valeur BAT établie par la Commission allemande est de 25 mg/g. de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2018).

Pour une exposition de l'ordre de 10 ppm pendant 5 jours, les concentrations urinaires d'AMCC sont de l'ordre de 60 mg/g. de créatinine, prélèvement fait au début du poste suivant. La VLEP-8h réglementaire et contraignante est de 5 ppm pour le DMF.

Dans une étude allemande récente, parmi 220 salariés de l'industrie de la fibre acrylique, exposés au DMF à des concentrations médianes sur 8 heures de 3,19 mg/m³ (soit 1/5 de la VLEP de 5 ppm), les concentrations urinaires d'AMCC en fin de poste et après plusieurs postes sont de 4,75 mg/g. de créatinine (médiane) (allant de 0,06 à 50 mg/g. de créatinine). Une bonne corrélation avec l'exposition des jours précédents est observée.

Les dosages du DMF et du NMF sanguins ont aussi été proposés pour la surveillance biologique. Etant donné la demi-vie sanguine courte du produit, ces dosages sont peu utilisés et peu de données permettent de les corréler à l'intensité de l'exposition.

Les dosages du DMF et du formamide dans les urines de fin de poste ont aussi été proposés. Une corrélation existe entre DMF urinaire et l'exposition au DMF, mais le DMF urinaire ne représente qu'une très faible fraction de la dose absorbée. Le formamide peut être retrouvé dans les urines de sujets non exposés (ce qui n'est pas le cas du DMF) ; les données sur ce paramètre sont rares.

Le dosage du DMF dans l'air expiré est bien corrélé aux concentrations atmosphériques.

Le dosage des adduits à l'hémoglobine, N-méthylcarbamoyl (NMHb) dans le sang est un paramètre utile pour apprécier l'exposition des mois précédents au DMF. Le moment du prélèvement est indifférent. Ce paramètre est sensible, bien corrélé à l'exposition ; pour une exposition de l'ordre de 10 ppm, les concentrations sanguines de NMHb sont de l'ordre de 135 nmol/g. Hb.

Dans une étude allemande récente, parmi 220 salariés de l'industrie de la fibre acrylique, exposés au DMF à des concentrations médianes sur 8 heures de 3,19 mg/m³ (soit 1/5 de la VLEP de 5 ppm), les concentrations sanguines de NMHb sont de 57,5 nmol/g. Hb (allant de 0,5 à 414 nmol/g. Hb), et sont bien corrélées aux concentrations urinaires d'AMCC. Ils témoignent de l'exposition des semaines et mois précédents.

Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations sont voisines de 1,8 nmol/g. Hb. Ce paramètre est lié aux effets toxiques du DMF.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats du dosage du N-méthylformamide, on tiendra compte de la consommation alcoolique chronique qui inhibe le métabolisme à fortes doses (retard et baisse d'excrétion du NMF urinaire de fin de poste) et de l'absorption dermale qui ralentit l'élimination. La co-exposition au DMF (à forte concentration de l'ordre de 10 ppm), à la méthyléthylcétone (fortes expositions voisines de 30 ppm) et au toluène diminue l'excrétion urinaire du NMF.

L'AMCC est un métabolite commun au méthylisocyanate.

Bibliographie spécifique

- Chang HY, Tsai CY, Lin YQ, Shih TS et al. - Total body burden arising from a week's repeated dermal exposure to N,N-dimethylformamide. *Occup Environ Med.* 2005 ; 62 (3) : 151-56.
- Chang HY, Tun YD, Yu YC, Shih TS et al. - The effects of simultaneous exposure to methyl ethyl ketone and toluene on urinary biomarkers of occupational N,N-dimethylformamide exposure. *Toxicol Lett.* 2005 ; 155 (3) : 385-95.
- Dimethylformamide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 459-71, 638 p.
- Imbriani M, Maestri L, Marraccini P, Saretto G et al. - Urinary determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine and N-methylformamide in workers exposed to N,N-dimethylformamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002 ; 75 (7) : 445-52.
- Kafferlein HU, Ferstl C, Burkhart-Reichl A, Hennebruder K et al. - The use of biomarkers of exposure of N,N-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. *Occup Environ Med.* 2005 ; 62 (5) : 330-36.
- Kafferlein HU, Mraz J, Ferstl C, Angerer J - Analysis of metabolites of N,N-dimethylformamide in urine samples. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (6) : 427-32.
- Kim HA, Kim K, Heo Y, Lee SH et al. - Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (2) : 108-12.
- Lareo AC, Perbellini L - Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide. II. Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 67 (1) : 47-52.
- N,N-Dimethylformamide. Update 2017. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka S et al. - N,N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001 ; 74 (3) : 224-28.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N,N-Dimethylformamide. SCOEL/SUM/121. European Commission, 2006 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3868&langId=en>).
- Seitz M, Kilo S, Eckert E, Müller J et al. - Validity of different biomonitoring parameters for the assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). *Arch Toxicol.* 2018 ; 92 (7) : 2183-2193.

-
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *N*-Méthylformamide urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	N-méthylformamide urinaire = 15 mg/L en fin de poste (dernière modification 2006).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	N-méthylformamide total urinaire = 30 mg/L en fin de poste (dernière modification 2017).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	N-méthylformamide + N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide urinaires = 20 mg/L en fin d'exposition ou fin de poste (valeur BAT) (dernière modification 2018).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 16.5 € à 49.7 €, prix moyen 33.1 € Méthode Chromatographie gazeuse - détection à ionisation sur décharge à barrière diélectrique (barrier discharge ionization detector) : 16.5 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2019 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018

Dioxines - Furanes

Famille	Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	-
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : PCDD ; PCDF ; Polychloro-dibenzodioxines ; Polychloro-dibenzofurannes ; Polychloro-dibenzofuranes

Dosages disponibles pour cette substance

- Dioxines et furanes sanguines

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'exposition des populations se fait essentiellement par ingestion ; les apports alimentaires quotidiens de PCDD et PCDF (< 2,6 pg TEQ/kg poids corporel/j), principalement via les aliments riches en graisses comme les poissons, crustacés, produits laitiers... représentent plus de 90 % de l'exposition totale.

En milieu professionnel, les voies d'exposition sont la voie digestive principalement (par le biais de mains souillées, de défaut d'hygiène), et les voies cutanée et respiratoire. L'absorption digestive est importante tandis que l'absorption cutanée est faible.

Dans le sang, les dioxines (PCDD et PCDF) sont liées aux lipoprotéines. Elles s'accumulent dans les tissus riches en lipides (graisse, foie...). Le passage placentaire est facile : les concentrations mesurées chez la mère et l'enfant, à la naissance, sont très voisines.

Les dioxines sont peu métabolisées (déchloration, oxydation, conjugaison au glutathion puis sulfo et glucuroconjugaisons).

Leur élimination est surtout biliaire. La demi-vie d'élimination des dioxines (PCDD et PCDF) est en moyenne de 7-8 ans chez l'adulte (intervalle de 2 à 12 ans). L'excrétion lactée est excellente : la concentration des PCDD/F est à peu près constante dans la fraction lipidique de tous les tissus et liquides biologiques, chez un même individu et le lait est riche en lipides.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage plasmatique des dioxines (PCDD et PCDF) est intéressant dans la surveillance de salariés exposés et reflète la charge corporelle, l'intensité de l'exposition passée et la quantité stockée dans l'organisme. Une bonne corrélation existe entre les concentrations plasmatiques et les concentrations des dioxines dans le tissu graisseux. Le prélèvement doit être effectué le matin à jeun avant la prise de poste, à la fin de la semaine de travail.

Une étude allemande récente chez des travailleurs de l'industrie du recyclage des PCB (polychlorobiphényles) retrouve des concentrations de dioxines (PCDD + PCDF) de l'ordre de 13 pg TEQ/g. de lipides (médiane) avec un 95^{ème} percentile à 46 pg TEQ/g. de lipides ; les concentrations les plus importantes étant retrouvées pour les PCDF et en particulier les 2,3,4,7,8-PentaCDF et 1,2,3,4,7,8-HexaCDF.

Une étude italienne rapporte, chez des employés de la métallurgie, une médiane des concentrations plasmatiques de dioxines (PCDD + PCDF) à 22,2 pg TEQ/g. de lipides (valeur maximale à 45,7 pg TEQ/g. de lipides). Dans ce secteur, ce dosage semble moins sensible que ceux des sommes des PCB-DL et PCB indicateurs.

En cas de situation accidentelle, il peut être préconisé de prélever un échantillon de sang vers le 8^{ème} jour.

Interférences - Interprétation

Pour la somme des PCDD, PCDF et PCB dioxine-like (PCB-DL) les taux moyens des sujets non professionnellement exposés sont de l'ordre de 19 pg TEQ/g. de lipides (médiane) ; ils sont d'environ 40 pg TEQ/g. de lipides pour le 95^{ème} percentile.

Des facteurs tels que l'âge (augmentation de 10 à 15 % tous les 5 ans), la corpulence (parce que les personnels les plus corpulents ont un apport alimentaire plus important, les personnes en surpoids ont des concentrations plus élevées de PCDD et PCDF de 1-2 pg TEQ/g. de lipides) et la

fluctuation du poids (la perte de poids augmente les concentrations sériques) influencent les taux de dioxines.

Pour interpréter au mieux les résultats, il est indispensable de prendre en compte tous les modes d'exposition aux dioxines et en particulier les apports alimentaires.

Des précautions particulières doivent être prises lors du prélèvement et du transport des échantillons et lors de leur réception. Un contact préalable avec le laboratoire effectuant les dosages s'avère indispensable dans tous les cas. Les prélèvements effectués sur le patient à jeun depuis au moins 8h et transférés sur tube spécial devront être transportés congelés à -20°C. On se méfiera d'une contamination du prélèvement. Ces dosages d'un coût élevé et techniquement délicats, doivent être effectués dans des laboratoires expérimentés. Leurs résultats sont également délicats à interpréter.

Voir également la fiche PCB

Bibliographie spécifique

- Abballe A, Barbieri PG, di Domenico A, Garattini S et al. - Occupational exposure to PCDDs, PCDFs, and PCBs of metallurgical workers in some industrial plants of the Brescia area, northern Italy. *Chemosphere*. 2013 ; 90 (1) : 49-56.
- Fréry N, Zeghnoun A, Sarter H, Falq G et al. - Etude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Rapport d'étude. Saint-Maurice : InVS ; 2009 : 228 p.
- Polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD). In: Lauwerys RR. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5e édition. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson ; 2007 : 617-21, 1252 p.
- Falcy M, Poisson N, Protois JC - Dioxines et furanes. 1ère édition. Le point des connaissances sur... ED 5024. Paris : INRS ; 2004 : 4 p.
- Polychlorinated biphenyls. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 386-95, 638 p.
- Wittsiepe J, Fürst P, Wilhelm M - The 2005 World Health Organization re-evaluation of TEFs for dioxins and dioxin-like compounds--what are the consequences for German human background levels? *Int J Hyg Environ Health*. 2007 ; 210 (3-4) : 335-39.
- Wittsiepe J, Wilhelm M, Kraus T - Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/F) in blood samples of occupationally exposed workers from a transformer recycling plant in Dortmund, Germany-initial findings. *J Toxicol Environ Health A*. 2012 ; 75 (8-10) : 423-28.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Dioxines et furanes sanguines*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	PCDD + PCDF : 12 pg TEQ/g. de lipides (moyenne géométrique) ; 12 pg TEQ/g. de lipides (médiane) ; 23 pg TEQ/g. de lipides (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2009).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	le matin avant le poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse haute résolution : 375.0 €

Historique

Fiche créée en 2009 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" en 2015 et "Bibliographie" en 2013

Disulfure de carbone

Famille	Soufre et ses dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	12
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	75-15-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Sulfure de carbone

Dosages disponibles pour cette substance

- TTCA urinaire
- Disulfure de carbone urinaire
- Disulfure de carbone sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le disulfure de carbone (CS₂) peut être absorbé par toutes les voies, principalement pulmonaire en milieu professionnel (environ 45 % de la quantité inhalée sont absorbés) mais aussi cutanée (liquide, vapeur). Après absorption pulmonaire il est retrouvé dans les tissus riches en lipides, le sang et les organes fortement irrigués. Dans le sang, le CS₂ se trouve sous forme libre ou liée, 90 % de la forme libre étant intraérythrocytaire.

La majorité (70 à 90 %) est métabolisée et éliminée par les reins sous forme de sulfates inorganiques et de composés soufrés organiques comme le thiocarbamide, la 2-mercapto-2-thiothiazoline-5-one, l'acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique ou TTCA.

Le TTCA urinaire représente moins de 6 % de la quantité absorbée. Le pic d'élimination urinaire apparaît en fin d'exposition. La demi-vie d'élimination urinaire du TTCA est biphasique pour des expositions de l'ordre de 3 ppm : première phase de 2 à 6 heures, une deuxième phase de 68 heures environ. Dans les autres cas, la demi-vie d'élimination du TTCA est d'environ 8 heures. Le reste du disulfure de carbone est éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré (pour 5 à 30 % de la dose inhalée) et dans les urines (pour moins de 1 %) de façon rapide.

Une accumulation modérée est possible lors d'exposition répétée.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du TTCA urinaire réalisé en fin de journée (et/ou fin de semaine de travail) est un test sensible, mais non spécifique. Le TTCA urinaire reflète essentiellement l'exposition du jour même. Les concentrations urinaires de TTCA augmentent progressivement au cours de la semaine de travail ; elles sont maximales trois jours après le début de l'exposition. Une excellente corrélation est retrouvée entre les concentrations atmosphériques de CS₂ et les concentrations de TTCA dans les urines de fin de poste. Par contre, aucune corrélation n'est retrouvée entre ces concentrations urinaires et la neurotoxicité. Dans l'interprétation des résultats de TTCA urinaire, on tiendra compte de l'absorption cutanée.

Dans une étude récente, pour une médiane des concentrations atmosphériques de 2,5 ppm de CS₂ dans une usine de fabrication de rayonne, la médiane des taux de TTCA urinaires en fin de poste est de 0,9 mg/g. de créatinine.

La valeur limite biologique (BLV) du SCOEL est établie sur la base d'une exposition à la VLEP-8h de 5 ppm.

Le BEI de l'ACGIH est basé sur une relation avec l'exposition ; pour une exposition moyenne au CS₂ de 1 ppm (TLV-TWA), les concentrations urinaires de TTCA en fin de poste varient de 0,2 à 0,9 mg/g. de créatinine avec une moyenne estimée à 0,5 mg/g. de créatinine. La VLEP-8h réglementaire et contraignante pour le disulfure de carbone est de 5 ppm.

Le dosage du CS₂ urinaire, prélèvement réalisé immédiatement en fin de poste de travail, est proposé pour la surveillance biologique, même à de faibles niveaux d'exposition : ce dosage est sensible et spécifique. Une bonne corrélation a été démontrée entre les concentrations atmosphériques de CS₂ jusqu'à 20 ppm et les taux de CS₂ retrouvés dans les urines. Il n'est pas utile d'ajuster à la créatinine. Après une exposition à 10 ppm, une concentration moyenne de 15,5 µg/L de CS₂ est retrouvée dans les urines en fin de poste.

Le dosage du CS₂ lié dans le sang, prélèvement immédiatement en fin de poste, est moins satisfaisant que le dosage du TTCA urinaire.

Le dosage du CS₂ dans l'air expiré a aussi été proposé mais il ne reflète que l'exposition précédant immédiatement le recueil de l'échantillon ; les variations individuelles sont grandes et l'élimination très rapide. Ce dosage n'est donc pas adapté au biomonitoring.

Interférences - Interprétation

Certains médicaments (disulfiram) mais aussi certains aliments (crucifères) ingérés dans les 24 heures précédant le prélèvement et certains produits chimiques (pesticides de type Captan, dithiocarbamate, thiourée...), augmentent l'élimination urinaire du TTCA. Une consommation de crucifères 4 heures avant le prélèvement peut entraîner des taux de TTCA urinaires de l'ordre de 0,25 à 1,5 mg/g. de créatinine. L'alcool, ingéré 3 heures avant l'exposition au CS₂, augmente les taux de TTCA urinaires.

Les résultats de TTCA urinaires doivent être rapportés à la créatinine.

La concentration urinaire du CS₂ chez les sujets non exposés provient du catabolisme urinaire, de l'alimentation, de l'alcool et de la pollution environnementale.

Bibliographie spécifique

- Carbon disulfide. Update 2009. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Carbon Disulfide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 69-77, 638 p.
- Chang HY, Chou TC, Wang PY, Shih TS - Biological monitoring of carbon disulphide: kinetics of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) in exposed workers. *Toxicol Ind Health*. 2002 ; 18 (1) : 1-14.
- Cox C, Hee SS, Tolos WP - Biological monitoring of workers exposed to carbon disulfide. *Am J Ind Med*. 1998 ; 33 (1) : 48-54.
- Drexler H, Goen T, Angerer J - Carbon disulphide. II. Investigations on the uptake of CS₂ and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67 (1) : 5-10.
- Ghittori S, Maestri L, Contardi I, Zadra P et al. - Biological monitoring of workers exposed to carbon disulfide (CS₂) in a viscose rayon fibers factory. *Am J Ind Med*. 1998 ; 33 (5) : 478-84.
- Göen T, Schramm A, Baumeister T, Uter W et al. - Current and historical individual data about exposure of workers in the rayon industry to carbon disulfide and their validity in calculating the cumulative dose. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014 ; 87 (6) : 675-83.
- Jian L - Alcohol and urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid. *Toxicol Lett*. 2002 ; 134 (1-3) : 277-83.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Carbon Disulphide. SCOEL/SUM/82. European Commission, 2008 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3860&langId=en>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *TTCA urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	TTCA urinaire < 0,4 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (FIOH 2011-2012).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	TTCA urinaire = 1,5 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2008).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	TTCA urinaire = 0,5 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2009).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	TTCA urinaire = 2 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2008).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	TTCA urinaire = 1 mmol/mol de créatinine (soit 1,4 mg/g. de créatinine) en fin de poste et fin de semaine (dernière modification 2013).
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 163 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 35.0 € à 44.1 €, prix moyen 39.55 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Disulfure de carbone urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 76 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Disulfure de carbone sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 76 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Doxorubicine

Famille _____ Cytostatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 23214-92-8

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Doxorubicine urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

La doxorubicine (ou adryamicine ou hydroxydaunorubicine) est un agent intercalant de la famille des anthracyclines ; c'est aussi un inhibiteur des ADN topoisomérasés.

En milieu professionnel, la doxorubicine peut être absorbée par voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation/administration, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, contact avec des surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou formes pulvérulentes lors de la production industrielle) et/ou digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées). Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition dans le cadre professionnel ne sont pas connus.

Après administration intraveineuse, la doxorubicine se distribue largement (poumon, foie, rate, rein, cœur) et rapidement dans l'organisme ; son volume de distribution est de 20 à 30 L/kg. Dans le sang, la doxorubicine est pour 75 % liée aux protéines plasmatiques.

Elle est extensivement métabolisée, majoritairement au niveau hépatique par hydroxylation catalysée par des monooxygénases à cytochrome P450 (principalement le CYP3A4 et le CYP2D6) en doxorubicinol, métabolite actif.

La courbe d'élimination plasmatique de la doxorubicine serait triphasique (avec des demi-vies de 5 minutes, 1 heure et 24 à 48 heures), après administration intraveineuse ; la demi-vie du doxorubicinol serait du même ordre de grandeur que celle du produit inchangé.

Après administration par voie IV dans un but thérapeutique, la doxorubicine est principalement éliminée par voie biliaire dans les selles (environ 40 à 50 % de la dose administrée) pour parts égales sous formes inchangée et de métabolites, et plus faiblement dans les urines (de 5 à 20 % environ de la dose administrée) sous forme inchangée (coloration rouge des urines de patients). Chez des patients traités, la totalité de la doxorubicine est éliminée dans les urines dans les 6 jours et dans les selles dans les 7 jours ; la clairance corporelle est diminuée en cas d'altération de la fonction hépatique et d'obésité ; elle est plus faible chez la femme que chez l'homme.

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la doxorubicine.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la doxorubicine urinaire, réalisé sur un échantillon prélevé en fin de poste de travail, après plusieurs postes, a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés. Ce paramètre est spécifique et reflète essentiellement l'exposition du jour même et de la veille. Le dosage dans les urines de 24 heures n'est pas préconisé en raison du risque de contamination de l'échantillon.

Peu d'études ont été publiées sur ce dosage.

Dans une étude en milieu de soins dans 14 hôpitaux allemands entre 1995 et 1998, 34/1 752 (1,9 %) échantillons urinaires (urines de 24h, le jeudi après 3 jours d'exposition) de pharmaciens, préparateurs en pharmacie et infirmières étaient positifs, avec des concentrations de doxorubicine urinaire variant de 5 à 127 ng/L (7 sujets). Dans une étude italienne chez 56 infirmières au poste de préparation et/ou administration de cytostatiques dans deux hôpitaux différents, seuls deux échantillons urinaires de fin de poste étaient positifs avec des concentrations de doxorubicine de 17 et 34 ng/L.

Le dosage urinaire du doxorubicinol, métabolite actif de la doxorubicine pourrait être proposé mais il n'existe aucune donnée en milieu professionnel.

Interférence - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, il faudra se souvenir que l'absorption percutanée et éventuellement digestive est possible.

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible (la chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-SM/SM) est une méthode de choix).

Il est indispensable de prendre certaines précautions lors des prélèvements d'urine (prélèvements en dehors des locaux de travail et lavage des mains systématique avant chaque miction) et de l'acheminement au laboratoire (congélation à -20°C, transport sous carboglace), afin notamment, d'éviter toute source de contamination ou la dégradation du composé dosé. Dans tous les cas, prendre contact avec le laboratoire, qui a validé l'analyse et qui maîtrise les conditions de conservation.

Bibliographie spécifique

- Doxorubicine. In : Médicaments utilisés en cancérologie. Evaluation thérapeutique, 4^{ème} édition. CNHIM, 2013, XXXIV, 5-6, p. 290-300 (www.cnhim.org).
- Doxorubicine Monograph. In: Drugdex. Thomson Reuters, 2016 (<http://thomsonhc.com>).
- Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pigeon M et al. - A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antineoplastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. *J Pharm Biomed Anal.* 2018 ; 154 : 245-51.
- Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH et al. - Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (1) : 5-10.
- Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N et al. - Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg.* 2010 ; 54 (4) : 368-76.
- Suspiro A, Prista J - Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett.* 2011 ; 207 (1) : 42-52.
- Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C - Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B, Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 ; 789 (2) : 169-209.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Doxorubicine urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 543 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 37.8 €

Historique

Fiche créée en 2016 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016

Etain et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-31-5

Substances concernées _____

- **Composés :**
Fluorure d'étain (7783-47-3) ; Chlorure d'étain (7772-99-8) ; Oxyde d'étain (18282-10-5)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Etain urinaire
- Etain sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH signalant le risque de passage percutané pour les composés organiques de l'étain.

L'absorption de l'étain dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

Il est indispensable de différencier les dérivés organiques et les dérivés inorganiques.

L'étain pénètre par voie pulmonaire sous forme de poussières ou de fumées d'oxyde. Les sels minéraux d'étain (ou dérivés inorganiques) sont peu absorbés quelle que soit la voie ; tandis que l'absorption des dérivés organiques, surtout s'ils sont plus substitués, est plus importante (> 90 % pour les triméthylés, 50 % pour les tributylés).

Dans le sang, environ 80 % de l'étain sont fixés aux hématies. Les dérivés organiques sont rapidement distribués au niveau du système nerveux central, du foie et des reins, tandis que les dérivés inorganiques sont stockés dans l'os principalement mais aussi le foie et les reins.

L'étain inorganique est éliminé par voie urinaire principalement, mais aussi biliaire (< 15 %), le plus souvent totalement en 24 heures.

L'excrétion de l'étain organique est variable en fonction des composés : surtout urinaire pour la plupart des composés, mais principalement biliaire pour les diéthylés et tributylés. La demi-vie d'élimination est de plusieurs semaines.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Les dosages urinaires d'étain seraient le reflet de l'exposition essentiellement aux dérivés organiques de l'étain mais peu de données sont disponibles. Les concentrations d'étain urinaire sont plus importantes chez la femme et augmentent avec l'âge.

Pour le **dosage de l'étain sur sang total ou plasma** chez des sujets professionnellement exposés, aucune donnée n'est disponible.

La biométrie n'a que peu d'intérêt pour l'étain inorganique (en dehors des oxydes d'étain), dont la pénétration systémique est faible.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Chez les sujets non professionnellement exposés, les sources d'étain sont essentiellement liées aux apports alimentaires.

Bibliographie spécifique

-
- Baselt RC - Tin. Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals, Chemical toxicology Institute foster city, California, 3th ed., 1997 ; 335-37.
 - Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
 - Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
 - Heitland P, Köster HD - Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol.* 2006 ; 20 (4) : 253-62.
 - Testud F, Nicolas A - Questions-Réponses : Relation possible entre une augmentation des gamma GT et une exposition à l'étain. *Arch Mal Prof Env.* 2007 ; 68 (5) : 579-81.
 - TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Etain urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Etain urinaire : 2,7 µg/L (2 µg/g de créatinine) chez l'homme et 2,9 µg/L (3 µg/g de créatinine) chez la femme (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2011)
	Etain urinaire : 2,5 µg/L (3,3 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G1]
	Etain urinaire : 3 µg/L (2,7 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G2]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 mmol/L = 119 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 81.0 €, prix moyen 35.97 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Etain sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Etain sanguin total : 0,6 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Cesbron A, 2013]
	Etain plasmatique : 0,7 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Cesbron A, 2013]
	Etain sanguin total : 0,55 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Heitlland P, 2006]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 mmol/L = 119 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 38.87 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour

▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2014
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Ethanol

Famille	Alcools aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	48
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	64-17-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Alcool éthylique

Dosages disponibles pour cette substance

- Ethanol sanguin
- Ethanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'éthanol est essentiellement et rapidement absorbé par voie digestive, mais aussi par voie pulmonaire ; l'absorption cutanée est en revanche très faible.

Diffusant dans tout l'organisme, l'éthanol est ensuite oxydé très rapidement à 80-90 % au niveau du foie en aldéhyde acétique, puis en acide acétique (à 90 % dans le foie et à 10 % dans les reins) puis en CO₂ et en eau. La vitesse de métabolisation varie largement selon les individus. Environ 5 à 10 % de l'éthanol sont éliminés sous forme inchangée dans l'air expiré, les urines et la sueur.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages d'éthanol sanguin (sur sang total en milieu professionnel) au début et à la fin de l'exposition ont été proposés pour la surveillance biologique. Ils ne sont interprétables que si l'on connaît précisément l'absorption d'éthanol d'origine alimentaire du sujet. En milieu professionnel, ils sont d'une utilité limitée pour apprécier l'intensité de l'exposition. A des concentrations atmosphériques de 1000 ppm (VLEP-8h), l'éthanolémie estimée à partir de modélisations ou mesurée est comprise dans l'intervalle de variation des valeurs d'éthanolémie endogène (pouvant aller jusqu'à 35 mg/L).

Les dosages d'éthanol dans les urines de fin de poste ont été proposés mais la corrélation avec l'intensité de l'exposition professionnelle n'a pas été démontrée.

Interférences - Interprétation

La technique enzymatique n'est pas adaptée pour évaluer les concentrations physiologiques et l'imprégnation lors d'expositions professionnelles.

Bibliographie spécifique

- Ethanol. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 422, 638 p.
- L'éthanol en population professionnelle. Évaluation des risques de l'éthanol en population professionnelle. Avis de l'Afsset. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2010 : 336 p.
- Pillière F, Falcu M - Diminution du taux légal d'alcoolémie : quelles incidences pour les salariés professionnellement exposés aux produits chimiques ? Dossier médico-technique TC 60. *Doc Méd Trav.* 1997 ; 69 : 3-12. Doc INRS **TC 60**⁸.

⁸ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/DMT/TI-TC-60/tc60.pdf>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Ethanol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 46 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 32.4 €, prix moyen 12.03 € Méthode Méthode enzymatique : 8.1 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 40.5 €, prix moyen 26.34 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Ethanol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 46 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 32.4 €, prix moyen 18.36 € Méthode Méthode enzymatique : de 8.1 € à 13.5 €, prix moyen 10.8 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 10.83 € à 38.9 €, prix moyen 28.53 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2017, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2013

2-Ethoxy-1-propanol

Famille	Glycols et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	52125-53-8
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : 1-Propylène glycol 2-éthyléther ; 1PG2EE

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide éthoxypropionique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Note : le numéro CAS se rapporte au mélange des 2 isomères alpha et beta, contenant 2 à 5 % d'isomère β .

Bien que peu volatil, le 1PG2EE peut cependant être absorbé par voie pulmonaire sous forme d'aérosols ; selon les données obtenues chez l'animal, l'absorption percutanée est possible. Le 1PG2EE est métabolisé principalement en acide éthoxypropionique qui est éliminé dans les urines. La demi-vie de l'acide éthoxypropionique est de l'ordre de 10 heures.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage de l'acide éthoxypropionique urinaire pourrait être proposé pour estimer l'exposition. Le prélèvement est à effectuer en fin de poste, de préférence en fin de semaine de travail.

Dans une étude, pour une exposition à des concentrations de 1PG2EE de l'ordre de 2 mg/m³, les concentrations urinaires en fin de poste sont de 22 mg/L (3 - 38 mg/L) pour l'acide éthoxypropionique.

Bibliographie spécifique

- Bader M, Buttner J, Goen T, Angerer J - Occupational exposure to 1-ethoxy-2-propanol and 2-ethoxy-1-propanol: ambient and biological monitoring. *Occup Hyg.* 1996 ; 2 : 91-96.
- Boatman RJ - Glycol ethers : ethers of propylene, butylene glycols, and other glycol derivatives. In : Bingham E, Cohns B, Powell CH. *Patty's Toxicology*, 5^{ème} Edition, John Wiley & Sons, 2001 ; 7 : 271-395.
- INSERM - Ethers de glycol. Quels risques pour la santé ? Expertise collective, les éditions INSERM, 1999, 348 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide éthoxypropionique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 118 mg/L
Intervalle de coût _____	coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2009

2-Ethoxyéthanol et son acétate

Famille _____ Glycols et dérivés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 58 ; 71

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 110-80-5

Substances concernées _____

- **Composés :**
Acétate de 2-éthoxyéthanol (111-15-9) ; EGEEA (111-15-9) ; Acétate d'éthylglycol (111-15-9) ; Acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol (111-15-9)
- **Synonymes :**
2-Ethoxyéthanol ; Ethylglycol ; EGEE ; Monoéthyléther de l'éthylène glycol ; Ether monoéthylique de l'éthylène glycol

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 2-éthoxyacétique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané, ainsi qu'une mention peau proposée par le CES VLEP de l'ANSES pour le 2-éthoxyéthanol et son acétate.

Le 2-éthoxyéthanol est rapidement absorbé par voies respiratoire, cutanée et digestive. La rétention respiratoire, qui est fonction de l'activité physique, est d'environ 64 % de la quantité inhalée chez des volontaires exposés au repos à 5 ppm. En exposition combinée inhalatoire-cutanée, la pénétration par la peau représente 42 % du 2-éthoxyéthanol absorbé. Il est distribué dans tout l'organisme.

Le 2-éthoxyéthanol est transformé majoritairement (environ 35 % de la quantité absorbée) par oxydation en acide éthoxyacétique qui est le métabolite toxique, éliminé principalement dans les urines ; une autre voie métabolique passe par la rupture du pont éther et la libération d'éthylène glycol qui est éliminé dans les urines (environ 20 % des métabolites urinaires) et aussi oxydé en divers métabolites urinaires (acides glycolique, glyoxylique, oxalique...).

Une faible partie (< 0,5 %) du 2-éthoxyéthanol est éliminée dans l'air expiré sous forme inchangée et une autre sous forme de dioxyde de carbone (environ 20 % de la dose absorbée). Le pic d'excrétion urinaire de l'acide éthoxyacétique se situe dans les 12 premières heures (4 à 12 heures), sa demi-vie d'élimination est d'environ 22 heures (elle peut aller jusqu'à 42 heures). La quantité de métabolites éliminée est en fonction de la dose : elle augmente avec l'effort physique et l'intensité de l'exposition. Il y a accumulation de l'acide éthoxyacétique tout au long de la semaine.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'éthoxyéthanol sanguin en fin de poste de travail a été proposé. Peu de données sont disponibles sur le sujet.

Le dosage de l'acide 2-éthoxyacétique urinaire en fin de poste et fin de semaine permet d'apprécier l'exposition de la semaine. La corrélation entre les concentrations urinaires et atmosphériques n'est pas toujours bonne en raison de la forte pénétration cutanée. Ce paramètre est très utile pour la surveillance biologique car il est relativement bien corrélé au risque pour la santé.

Le NIOSH propose une valeur de 5 mg/g. de créatinine avant le poste en fin de semaine de travail pour l'acide éthoxyacétique urinaire lors d'une exposition à 0,5 ppm (en dehors de toute exposition cutanée) (1/10^{ème} de la TLV-TWA).

La valeur limite biologique (BLV) du SCOEL est établie pour une exposition à 2 ppm pour le 2-butoxyéthanol.

Lors d'exposition à des mélanges d'éthers de glycol (éthyl, butyl, méthyl) le dosage des métabolites urinaires devra être effectué en fin de poste et fin de semaine de travail.

Interférences - Interprétation

La charge de travail, la pénétration cutanée, la consommation d'alcool (qui diminue l'élimination urinaire d'acide éthoxyacétique) doivent être prises en compte pour interpréter les résultats du dosage de l'acide 2-éthoxyacétique urinaire. C'est également un métabolite d'autres éthers de glycol (EGDEE, DEGEE, DEGDEE et TEGEE).

Bibliographie spécifique

- EGEE et son acétate. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel. Procès-verbal du CES VLEP de la réunion du 4 avril 2013. Maisons-Alfort : ANSES ; 2013 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Pv-2013-04-04.pdf>).
- 2-Ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate. Update 2001. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Ethylene glycol monoethyl ether (ethylcellosolve, 2-ethoxyethanol). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 432-42, 638 p.
- Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-ethers-de-glycol-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- Laitinen J - Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (2) : 117-24.
- Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H - Urinary alkoxyacetic acids and renal effects of exposure to ethylene glycol ethers. *Occup Environ Med*. 1996 ; 53 (9) : 595-600.
- Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Ethoxyethanol and 2-Ethoxyethyl acetate. SCOEL/SUM/116. European Commission, 2007 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3871&langId=en>).
- Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission), 2015 (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission-hbm-commission>).
- Sakai T, Araki T, Masuyama Y - Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 64 (7) : 495-98.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 2-éthoxyacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Acide éthoxyacétique urinaire < 58 µg/L (120 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

Acide 2-éthoxyacétique urinaire < 0,5 mg/g. de créatinine (95^{ème} percentile) (FIOH, 2014).

Acide 2-éthoxyacétique urinaire = 5 mg/L (HBM-I allemande) (HBM, 2016).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____

Pour une exposition au 2-éthoxyéthanol et au 2-éthoxyéthylacétate : Acide éthoxyacétique urinaire = 50 mg/L (ou 40 mg/g. de créatinine) en fin de semaine de travail (dernière modification 2007).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____

Pour une exposition au 2-éthoxyéthanol et au 2-éthoxyéthylacétate : Acide éthoxyacétique urinaire = 100 mg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine de travail (dernière modification 1994).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____

Pour une exposition au 2-éthoxyéthanol et au 2-éthoxyéthylacétate : Acide éthoxyacétique urinaire = 50 mg/L après plusieurs postes (dernière modification < 2000).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____

Pour une exposition au 2-éthoxyéthanol et au 2-éthoxyéthylacétate : Acide 2-éthoxyacétique urinaire = 20 mmol/mol de créatinine (soit 18 mg/g. de créatinine) fin de poste, fin de semaine (dernière modification < 2007).

Moment dans la semaine _____

fin de semaine

Moment dans la journée _____

fin de poste

Facteur de conversion _____

1 mmol/L = 104 mg/L

Intervalle de coût _____

coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Ethylbenzène

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 266

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 100-41-4

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- Ethylbenzène sanguin
- Acide mandélique urinaire
- Acide phénylglyoxylique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

L'éthylbenzène pénètre dans l'organisme par voie pulmonaire (50 à 65 % de la quantité inhalée sont absorbés). Par voie cutanée, il pénètre très rapidement lors d'un contact direct sous forme liquide tandis que l'éthylbenzène sous forme de vapeur est très peu absorbée. Il s'accumulerait dans le foie, les reins et les tissus adipeux.

Environ 90 % de l'éthylbenzène absorbé sont métabolisés dans le foie. L'éthylbenzène est ensuite oxydé pour conduire à la formation d'acide mandélique et d'acide phénylglyoxylique qui représentent respectivement 70 et 20 % de la dose absorbée, mais aussi de métabolites mineurs (hydroxyacétophénone et éthylphénols).

Près de 90 % de la dose absorbée sont éliminés dans les urines sous forme de métabolites. En plus des 2 métabolites majeurs, une très faible quantité d'acide phénacéturique, d'acide hippurique (5 %) ainsi que des traces d'éthylphénols (< 1 % de la quantité métabolisée) et d'hydroxyacétophénone sont retrouvées dans les urines. Une faible fraction est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré (< 5 %) et les urines (< 1 %). Le pic d'excrétion de l'acide mandélique est atteint à la fin d'une exposition de 8 heures et celui de l'acide phénylglyoxylique de 2 à 6 heures après la fin de l'exposition. La demi-vie d'élimination de l'acide mandélique est de 4-5 heures environ ; celle de l'acide phénylglyoxylique est plus variable.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'éthylbenzène dans le sang (sur sang total) immédiatement en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition. Ce dosage reflète l'exposition du jour même mais n'est pas spécifique dans la mesure où des concentrations d'éthylbenzène sanguin peuvent être retrouvées après une exposition à certains solvants aromatiques ou à des produits domestiques. La valeur de référence suisse de 1,5 mg/L en fin de poste a été supprimée en 2014. Chez des sujets non professionnellement exposés le 95^{ème} percentile des valeurs d'éthylbenzène sanguin est à 0,15 µg/L (inférieur à la limite de quantification des laboratoires référencés dans Biotox).

Le dosage de l'éthylbenzène dans les urines de fin de poste est bien corrélé à l'exposition de la journée. Dans une étude récente japonaise, chez 49 travailleurs de la production exposés à des concentrations moyennes d'éthylbenzène de 2 ppm (1/10^{ème} VLEP) les taux moyens d'éthylbenzène urinaires en fin de poste sont de l'ordre de 4,6 µg/L (ou 6 µg/g. de créatinine).

Les concentrations d'acide mandélique urinaire pendant les 4 dernières heures du poste en fin de semaine de travail reflètent l'exposition du jour même et sont proportionnelles aux concentrations atmosphériques. Ce dosage n'est cependant pas spécifique car l'acide mandélique est un métabolite commun à d'autres solvants (styrène, oxyde de styrène...). C'est le dosage combiné des acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail, qui est le plus souvent recommandé.

Le BEI de l'ACGIH basé sur une relation avec l'exposition à 20 ppm tient compte de la co-exposition fréquente avec le toluène et le xylène (qui entraîne une diminution des acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires comparée à une exposition à l'éthylbenzène seul).

Pour la Commission allemande, lors d'une exposition à l'éthylbenzène de l'ordre de 10, 20 et 50 ppm, les concentrations des acides mandélique + phénylglyoxylique urinaires en fin d'exposition ou fin de poste sont de l'ordre de 130, 250 et 670 mg/g. de créatinine respectivement (valeur EKA).

La VLEP-8h réglementaire et contraignante pour l'éthylbenzène est de 20 ppm.

Le dosage de l'acide phénylglyoxylique urinaire seul pourrait être proposé mais il existe moins de données sur le sujet ; sa cinétique d'élimination est plus variable. Cependant, il est moins influencé par la consommation d'alcool. Ce dosage doit être couplé à celui de l'acide mandélique.

Les dosages des 2- et 4-éthylphénols dans les urines de fin de poste sont assez spécifiques et seraient bien corrélés à l'intensité de l'exposition.

Les valeurs EKA de la Commission allemande pour les concentrations urinaires de la somme des 2- et 4-éthylphénols ont été supprimées en 2015 (elles étaient de 1 et 3 mg/L en fin de poste après plusieurs postes pour des expositions à 10 et 25 ppm).

Le dosage de l'éthylbenzène dans l'air de fin d'expiration, prélèvement fait en fin de semaine avant le poste de travail, a également été proposé comme indicateur biologique d'exposition. Il a pour avantage d'être spécifique. Cependant la technique de prélèvement doit être parfaite pour éviter toute contamination. Une concentration dans l'air expiré (16 heures après le 4^{ème} jour de travail) de 2 ppm correspondrait à une exposition de 100 ppm.

Interférences - Interprétation

La co-exposition à d'autres solvants (xylènes, toluène, alcool éthylique) qui inhibent le métabolisme de l'éthylbenzène, peut entraîner une diminution de la quantité de métabolites formés et en retarder l'excrétion. En particulier, en cas d'exposition concomitante aux xylènes, très fréquente, l'excrétion d'acide mandélique n'est plus corrélée à l'exposition et ce marqueur n'est plus utilisable pour estimer l'exposition. En cas de co-exposition au styrène dont la biotransformation produit les mêmes métabolites, le dosage simultané du styrène (air ou urine) et de l'éthylbenzène (air ou urine) peut être utile pour interpréter les résultats.

On évitera toute consommation d'alcool le jour du prélèvement.

L'ajustement à la créatinine est souhaitable pour l'acide mandélique + l'acide phénylglyoxylique urinaires.

Bibliographie spécifique

- Ethyl benzene. Update 2014. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati: ACGIH ; 2020.
- Ethylbenzene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 253-58, 638 p.
- Janasik B, Jakubowski M, Jalowiecki P - Excretion of unchanged volatile organic compounds (toluene, ethylbenzene, xylene and mesitylene) in urine as result of experimental human volunteer exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 ; 81 (4) : 443-49.
- Jang JY, Droz PO, Kim S - Biological monitoring of workers exposed to ethylbenzene and co-exposed to xylene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (1) : 31-37.
- Kawai T, Sakurai H, Ikeda M - Biological monitoring of occupational ethylbenzene exposure by means of urinalysis for un-metabolized ethylbenzene. *Ind Health*. 2018 (en cours de publication).
- Korn M, Gfrorer W, Herz R, Wodarz I et al. - Stereometabolism of ethylbenzene in man: gas chromatographic determination of urinary excreted mandelic acid enantiomers and phenylglyoxylic acid and their relation to the height of occupational exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992 ; 64 (2) : 75-78.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Ethylbenzene. SCOEL/SUM/28. European Commission, 1995 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3843&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Ethylbenzène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 106 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 41.15 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide mandélique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	Acides mandélique + phénylglyoxylique urinaires = 0,15 g/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2014).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2005). Acides mandélique + phénylglyoxylique urinaires = 250 mg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (BAT) (dernière modification 2015).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	Acide mandélique urinaire = 4 mmol/L (soit 600 mg/L) en fin de poste et fin de semaine (dernière modification 2015).
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 152 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 12.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 43.1 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 33.1 € à 47.0 €, prix moyen 40.05 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide phénylglyoxylique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acides mandélique + phénylglyoxylique urinaires = 0,15 g/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2014).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2015). Acides mandélique + phénylglyoxylique urinaires = 250 mg/g. de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste (BAT) (dernière modification 2015).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 151 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 12.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 43.1 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 33.1 € à 43.0 €, prix moyen 38.05 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - détection en ultraviolet : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2018 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Ethylène glycol

Famille	Glycols et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	25
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	107-21-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Ethane-1,2-diol

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide oxalique urinaire
- Ethylène glycol sanguin
- Ethylène glycol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Absorbé par voies digestive, percutanée et respiratoire (si aérosol ou chauffage du produit car l'éthylène glycol est peu volatil), il est rapidement distribué dans l'organisme.

Il est métabolisé dans le foie et les reins en acide glycolique puis en acide glyoxylique et enfin en acide oxalique. Il est éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré ; dans les urines il est éliminé sous forme inchangée (de 10 à 50 %) et sous forme de glycolates et d'oxalates (3-4 %). La demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les concentrations d' **acide oxalique dans les urines** en fin de poste de travail sont bien corrélées avec l'intensité de l'exposition, mais l'exposition à de nombreux autres produits (agents de blanchiment) et l'alimentation (rhubarbe, thé...) augmentent l'élimination des oxalates. Ce dosage peut être utile pour la surveillance des salariés exposés.

Le dosage sanguin d'éthylène glycol (sur sang total) en milieu professionnel est utile lors d'intoxications aiguës (prélèvement réalisé rapidement après l'intoxication) et a été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition. Aucune valeur de référence n'a été précisée.

Le dosage de l'éthylène glycol dans les urines en fin de poste peut être utile pour apprécier l'exposition globale mais il n'existe actuellement aucune valeur de référence.

Le HSL mentionne des valeurs pouvant atteindre de 130 mmol/mol de créatinine (soit 60 mg/g. de créatinine) chez des salariés professionnellement exposés et dans la population générale non professionnellement exposés, des taux le plus souvent inférieurs à 5 mmol/mol de créatinine (soit 2,7 mg/g. de créatinine).

Le dosage de l'acide glycolique urinaire a été proposé ; son intérêt est limité dans le cadre de la surveillance de populations exposées.

Interférences - Interprétation

L'éthanol, inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, interfère avec le métabolisme de l'éthylène glycol et en augmente la demi-vie et l'excrétion sous forme inchangée.

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Ethylene glycol. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 427-42, 638 p.

-
- Gerin M, Patrice S, Begin D, Goldberg MS et al. - A study of ethylene glycol exposure and kidney function of aircraft de-icing workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997 ; 69 (4) : 255-65.
 - Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Ethylene glycol. SCOEL/SUM/40. European Commission, 1995 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3831&langId=en>).

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide oxalique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide oxalique urinaire < 50 mg/g. de créatinine (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 90 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 8.1 € à 10.0 €, prix moyen 9.05 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance avec détection ionique. : 8.1 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Ethylène glycol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 62 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 44.3 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 25.2 € à 32.4 €, prix moyen 31.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Ethylène glycol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 62 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" en 2016 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Ethylènebisdithiocarbamates

Famille _____ Pesticides dithiocarbamates

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 277

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ -

Substances concernées _____

- **Composés :**
Nabam (142-59-6) ; Mancozèbe (8018-01-7) ; Zinèbe (12122-67-7) ; Manèbe (12427-38-2)
- **Synonymes :**
EBDTCs

Dosages disponibles pour cette substance

- Ethylène thiourée urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Les fongicides de type éthylènebisdithiocarbamates (EBDTCs), faiblement solubles dans l'eau, pénètrent par voie respiratoire (aérosols, poussières), rapidement par voie digestive et par voie cutanée (1 à 10 %) (il semblerait que les EBDTCs soient dégradés sur la peau en éthylène thiourée (ETU), qui pénètre alors dans l'organisme). La voie cutanée peut être majoritaire lors de traitements en extérieur.

Ils se distribuent dans tout l'organisme (foie, rein, cerveau, glande thyroïde). Ils sont métabolisés principalement en ETU, responsable des effets toxiques mais aussi en disulfure de carbone.

Ils sont rapidement éliminés, essentiellement dans les urines.

La demi-vie d'élimination de l'ETU varie entre 22 et 100 heures, avec une première phase d'excrétion rapide les 3 premiers jours puis plus lente après. L'excrétion d'ETU dans les urines est maximale dans les 24 premières heures et persiste pendant plusieurs jours après arrêt de l'exposition.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'éthylène thiourée urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail (ou fin de période d'exposition) est proposé pour apprécier l'exposition aux fongicides de la famille des éthylènebisdithiocarbamates. La corrélation entre les concentrations sanguines et urinaires de l'ETU et les concentrations atmosphériques des EBDTCs ne semble pas bonne.

Chez des agriculteurs européens de divers secteurs agricoles exposés à divers EBDTCs (zinèbe surtout, mancozèbe...) (niveaux d'exposition atmosphérique non connus), les concentrations urinaires médianes dans les 16 heures suivant la fin de l'exposition variaient entre 1 et 49 µg/g. de créatinine en fonction du type de poste (avec des maxima pouvant atteindre 900 µg/g. de créatinine). Dans une étude française récente chez des applicateurs d'EBDTC, la médiane des taux d'ETU urinaires, prélèvements faits 48 à 96 heures après la fin de l'exposition s'élève à 2,6 µg/g. de créatinine (taux variant de < 0,5 à 9,8 µg/g. de créatinine).

Dans une étude italienne récente, chez 38 applicateurs de mancozèbe, les niveaux moyens d'ETU urinaire en fin d'application (2,09 µg/g. de créatinine) (soit 1,93 µg/L, avec des valeurs allant de 0,3 à 27,4 µg/L) sont supérieurs à ceux avant application (0,70 µg/g. de créatinine) (soit 0,62 µg/L) et bien corrélés aux taux de mancozèbe déposé sur la peau.

Le dosage sanguin de l'éthylène thiourée a également été proposé, mais les données sont rares ; pour certains auteurs ce dosage serait un meilleur marqueur de l'exposition aux EBDTCs ; les concentrations sanguines d'ETU diminuent progressivement sur plusieurs jours après arrêt de l'exposition.

Interférences - Interprétation

On protégera l'échantillon de la lumière. L'ajustement à la créatinine est préconisé.

Bibliographie spécifique

- Colosio C, Visentin S, Birindelli S, Campo L et al. - Reference values for ethylenethiourea in urine in Northern Italy: results of a pilot study. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 153-57.

-
- Dupupet JL, Adjémian A, Grillet JP, Garnier R - Etude d'ergoexpologie aux fongicides dithiocarbamates auprès de professionnels de trois secteurs agricoles. *Arch Mal Prof Environ*. 2010 ; 71 (4) : 638-43.
 - Fustinoni S, Campo L, Liesivuori J, Pennanen S et al. - Biological monitoring and questionnaire for assessing exposure to ethylenebisdithiocarbamates in a multicenter European field study. *Hum Exp Toxicol*. 2008 ; 27 (9) : 681-91.
 - Jones K, Patel K, Cocker J, Bevan R et al. - Determination of ethylenethiourea in urine by liquid chromatography - atmospheric pressure chemical ionisation-mass spectrometry for monitoring background levels in the general population. *J Chromatogr B*. 2010 ; 878 (27) : 2563-566.
 - Kurttio P, Savolainen K - Ethylenethiourea in air and in urine as an indicator of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides. *Scand J Work Environ Health*. 1990 ; 16 (3) : 203-07.
 - Mandic-Rajcevic S, Rubino FM, Ariano E, Cottica D et al. - Environmental and biological monitoring for the identification of main exposure determinants in vineyard mancozeb applicators. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018 ; 28 (3) : 289-96.
 - National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
 - Panganiban L, Cortes-Maramba N, Dioquino C, Suplido ML et al. - Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ Health Perspect*. 2004 ; 112 (1) : 42-45.
 - Pelfrene AF - Chapter 3. Biological monitoring of selected pesticides. In: Guidelines. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva: World Health Organization. 1996 ; 2 : 123-39.
 - Saieva C, Aprea C, Tumino R, Masala G et al. - Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). *Sci Total Environ*. 2004 ; 332 (1-3) : 71-80.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Ethylène thiourée urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____ Ethylène thiourée urinaire < 0,5 µg/L (< 0,79 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile) (NHANES, 2018).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 102 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 81.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2005 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2019, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018.

Fer et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7439-89-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés :<ul style="list-style-type: none">Oxyde de fer (1309-37-1)■

Dosages disponibles pour cette substance

- Fer sanguin
- Fer urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption de fer dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que la granulométrie du composé.

En milieu industriel, le fer sous forme de poussières métalliques est absorbé par voie pulmonaire. Sinon, il est essentiellement absorbé par voie digestive, au niveau de la muqueuse duodénale, en proportion variable, puis transporté par la transferrine. Le fer est stocké au niveau de l'hémoglobine et de la myoglobine pour 65 %, le reste étant réparti dans le système réticulo-endothélial.

Le fer est éliminé à 70 % par voie digestive, mais aussi par la peau, les phanères et les menstruations. L'élimination urinaire est négligeable (< 10 %).

Substances à doser - Moment du prélèvement

Les **taux de fer sanguin** sont très variables d'un individu à l'autre au cours de la journée et ne peuvent pas être considérés comme le reflet de l'exposition professionnelle. Ce dosage est préférable à celui du fer urinaire et témoigne de l'absorption récente.

Au total **les dosages de fer sanguin et urinaire** sont peu utiles pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Bibliographie spécifique

- Grimsley LF - Chapter 40: Iron and cobalt. In : Bingham E, Cohns B, Powell CH (ed.) - Patty's Toxicology, 5th ed., vol. 3, New-York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. , 2001 : 169-193.
- Wu CC, Liu HM - Determinants of metals exposure to metalworking fluid among metalworkers in Taiwan. *Arch Environ Occup Health*. 2014 ; 69 (3) : 131-38.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Fer sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Fer sérique < 0,6 - 1,8 µg/L.
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 56 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Méthode enzymatique : 1.89 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 1.89 € à 4.95 €, prix moyen 2.91 € Méthode Spectrophotométrie : 1.89 € Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 8.1 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Fer urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 56 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 13.5 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour de la partie "Bibliographie" en 2015

5-Fluorouracile

Famille _____ Cytostatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 51-21-8

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- Fluoro Béta-Alanine (FBAL) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le 5-fluorouracile ou 5-fluoropyrimidin-2,4-diol (5-FU) est un agent antimétabolite, précurseur de la thymine qui agit en inhibant l'uridine phosphorylase et en bloquant la méthylation de l'uracile en thymine.

En milieu professionnel, les principales voies d'absorption du 5-FU sont les voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou formes pulvérulentes lors de la production industrielle) et digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées).

Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition sont peu documentés dans le cadre d'une exposition professionnelle. Chez des patients traités, l'absorption du 5-FU sur peau saine varie de 5 à 15 % et l'absorption digestive de 0 à 80 %.

Après administration orale unique, le pic plasmatique du 5-FU est atteint entre 30 minutes et 2 heures ; sa demi-vie plasmatique est rapide (6 à 13 mn). Dans le sang, le 5-FU est faiblement lié aux protéines (de l'ordre de 10 %).

La majeure partie du 5-FU est transformée très rapidement au niveau hépatique en dihydrofluorouracile (FUH2) métabolite mineur, puis en acide fluoro-uréido-propionique (FUPA) puis en α -fluoro- β -alanine (FBAL), métabolite majeur inactif mais également en CO₂, urée et fluor. Après administration intraveineuse (IV), le FBAL apparaît en 30 minutes à 1 heure dans le plasma et sa demi-vie plasmatique est de 33 heures.

La cinétique et les voies d'élimination du 5-FU varient en fonction de la voie d'administration (IV, bolus, orale). Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelles de la pharmacocinétique du 5-FU.

Quelle que soit la voie d'administration, entre 60 et 95 % d'une dose de 5-FU sont éliminés dans les urines en 24h principalement sous forme de FBAL. Après administration par perfusion intraveineuse, le 5-FU est éliminé par voie urinaire pour près de 95 % dans les 24h, dont 80 % sous forme de FBAL, 10 % de 5-FU, 8 % de FUPA, 2 % d'ions fluorures et moins de 1 % de FUH2 ; les 5 % restant étant éliminés dans les 3 jours suivants. En milieu professionnel, l'élimination urinaire du FBAL est le plus souvent maximale en fin de poste mais du FBAL peut être éliminé jusque 14h après le début de l'exposition en cas d'exposition cutanée surajoutée.

Substances à doser – moment du prélèvement

Le dosage du FBAL urinaire, réalisé sur un échantillon prélevé en fin de poste de travail (ou au mieux sur les urines de 24h), après plusieurs postes en raison du retard de l'élimination en cas de pénétration par voie cutanée, a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés au 5-FU (mais la corrélation avec l'intensité de l'exposition est peu documentée). Ce paramètre est spécifique et reflèterait essentiellement l'exposition du jour même et de la veille.

Dans des études anciennes, dans l'industrie pharmaceutique (fabrication et conditionnement), lors d'exposition au 5-FU à des concentrations moyennes inférieures à 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (prélèvements d'ambiance), les concentrations urinaires de FBAL en fin de poste sont inférieures à la limite de détection de 60 $\mu\text{g}/\text{L}$ (1 résultat positif à 64 $\mu\text{g}/\text{L}$ chez un salarié à la pesée exposé à 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 5-FU) (prélèvement individuel) ; à la production, à des concentrations moyennes de 5-FU allant de 0,8 à 4,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (prélèvements individuels), les concentrations moyennes de FBAL urinaires en fin de poste varient de 11 à 136 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (en fonction des postes et des équipements de protection individuelle) ; l'excrétion urinaire est maximale juste après la fin de l'exposition.

En milieu hospitalier, dans une étude française de 2010 chez des salariés exposés au 5-FU, les taux de FBAL urinaires en fin de poste varient de 1,2 à 6,1 $\mu\text{g}/\text{L}$ chez les pharmaciens, de LOQ à 14,3 $\mu\text{g}/\text{L}$ chez les infirmières, et de LOQ à 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ chez les aides-soignantes, avec 4 % des échantillons

urinaires positifs (4/97) (avec une limite de quantification de 1 µg/L). En 2016, avec une LOQ de 0,5 µg/L, 62 % des échantillons urinaires sont retrouvés positifs (30/48) avec des taux allant de la LOQ à 10,6 µg/L, les taux les plus élevés étant retrouvés chez les aides-soignantes (48 échantillons, 23 sujets).

Une étude récente menée dans 7 établissements hospitaliers (dont 6 français) chez des infirmières, aides-soignantes, pharmaciens et ASH, 9,6 % (7/73) des échantillons urinaires de fin de poste sont retrouvés positifs (LOQ à 20 ng/L) avec des taux de FBAL allant de 25 à 301 ng/L (dans les hôpitaux français 4,9 % soit 3/61 des échantillons sont positifs avec des taux allant de 25 à 35 ng/L).

Interférences – interprétation

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible ; la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem est une méthode de choix (LOQ la plus basse de la littérature de l'ordre de 20 pg/mL soit 20 ng/L).

Dans l'interprétation des résultats il faudra tenir compte d'une exposition par voie cutanée surajoutée.

Bibliographie spécifique

- Dhersin A, Atgé B, Martinez B, Titier K et al. - Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying α -fluoro- β -alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method. *Analyst*. 2018 ; 143 (17) : 4110-4117.
- Diasio RB, Harris BE - Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet*. 1989 ; 16 (4) : 215-37.
- Kibby T - A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2017 ; 14 (3) : 159-74.
- Malet-Martino MC, Martino R, Armand JP - Fluorine-19 nuclear magnetic resonance spectroscopy: a privileged tool for the study of the metabolism and pharmacokinetics of fluoropyrimidines. *Bull Cancer*. 1990 ; 77 (12) : 1223-44.
- Ndaw S, Denis F, Langard E, Marsan P et al. - Médicaments cytotoxiques et exposition professionnelle. Bilan de l'étude réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers et 300 personnels soignants en France. *Arch Mal Prof Environ*. 2012 ; 73 (3) : 459.
- Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A et al. - Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010 ; 878 (27) : 2630-34.
- Ndaw S, Robert A, Ricolfi C, Denis F et al. - Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018 ; 12-13 : 252-57.
- Poupeau C, Roland C, Bussièrès JF - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *J Can Pharm Hosp*. 2016 ; 69 (5) : 376-87.
- Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, Bos RP - Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. *J Occup Med*. 1994 ; 36 (1) : 79-83.
- Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H et al. - Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg*. 2013 ; 57 (2) : 251-60.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Fluoro Béta-Alanine (FBAL) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 130 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 57.8 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 37.8 €

Historique

Fiche créée en 2015 - Mises à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015

Fluorures inorganiques et Fluor

Famille _____ Halogènes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 191 ; 203

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ -

Substances concernées _____

- **Composés :**
 - Fluorure de calcium (7789-75-5) ; Fluorure de lithium (7789-24-4) ;
 - Fluorure de potassium (7789-23-3) ; Fluorure de sodium (7681-49-4) ;
 - Fluorure de baryum (7787-32-8) ; Trifluorure de bore (7637-07-2)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Fluorures urinaires
- Fluorures plasmatiques

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour les fluorures inorganiques.

L'absorption pulmonaire est importante pour les composés solubles et les composés sous forme gazeuse (elle varie selon la granulométrie et peut atteindre 97 %). L'absorption digestive est rapide : 75 % en une heure.

Les fluorures sont transportés à 75 % sous forme libre dans le plasma, le reste étant intra-érythrocytaire. La majeure partie (> 50 %) du fluor est fixée sur le squelette.

Près de la moitié des fluorures absorbés sont éliminés par voie rénale ; l'élimination peut se prolonger pendant plusieurs jours après l'arrêt de l'exposition mais elle atteint un pic en fin de poste de travail. La demi-vie d'élimination urinaire des fluorures est biphasique : 2 à 9 heures en fonction des composés (9 heures pour une exposition à l'AlF₃), et 8 à 20 ans. La fraction restante est éliminée dans les selles, la salive et la sueur.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des fluorures urinaires, prélèvement fait en fin de poste de travail reflète le niveau d'exposition du poste qui a précédé. Le prélèvement fait avant le poste de travail en début de semaine (au mieux après 2 jours sans exposition) est le témoin de la charge corporelle osseuse et de l'exposition ancienne ; il est très influencé par l'exposition environnementale. L'importance de l'exposition est au mieux appréciée par la différence entre les valeurs avant et après le poste de travail. Le recueil des urines de 24 heures est préconisé par certains laboratoires mais difficile à réaliser en situation de travail. Le NIOSH recommande de faire des dosages en fin de poste tous les 3 mois et une mesure le matin du poste après 2 jours de non exposition. Une bonne corrélation existe entre la concentration des fluorures urinaires et la quantité de fluorures absorbés.

Les BEI de l'ACGIH et la BLV du SCOEL sont basés sur une relation avec les effets sur la santé (fluorose). Ils ne s'appliquent pas aux composés organiques fluorés et aux fluorures non-métalliques. Les concentrations urinaires ne permettent pas d'apprécier les effets irritatifs mais un éventuel risque pour la santé.

En dessous de 4,5 mg/L, les indicateurs biologiques d'exposition ne s'appliquent pas aux composés organiques fluorés.

Le dosage des fluorures urinaires est aussi proposé pour la surveillance de l'exposition au trifluorure de bore.

Le dosage des fluorures sériques ou plasmatiques en fin de poste de travail est un bon reflet de la charge corporelle et de l'exposition au fluor, aux fluorures métalliques, à l'acide fluorhydrique et aux ions fluor. Une bonne corrélation existe entre les taux de fluor sanguin et urinaire et l'intensité de l'exposition. Ce dosage est utile lorsqu'il y a une altération de la fonction rénale, sinon il ne présente pas d'avantage par rapport au dosage urinaire ; il est soumis aux mêmes variations individuelles que les fluorures urinaires ; les concentrations plasmatiques sont 10 à 100 fois plus basses que les concentrations urinaires.

Le dosage du fluor dans les cheveux a été proposé : il reflète l'exposition ancienne et nécessite une bonne préparation du prélèvement pour exclure tout risque de contamination externe.

Interférences - Interprétation

Les variations interindividuelles des taux de fluorures peuvent être importantes (rôle de la consommation alimentaire de fruits ou de poissons, de l'eau de boisson thé, de certains médicaments et dentifrices) ; en cas de résultat anormal, il est nécessaire de confirmer par un 2^{ème} prélèvement.

Il est indispensable d'éviter toute source de contamination et de connaître les co-expositions à certains produits chimiques comme les dérivés fluoro-hydrocarbonés qui augmentent l'élimination urinaire du fluor.

Le magnésium et le calcium baissent l'élimination du fluor tandis que le fer l'augmente.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Le dosage du fluor dans les cheveux nécessite une bonne préparation du prélèvement pour exclure tout risque de contamination externe.

Voir également la fiche "Acide fluorhydrique".

Bibliographie spécifique

- Fluoride. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 97-102, 638 p.
- Fluorides. Update 2012. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Kono K, Yoshida Y, Watanabe M, Orita Y et al. - Urine, serum and hair monitoring of hydrofluoric acid workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (1 suppl.) : S95-S98.
- Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P - Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med*. 1995 ; 52 (6) : 396-403.
- Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Fluorine, Hydrogen Fluoride and Inorganic Fluorides (not uranium hexafluoride). SCOEL/SUM/56. European Commission, 1998 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3854&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- Seixas NS, Cohen M, Zevenbergen B, Cotey M et al. - Urinary fluoride as an exposure index in aluminum smelting. *AIHAJ*. 2000 ; 61 (1) : 89-94.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Usuda K, Kono K, Shimbo Y, Fujihara M et al. - Urinary fluoride reference values determined by a fluoride ion selective electrode. *Biol Trace Elem Res*. 2007 ; 119 (1) : 27-34.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Fluorures urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Fluorures urinaires < 1 mg/g. de créatinine (< 1 mg/L) (95 ^{ème} percentile) (ACGIH 2012 ; Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	Pour une exposition aux fluorures (acide fluorhydrique et fluorures inorganiques) et à l'exception de l'hexafluorure d'uranium : Fluorures urinaires = 8 mg/L en fin de poste (dernière modification 1998).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition aux fluorures (acide fluorhydrique, ions fluor et fluorures métalliques) : Fluorures urinaires = 3 mg/L en fin de poste (2 mg/L avant le poste) (dernière modification 2012).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition à l'acide fluorhydrique et composés inorganiques fluorés (fluorures) : Fluorures urinaires = 4 mg/L en fin de poste (dernière modification 2013).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste (ou avant le poste)
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Electrode sélective d'ion : de 15.0 € à 47.0 €, prix moyen 34.86 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Fluorures plasmatiques*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Electrode sélective d'ion : de 15.0 € à 49.0 €, prix moyen 32.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

2-Furaldéhyde

Famille	Aldéhydes
Fiche(s) toxicologique(s)	40
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	98-01-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Furfural ; Aldéhyde furfurylique

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide furoïque urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le 2-furaldéhyde est rapidement absorbé par voies respiratoire (environ 78 % de la quantité inhalée sont absorbés), cutanée (surtout sous forme liquide et environ 20 % pour les vapeurs) mais aussi digestive.

La demi-vie sanguine du 2-furaldéhyde est de 2 à 2,5 heures. La plus grande partie du 2-furaldéhyde (environ 95 %) est métabolisée rapidement par des aldéhyde, acide et alcool déshydrogénases, en acide 2-furoïque qui est conjugué à la glycine pour donner la N-2-furoylglycine (principal métabolite). Une voie métabolique mineure aboutit à la formation d'acide 2-furanacrylique après condensation avec l'acide acétique. Le métabolisme est saturable à forte concentration (> 8 ppm).

L'acide 2-furoïque libre n'apparaît de façon notable dans les urines que quand la conjugaison à la glycine est saturée. Moins de 5 % de la quantité absorbée sont éliminés sous forme d'acide furanacrylique. L'élimination urinaire de l'acide furoïque est maximale en fin d'exposition et décroît à partir de la 10^{ème} heure, avec une demi-vie de 2 heures. Environ 1 % de la quantité retenue est éliminée dans les 2 heures sous forme inchangée dans l'air expiré.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'acide furoïque ou 2-furoïque urinaire total (avec hydrolyse) (libre et conjugué à la glycine) en fin de poste de travail reflète l'exposition de la journée en cas d'exposition constante, sinon il reflète l'exposition des heures précédentes. Certains auteurs proposent de ne pas dépasser la valeur de 80 mg/g de créatinine pour l'acide furoïque urinaire en fin de poste et fin de semaine.

Le BEI de l'ACGIH est établi par corrélation avec le TLV-TWA de 2 ppm, sans tenir compte d'une exposition cutanée surajoutée. Pour le HSL, lors d'une exposition à 2 ppm, 95 % des taux d'acide furoïque urinaire sont inférieurs à 160 mmol/mol de créatinine (160 mg/g de créatinine). Ce marqueur, relativement spécifique, n'est pas très sensible, avec de grandes variations individuelles mais il est intéressant en raison de la pénétration cutanée non négligeable du produit.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats on tiendra compte de l'alimentation (le café, le thé, la bière, le vin et le pain augmentent l'élimination), des co-expositions à l'alcool furfurylique, au diacétate de furfural et aux autres dérivés du furfural. La co-exposition à l'alcool retarde le métabolisme du furfural.

En raison des fluctuations rapides des taux d'acide furoïque en fin d'exposition, un recueil des urines des 8 heures est utile.

La correction à la créatinine n'est pas utile.

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Flek J, Sedivec V - The absorption, metabolism and excretion of furfural in man. *Int Arch Occup Environ Health*. 1978 ; 41 (3) : 159-68.
- Furfural. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers,

CRC Press LLC ; 2001 : 457-59, 638 p.

- Furfural. Update 2007. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati: ACGIH ; 2020.
- Sedivec V, Flek J - Biologic monitoring of persons exposed to furfural vapors. *Int Arch Occup Environ Health*. 1978 ; 42 (1) : 41-49.
- Tan ZB, Tonks CE, O'Donnell GE, Geyer R - An improved HPLC analysis of the metabolite furoic acid in the urine of workers occupationally exposed to furfural. *J Anal Toxicol*. 2003 ; 27 (1) : 43-46.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide furoïque urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Acide furoïque total urinaire : 13 mg/L (10 mg/g de créatinine) [HSL, 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Acide furoïque urinaire (avec hydrolyse) : 200 mg/L en fin de poste (ACGIH, révision 2022) [G1]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 mmol/L = 112 mg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 20.25 €

Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : 44.1 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2016
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Glyphosate

Famille _____ Pesticides autres

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 273

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 1071-83-6

Substances concernées _____

- **Composés :**
Sel d'isopropylamine de glyphosate (38641-94-0)
- **Synonymes :**
N-(phosphonométhyl)glycine ; Acide phosphonométhylimino-acétique

Dosages disponibles pour cette substance

- Glyphosate urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Les données concernant l'absorption, le métabolisme et la cinétique d'élimination du glyphosate chez l'homme sont peu nombreuses. Cet herbicide peut pénétrer dans l'organisme par voies digestive, cutanée et respiratoire. En milieu professionnel, la voie digestive est la principale voie d'absorption (contamination des mains avec activité mains-bouche, inhalation d'aérosols de granulométrie importante secondairement déglutis). Le taux d'absorption percutanée est très faible. Il n'y a pas actuellement de donnée disponible concernant l'absorption au niveau pulmonaire.

Le glyphosate n'est pratiquement pas métabolisé. Une très faible proportion est transformée par la flore bactérienne intestinale en acide aminométhylphosphonique (AMPA). Après absorption par voie orale, le glyphosate est rapidement éliminé dans les fèces et les urines, quasi-exclusivement sous forme inchangée.

Le glyphosate ne s'accumule pas dans l'organisme. Seule une très faible proportion fait l'objet d'une distribution et d'un stockage tissulaire, essentiellement au niveau osseux.

La demi-vie d'élimination du glyphosate après exposition par inhalation et/ou cutanée est d'environ 5 à 10 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du glyphosate urinaire, prélèvement réalisé en fin de poste de travail (fin de semaine) est proposé pour la surveillance des travailleurs exposés. Ce paramètre devrait être le reflet de l'exposition du jour même bien qu'il n'existe aucune donnée qui permette d'établir une corrélation entre l'exposition et la concentration urinaire de glyphosate en fin de poste.

Deux études rapportent des résultats de dosages de glyphosate dans les urines d'agriculteurs exposés. Dans la première, les concentrations moyennes en glyphosate urinaire le jour de l'application de l'herbicide et les trois jours suivants (moyennes géométriques, dosages réalisés sur des échantillons d'urine des 24 heures) sont respectivement de 3,2 µg/L (valeurs comprises entre la limite de détection de la technique soit 1 µg/L et 233 µg/L), 1,7 µg/L (< 1-126), 1,1 µg/L (< 1-81) et 1 µg/L (< 1-68). Dans la seconde étude, la moyenne géométrique des concentrations urinaires de glyphosate (échantillons prélevés le soir et le lendemain matin, dans les 5 jours suivant l'exposition) chez les agriculteurs réalisant l'application du pesticide est de 2 µg/L (valeurs comprises entre 1,1 et 3,5 µg/L).

Dans une étude réalisée chez 18 employés horticulteurs-paysagistes effectuant l'application de glyphosate (et fluroxypyr), la moyenne géométrique des concentrations urinaires de glyphosate (1 heure après la fin de l'exposition) est de 0,66 µg/L (0,12-10,7 µg/L). La majorité des travailleurs porte des EPI pour chaque tâche (gants, APR) et plus de la moitié porte des combinaisons de protection.

Le dosage du glyphosate sanguin est utile surtout pour évaluer la gravité d'une intoxication aiguë puisque ce paramètre semble associé à la symptomatologie clinique. Dans les cas d'intoxications bénignes ou modérées, les concentrations de glyphosate sanguin n'excèdent pas 150 mg/L, dans les cas d'intoxications sévères, elles sont généralement supérieures à 1000 mg/L.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats on tiendra compte de l'exposition cutanée qui est une source importante de contamination des travailleurs (activité mains-bouche). Le choix d'une méthode d'analyse suffisamment sensible est indispensable.

Bibliographie spécifique

- Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C et al. - Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112 (3) : 321-26.
- Connolly A, Jones K, Basinas I, Galea KS et al. - Exploring the half-life of glyphosate in human urine samples. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 ; 222 (2) : 205-210.
- Connolly A, Jones K, Galea KS, Basinas I et al. - Exposure assessment using human biomonitoring for glyphosate and fluroxypyr users in amenity horticulture. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (6) : 1064-073.
- Conrad A, Schröter-Kermani C, Hoppe HW, Rütther M et al. - Glyphosate in German adults - Time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (1) : 8-16.
- Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Striley C et al. - Urinary pesticide concentrations among children, mothers and fathers living in farm and non-farm households in Iowa. *Ann Occup Hyg.* 2007 ; 51 (1) : 53-65.
- IPCS - Glyphosate. Environmental Health Criteria 159. World Health Organization : Genève ; 1994 : 177 p.
- Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M et al. - A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol.* 2010 ; 48 (2) : 129-36.
- Williams GM, Kroes R, Munro IC - Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Reg Tox Pharmacol.* 2000 ; 31 : 117-65.
- Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier JM, Moesch C et al. - Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication. *Forensic Sci Int.* 2013 ; 226 (1-3) : e20-e25.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Glyphosate urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Glyphosate urinaire = 0,45 µg/L (95^{ème} percentile) (Conrad A, 2017).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 169 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 50.0 € à 108.0 €, prix moyen 79.0 €

Historique

Fiche créée en 2010 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2019, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018

Halothane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	174
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	151-67-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : 2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane ; 1,1,1-Trifluoro-2-bromo-2-chloroéthane

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide trifluoroacétique urinaire
- Bromures sanguins
- Bromures urinaires
- Halothane sanguin
- Halothane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

La principale voie d'absorption est la voie respiratoire car l'halothane est très volatil ; le passage sanguin est rapide : l'état d'équilibre est atteint en 1 heure après le début de l'inhalation. L'halothane s'accumule dans les tissus graisseux. Environ 80 % du produit sont éliminés par voie pulmonaire.

20 % de l'halothane sont métabolisés selon deux voies : une voie mineure réductrice aboutissant à un dérivé halogéné de l'halothane conjugué à la cystéine, cette réaction libérant un atome de fluor ionisé par molécule d'halothane éliminée dans les urines et une voie oxydative avec libération d'un ion brome, persistant longtemps dans le plasma jusqu'à 10 jours après une exposition unique. Ce métabolisme aboutit à la formation d'acide trifluoroacétique mais aussi de N-trifluoroacétyl-2-aminoéthanol et 2-N-acétyl-S-(2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroéthyl)-2-cystéine à l'état de traces. Une partie de l'halothane est éliminée dans les urines sous forme inchangée et dans l'air expiré (environ 30 % détectables jusqu'à 16 heures après le début de l'inhalation). La demi-vie sanguine de l'acide trifluoroacétique varie de 50 à 70 heures. Les métabolites sont éliminés dans les urines et ont tendance à s'accumuler (ils peuvent être détectés jusqu'à 15 jours après une exposition unique).

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des bromures sanguins (plasmatiques ou sériques) **ou urinaires** a été proposé, mais peu de données sont disponibles. Le dosage des bromures plasmatiques utilisant une nouvelle méthode photométrique constituerait un indicateur sensible et spécifique de l'exposition à l'halothane, en dehors de tout apport alimentaire ou médicamenteux de bromures.

Les concentrations de bromures urinaires en fin de poste mesurées chez des personnels de salle d'opération seraient corrélées à la concentration atmosphérique en halothane.

Le dosage de l'acide trifluoroacétique sanguin (sur sang total) en fin de poste et fin de semaine serait bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine. La Commission allemande propose comme valeur de référence : 2,5 mg/L d'acide trifluoroacétique sanguin en fin de poste, après plusieurs postes.

Le dosage de l'acide trifluoroacétique dans les urines de fin de poste et fin de semaine est bien corrélé au dosage de l'acide trifluoroacétique sanguin mais nécessite un recueil des urines des 8 heures. Une élimination de 10 mg/g. de créatinine d'acide trifluoroacétique correspondrait à une exposition à 5 ppm d'halothane.

Le dosage de l'halothane dans le sang a été proposé mais est d'une utilité limitée en raison de la demi-vie courte du produit.

Le dosage de l'halothane dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine. Ce paramètre paraît être le meilleur indicateur pour la surveillance des salariés exposés. Pour une exposition de l'ordre de 5 ppm pendant 8 heures les concentrations d'halothane urinaire sont de 10 µg/L ; elles sont de 6 µg/L pour 2 ppm.

Le dosage de l'halothane dans l'air expiré au cours du poste de travail est faiblement corrélé à l'intensité de l'exposition du jour même (et de l'exposition précédant immédiatement le prélèvement). Pour une concentration atmosphérique de 5 ppm on retrouve environ 0,5 ppm d'halothane dans

l'air expiré en fin de poste.

Bibliographie spécifique

- Accorsi A, Barbieri A, Raffi GB, Violante FS - Biomonitoring of exposure to nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and halothane by automated GC/MS headspace urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (8) : 541-48.
- Bakhshaei MH, Bahrami A, Mirzakhani A, Mahjub H et al. - Exposure Assessment, Biological Monitoring, and Liver Function Tests of Operating Room Personnel Exposed to Halothane in Hamedan Hospitals, West of Iran. *J Res Health Sci*. 2017 ; 17 (4) : e00397.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Imbriani M, Ghittori S, Zadra P, Imberti R - Biological monitoring of the occupational exposure to halothane (fluothane) in operating room personnel. *Am J Ind Med*. 1991 ; 20 (1) : 103-12.
- Halothane (1-bromo-1-chloro-2,2,2-trifluoroethane). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 366-73, 638 p.
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J - Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett*. 2014 ; 231 (2) : 179-93.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trifluoroacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 114 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 20.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Bromures sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	Bromures sériques < 5,6 mg/L (95 ^{ème} percentile) (HSL 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	après plusieurs postes
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	-
Intervalle de coût _____	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 52.47 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Bromures urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Bromures urinaires < 5,43 mg/L (95 ^{ème} percentile) (Morton J, 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	après plusieurs postes
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 52.47 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Halothane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 197 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Halothane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 197 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018

n-Heptane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	168
Fiche(s) Metropol	188
Numéro CAS principal	142-82-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Heptane

Dosages disponibles pour cette substance

- n- Heptane sanguin
- n- Heptane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1-3]

Le n-heptane est absorbé principalement par voie respiratoire.

Il est distribué dans tout l'organisme et plus particulièrement dans les tissus riches en lipides.

Le n-heptane est oxydé via le cytochrome P450 en divers isomères heptanols, principalement 2-heptanol (et pour une moindre part en 1-, 3- et 4-heptanol) puis en cétones, majoritairement 2-heptanone (mais aussi en 3- et 4-heptanone). Le 2-heptanol en particulier est oxydé en 2-heptanone, 2,5- et 2,6-heptanediol, eux-mêmes oxydés en hydroxycétones correspondantes pouvant être métabolisées en 2,5- et 2,6-heptanedione. La formation de gamma-valérolactone, métabolite non spécifique, résulte de l'oxydation et de la désacétylation de la 6-hydroxy-3-heptanone. Dans le sang, des demi-vies d'élimination initiales de 18 minutes pour le n-heptane et de 54 minutes pour la 2-heptanone ont été déterminées. Par analogie avec le n-hexane, il est admis que l'état d'équilibre serait atteint après environ 90 minutes d'exposition.

Les métabolites sont éliminés dans les urines, avec une première demi-vie de moins de 2 heures pour les isomères heptanols, de 2-3 heures pour les heptanones et de 3 heures pour la 2,5-heptanedione, la deuxième demi-vie variant de 8 à 10 heures pour la plupart des composés (9 heures pour la 2,5-heptanedione) [4]. Le 2-heptanol est le principal métabolite urinaire. Pour une exposition au n-heptane jusqu'à 500 ppm, seuls 0,01 % environ de la quantité de n-heptane métabolisé sont excrétés sous forme de 2,5-heptanedione [5].

Indicateurs biologiques d'exposition

La 2,5-heptanedione urinaire en fin d'exposition ou fin de poste a été proposée comme indicateur de l'exposition au n-heptane. Ce composé induit des neuropathies périphériques après une exposition par voie orale chez le rat. Cependant, une étude expérimentale chez des volontaires montre que sa formation, après exposition jusqu'à 500 ppm pendant 3-4 heures, est très faible, ce qui expliquerait la moindre toxicité du n-heptane par rapport au n-hexane, métabolisé en proportion plus importante en 2,5-hexanedione [5].

La valeur BAT de 250 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste établie par la Commission allemande MAK correspond à une exposition à 500 ppm de n-heptane (valeur MAK [1]), sur la base de la corrélation avec l'exposition externe observée dans des études expérimentales chez l'homme [1]. Les résultats des études de terrain [6, 7] sont jugés moins concluants.

Dans des prélèvements réalisés chez des volontaires avant exposition au n-heptane, des concentrations urinaires médiane et moyenne de 5 et 5,5 µg/L respectivement sont mesurées [4, 5].

Le n-heptane sanguin en fin d'exposition a également été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés. Cependant, sa demi-vie d'élimination très courte rend son utilisation peu pratique. Dans une étude expérimentale chez 20 volontaires, des concentrations médianes de n-heptane sanguin de 0,6, 1 et 1,6 mg/L ont été mesurées après 3 heures d'exposition à 167, 333 et 500 ppm respectivement [8].

Le 2-heptanol urinaire, métabolite le plus abondant, en fin d'exposition semble également un indicateur pertinent, corrélé à l'exposition externe et sensible pour des expositions faibles au n-heptane, mais les données sont moins nombreuses.

Concernant **le n-heptane urinaire**, il n'y a pas de donnée disponible.

[1] VLEP-8 heures en France : 400 ppm

Interférences - Interprétation

Lors des prélèvements pour dosage de n-heptane urinaire ou sanguin, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche.

Les prélèvements doivent être faits dans des flacons en verre remplis au maximum afin de minimiser les pertes du solvant par évaporation.

Bibliographie spécifique

1. Rossbach B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. N-Heptane – Addendum : derivation of a BAT value. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2021. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 ; 6(4) : Doc 090 (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
2. Csanády G. n-Heptane. BAT Value Documentation, 2006. In: Drexler H, Hartwig A (eds) The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part II: BAT Value Documentations, vol 5. Wiley-VCH, Weinheim, 64–70.
3. Greim H (ed). n-Heptane. MAK Value Documentation, 1995. In: Occupational Toxicants, vol 11. Wiley-VCH, Weinheim, 166–176.
4. Rossbach B, Kegel P, Letzel S - Urinary excretion of heptanones, heptanols and 2,5-heptanedione after controlled acute exposure of volunteers to n-heptane. Toxicol Lett. 2018 ; 298 : 81-90.
5. Filser JG, Csanády GA, Dietz W, Kessler W et al. Comparative estimation of the neurotoxic risks of n-hexane and n-heptane in rats and humans based on the formation of the metabolites 2,5-hexanedione and 2,5-heptanedione. Adv Exp Med Biol. 1996 ; 387: 411–27.
6. Perbellini L, Brugnone F, Cocheo V, De Rosa E et al. - Identification of the n-heptane metabolites in rat and human urine. Arch Toxicol. 1986 ; 58 (4) : 229-34.
7. Sturaro A, Parvoli G, Doretti L, Valentini F et al. - Biological monitoring of exposure to n-heptane by gas chromatographic/mass spectrometric determination of its metabolites. Biomarkers. 1997 ; 2 : 189-92.
8. Rossbach B, Kegel P, Letzel S - Application of headspace solid phase dynamic extraction gas chromatography/mass spectrometry (HS-SPDE-GC/MS) for biomonitoring of n-heptane and its metabolites in blood. Toxicol Lett. 2012 ; 210 (2) : 232-39.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *n*-Heptane sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 100 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *n*-Heptane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 100 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Historique

Création de la fiche	2010
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">Renseignements utiles pour le choix d'un IBERenseignements utiles pour le(s) dosage(s)Bibliographie	

Hexachlorobenzène

Famille	Hydrocarbures aromatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	118-74-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : HCB ; Perchlorobenzène

Dosages disponibles pour cette substance

- Hexachlorobenzène sanguin
- Pentachlorophénol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

L'hexachlorobenzène, contaminant largement répandu (rencontré en particulier dans les fonderies d'aluminium utilisant l'hexachloroéthane), peut être absorbé par ingestion (majoritairement), contact cutané et faiblement par inhalation (ceci en raison de sa faible volatilité).

Il est stocké dans les graisses et métabolisé très lentement, par le foie, en pentachlorophénol libre et conjugué, en 2,4,5- et 2,4,6-trichlorophénols, en tétrachlorophénols, en tétrachlorohydroquinone et pentachlorobenzèthiol. Les chlorophénols sont excrétés principalement dans les urines (3 % de l'hexachlorobenzène sanguin sous formes libre et conjuguée, avec des demi-vies d'élimination variables comprises entre 2 et 8 ans) et dans les fèces.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage de l'hexachlorobenzène plasmatique ou sérique a été proposé pour la surveillance biologique. Ce paramètre spécifique est le reflet surtout de la charge corporelle. Des concentrations sanguines de l'ordre de 50 à 100 µg/L témoignent d'une exposition récente excessive. Les concentrations sanguines chez la femme sont plus élevées que chez l'homme. Ce marqueur n'est pas influencé par le tabac.

Le dosage du pentachlorophénol dans les urines a pu être proposé mais ce dosage n'est pas spécifique (exposition au pentachlorophénol et à d'autres hydrocarbures chlorés), représente seulement une faible quantité absorbée et est mal corrélé aux concentrations d'hexachlorobenzène sanguin.

Le dosage des 2,4,5- et 2,4,6-trichlorophénols urinaires et des tétrachlorophénols urinaires n'a que peu d'intérêt, car non spécifique (exposition à d'autres hydrocarbures chlorés).

Interférences - Interprétation

Les facteurs physiologiques tels que l'âge, le sexe, la corpulence sont des facteurs importants de variation de l'HCB sérique (augmentation chez la femme, avec l'âge et le surpoids).

L'alimentation (volaille, fruits et légumes) augmente les taux de HCB sérique.

Bibliographie spécifique

- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Göen T, Eckert E, Schäferhenrich A, Hartwig A - Allocation of reliable analytical procedures for human biomonitoring published by the DFG Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. *Int J Hyg Environ Health*. 2012 ; 215 (2) : 233-37.
- Hexachlorobenzene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 492-551, 638 p.
- Lewalter J, Reuter U - Hexachlorobenzene (2002). The MAK-Collection for occupational health and safety, part II : BAT Value Documentations, vol.

4, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, 2005 : 31-37.

- Selden AI, Nygren Y, Westberg HB, Bodin LS - Hexachlorobenzene and octachlorostyrene in plasma of aluminium foundry workers using hexachloroethane for degassing. *Occup Environ Med.* 1997 ; 54 (8) : 613-18.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- To-Figueras J, Barrot C, Sala M, Otero R et al. - Excretion of hexachlorobenzene and metabolites in feces in a highly exposed human population. *Environ Health Perspect.* 2000 ; 108 (7) : 595-98.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Hexachlorobenzène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Hexachlorobenzène sérique < 73 ng/g. de lipides (< 0,53 µg/L) (95 ^{ème} percentile) ; < 0,65 µg/L chez les femmes (95 ^{ème} percentile) et < 0,3 µg/L chez les hommes (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Hexachlorobenzène plasmatique ou sérique = 150 µg/L (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 mmol/L = 284 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 81.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Pentachlorophénol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Pentachlorophénol urinaire < 3,3 µg/g. de créatinine (< 2,9 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 mmol/L = 266 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2017 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

n-Hexane

Famille _____ Hydrocarbures aliphatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 113

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 110-54-3

Substances concernées _____
■
■

Dosages disponibles pour cette substance

- 2,5- Hexanedione urinaire
- n- Hexane sanguin
- n- Hexane urinaire
- 2- Hexanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH signalant le risque de passage percutané [G1].

Le n-hexane est absorbé principalement par voie pulmonaire (15 à 20 % de la quantité absorbée), par voie cutanée et exceptionnellement par voie digestive.

Il se distribue dans tout l'organisme, sa demi-vie sanguine est de 1,5 à 2 heures.

Le n-hexane est pour une grande partie métabolisé par voie oxydative avec formation de métabolites le plus souvent glucuro-conjugués : 2-hexanol puis 2-hexanone ou 2,5-hexanediol ; ces 2 substances étant métabolisées en 5-hydroxy-2-hexanone, interconvertible en 2,5-hexanedione (métabolite toxique). Une partie de la 5-hydroxy-2-hexanone est métabolisée en 4,5-dihydroxy-2-hexanone.

Ces métabolites sont éliminés dans les urines avec un pic d'excrétion apparaissant 3 heures après la fin de l'exposition. La demi-vie d'élimination urinaire de la 2,5-hexanedione est d'environ 14 à 17 heures. Une accumulation est donc attendue tout au long de la semaine mais n'est pas toujours observée dans des études chez des travailleurs ou volontaires exposés. Environ 10 % sont éliminés rapidement sous forme inchangée dans l'air expiré et une fraction négligeable sous forme de n-hexane dans les urines.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la 2,5-hexanedione (libre et/ou totale) dans les urines de fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition de la semaine précédente, bien corrélé à l'intensité de l'exposition en dehors de toute pénétration cutanée. Cet indicateur, métabolite toxique responsable des effets neurologiques périphériques (polyneuropathie) du n-hexane, est à privilégier. Il est relativement spécifique (métabolite commun à la méthyl-n-butylcétone).

Le BEI de l'ACGIH est basé sur la relation avec la TLV-TWA de 50 ppm établie pour prévenir le risque de polyneuropathie (en France, la VLEP-8h réglementaire et contraignante est de 20 ppm). L'ACGIH préconise le dosage de la 2,5-hexanedione libre urinaire par la méthode sans hydrolyse plus proche des effets neurotoxiques (la procédure d'hydrolyse acide urinaire conduit à la conversion de certains métabolites non toxiques en 2,5-hexanedione) et absente des urines des sujets non professionnellement exposés. La correction à la créatinine n'est pas utile.

La 2,5-hexanedione libre représente 8 à 14 % de la 2,5-hexanedione totale urinaire ; cette proportion augmente notamment en cas de co-exposition à l'acétone.

Le dosage du n-hexane dans le sang en fin de poste de travail est recommandé comme test de confirmation de l'exposition, bien corrélé aux concentrations atmosphériques. C'est le reflet de l'exposition du jour même. Pour une exposition à 50 ppm, les concentrations sanguines immédiatement en fin de poste de travail sont de l'ordre de 150 µg/L.

Le dosage du n-hexane dans les urines en fin de poste de travail apparaît bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la journée. Pour une exposition à 50 ppm, les concentrations urinaires en fin de poste de travail sont de l'ordre de 13 µg/L.

Le dosage du 2-hexanol urinaire en fin de poste a été proposé mais ce paramètre est peu sensible car non détectable lors d'expositions modérées

(de l'ordre de 20 ppm) : pour une exposition à 50 ppm, les concentrations en fin de poste sont de l'ordre de 0,2 mg/L.

Le dosage du n-hexane dans l'air de fin d'expiration en cours d'exposition reflète l'exposition immédiatement avant le prélèvement et est bien corrélé aux concentrations de 2,5-hexanedione urinaire. Pour une exposition à 50 ppm, les concentrations dans l'air expiré pendant le poste de travail sont de l'ordre de 40 ppm.

Interférences - Interprétation

La chromatographie en phase gazeuse avec hydrolyse acide (drastique) à pH inférieur à 0,5 permet le dosage de la 2,5-hexanedione totale (4,5-dihydroxy-2-hexanone + 5-hydroxy-2-hexanone + 2,5-hexanedione libre) car l'hydrolyse acide des urines entraîne la conversion in vitro de la 5-hydroxy-2-hexanone et de la 4,5-dihydroxy-2-hexanone en 2,5-hexanedione.

Le dosage de la 2,5-hexanedione urinaire doit être fait sur flacon de verre.

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte de la charge de travail, de la pénétration cutanée et de la co-exposition au toluène et à la méthyléthylcétone (à fortes concentrations), qui inhibent le métabolisme du n-hexane. Les expositions chroniques à la méthyléthylcétone à faibles concentrations et à l'acétone induisent le métabolisme du n-hexane.

Bibliographie spécifique

- Baldasseroni A, Bavazzano P, Li Donni V, Buiatti E et al. - Occupational exposure to n-hexane in Italy--analysis of a registry of biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 ; 76 (4) : 260-66.
- Cardona A, Marhuenda D, Marti J, Brugnone F et al. - Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of urinary 2,5-hexanedione. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (1) : 71-74.
- Cardona A, Marhuenda D, Prieto MJ, Marti J et al. - Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996 ; 68 (2) : 88-93.
- Gobba F, Ghittori S, Imbriani M, Maestri L et al. - The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ*. 1997 ; 199 (1-2) : 3-12.
- Hamelin G, Tardif R, Truchon G - Etude des facteurs environnementaux et physiologiques contribuant à la variabilité biologique : caractérisation de la relation "Exposition - Indicateur biologique d'exposition" pour le n-hexane. Etudes et recherches. Rapport R-369. Montréal : IRSST ; 2004 : 38 p.
- n-Hexane. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 183-202, 638 p.
- n-Hexane. Update 2019. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Prieto MJ, Marhuenda D, Roel J, Cardona A - Free and total 2,5-hexanedione in biological monitoring of workers exposed to n-hexane in the shoe industry. *Toxicol Lett*. 2003 ; 145 (3) : 249-60.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de 2,5-Hexanedione libre urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	2,5-Hexanedione urinaire (sans hydrolyse) = 0,5 mg/L en fin de poste (dernière modification 2019).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 114 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) : 59.7 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2,5-Hexanedione urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	2,5-Hexanedione totale urinaire : 0,5 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) [FIOH, 2011-2012]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	2,5-Hexanedione urinaire (sans hydrolyse) : 0,5 mg/L en fin de poste (ACGIH, 2019) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	2,5-Hexanedione + 4,5-Dihydroxy-2-hexanone urinaires (après hydrolyse) : 5 mg/L en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeur BAT, DFG, 2013) [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	2,5-Hexanedione totale urinaire (avec hydrolyse acide) : 2 mmol/mol de créatinine (2 mg/g de créatinine) en fin de poste et fin de semaine [FIOH, 2008]
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 114 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 59.7 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 16.5 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 12.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de n-Hexane sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 86 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

Renseignements utiles pour le dosage de *n*-Hexane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 86 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hexanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 102 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 21.5 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s) ▪ Bibliographie 	<p>2021</p> <p>2022</p> <p>2022</p>

2-Hexanone

Famille	Cétones aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	122
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	591-78-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Méthyl-n-butylcétone ; MBK

Dosages disponibles pour cette substance

- 2,5- Hexanedione urinaire
- 2- Hexanone sanguin
- 2- Hexanone urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et de l'ACGIH signalant le risque de passage percutané [G1, G2].

La 2-hexanone (MBK) pénètre dans l'organisme principalement par inhalation (75 à 92 % sont absorbés) et rapidement par voie cutanée (environ 0,1 % de la quantité appliquée sur la peau est absorbé). Elle se distribue principalement dans le foie.

Le métabolisme de la MBK dépend de la voie d'exposition. La majeure partie du produit serait métabolisée avec formation de CO₂, de 5-hydroxy-2-hexanone et surtout de 2,5-hexanedione mais aussi de 2-hexanol et de 2,5-hexanediol. Le produit est éliminé par voie respiratoire (40 % sous forme de CO₂) de façon rapide mais aussi pour 26 % par voie urinaire, après administration orale chez des volontaires. Deux tiers de la quantité absorbée sont éliminés en 8 jours sous forme de métabolites (la majeure partie dans les 48 heures) avec accumulation du produit dans l'organisme. La demi-vie d'élimination de la 2,5-hexanedione urinaire semble de l'ordre de 15 heures. Il existe de grandes variations individuelles du métabolisme.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Les indicateurs biologiques d'exposition étant peu sensibles et non encore bien validés, les dosages atmosphériques apparaissent à l'heure actuelle la meilleure méthode pour la surveillance des salariés exposés.

Le dosage de la 2,5-hexanedione urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail est proposé pour la surveillance biologique. Certains préconisent le dosage de la 2,5-hexanedione totale urinaire (2,5-hexanedione + 5-hydroxy-2-hexanone + 4,5-dihydroxy-2-hexanone). La 2,5-hexanedione est un métabolite commun au n-hexane.

Le BEI de l'ACGIH pour la 2,5-hexanedione urinaire a été supprimé en 2020.

Le dosage de la 2-hexanone dans le sang en fin de poste de travail est le témoin de l'exposition du jour même. Ce dosage est peu sensible. Pour une exposition à 100 ppm (VLEP-8h = 5 ppm) les concentrations sanguines sont de 1,2 mg/L.

Le dosage de la 2-hexanone urinaire semble peu intéressant ; il n'a pas été retrouvé dans des urines de sujets exposés à 50 et 100 ppm de MBK.

Interférences - Interprétation

Le dosage de la 2,5-hexanedione urinaire doit être fait sur flacon de verre. Par ailleurs, une baisse du pH urinaire entraîne une surestimation des taux de 2,5-hexanedione urinaire.

Dans l'interprétation des dosages des métabolites urinaires on tiendra compte des prises médicamenteuses (phénobarbital qui augmente l'élimination urinaire) et des co-expositions (méthyléthylcétone et n-hexane qui augmentent l'élimination de la 2,5-hexanedione).

La chromatographie en phase gazeuse avec hydrolyse acide (drastique) à pH inférieur à 0,5 qui permet le dosage de la 2,5-hexanedione totale (4,5-dihydroxy-2-hexanone + 5-hydroxy-2-hexanone + 2,5-hexanedione libre) est la méthode utilisée pour fixer l'indice biologique d'exposition BAT de la Commission allemande.

Bibliographie spécifique

- Bos PM, de Mik G, Bragt PC - Critical review of the toxicity of methyl n-butyl ketone: risk from occupational exposure. *Am J Ind Med.* 1991 ; 20 (2) : 175-94.
- Methyl n-butyl ketone. Update 2003. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Methyl-n-butyl ketone (2-Hexanone). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 445-56, 638 p.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de 2,5-Hexanedione urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	2,5-Hexanedione totale urinaire : 0,5 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) [FIOH 2011-2012]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	2,5-Hexanedione + 4,5-Dihydroxy-2-hexanone urinaires (après hydrolyse soit 2,5-Hexanedione totale urinaire) : 5 mg/L en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification < 2007) [DFG]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 114 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 16.5 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 12.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hexanone sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hexanone urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s) ▪ Bibliographie 	<p>2022</p> <p>2022</p> <p>2022</p>

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Famille	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	-
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■ Composés : Naphtalène (91-20-3) ; Pyrène (129-00-0) ; Phénanthrène (85-01-8) ; Fluorène (86-73-7)■ Synonymes : HAP

Dosages disponibles pour cette substance

- 3- Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire
- 1- Hydroxypyrene urinaire
- 1- Hydroxyfluorène urinaire
- 2- Hydroxyfluorène urinaire
- 3- Hydroxyfluorène urinaire
- 1- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 2- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 3- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 4- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 9- Hydroxyphénanthrène urinaire
- 1- Naphtol urinaire
- 2- Naphtol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané pour certains composés.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) constituent un groupe de plusieurs centaines de composés qui sont produits généralement par la combustion incomplète de matières organiques. Ce sont des mélanges complexes de composés, parmi lesquels certains hydrocarbures pentacycliques sont des cancérogènes connus, présents à des concentrations variables selon les sources d'émission. Ils peuvent être absorbés par voies inhalatoire, cutanée et digestive. En milieu professionnel, la principale voie d'exposition est respiratoire. L'importance de l'absorption dépend de la granulométrie, de la solubilité et de l'adsorption des HAP sur les particules aéroportées. L'exposition professionnelle par voie cutanée ne doit pas être écartée.

Les HAP sont biotransformés au niveau du foie de façon importante (cytochrome P 450) en différents (poly)-hydroxy-HAP secondairement glucuro ou sulfoconjugués. L'élimination est variable en fonction des voies d'absorption : principalement dans les fèces après ingestion (80 - 90 %) et dans les urines (15 à 20 %) après absorptions cutanée et/ou digestive.

L'excrétion urinaire du 1-hydroxypyrene (1-OHP) serait triphasique, avec des demi-vies d'élimination de 5 h, 22 h et 17 jours. Il peut y avoir accumulation au cours de la semaine de travail, avec un plateau atteint vers la 4^{ème} semaine.

Une faible fraction du benzo[a]pyrène (< 1 %) est éliminée sous forme de 3-hydroxybenzo(a)pyrène (3-OHB[a]P). La demi-vie urinaire est d'environ 9 heures. Le maximum d'excrétion du 3-OHB[a]P se situe en moyenne 16 heures après la fin de l'exposition (décalage par rapport au 1-OHP), quelle que soit la voie d'exposition. On peut estimer que la concentration du 3-OHB[a]P est ramenée au niveau de base environnemental 48 heures après le maximum d'excrétion, sauf pour des expositions extrêmement importantes.

Lors de l'exposition au naphtalène, environ 1 à 8 % du naphtalène est éliminé sous forme de 1-naphtol. La demi-vie d'élimination urinaire des naphtols est de l'ordre de 4 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le maximum d'excrétion du 1-OHP apparaît entre 2,2 et 9,7 heures après ingestion, 1-2 heures après exposition par voie respiratoire et 10-15 heures après exposition par voie cutanée.

Le 1-OHP ne reflète que l'absorption du pyrène (HAP tétracyclique) et n'est pas représentatif de l'exposition aux hydrocarbures pentacycliques cancérigènes (comme le B[a]P). Cependant, le suivi du 1-OHP urinaire en complément de celui du 3-OHB[a]P est particulièrement intéressant car les variations entre les taux d'1-OHP urinaire de fin de poste et ceux de fin de poste plus 3 heures, permettent d'obtenir des informations sur les voies de pénétration.

Le dosage du 1-hydroxypyrene se fait sur les urines de fin de poste et fin de semaine de travail surtout des 2 derniers jours pour mesurer l'exposition de la semaine et sur les urines de début de poste en début de semaine de travail pour mesurer le niveau de base après 48 heures de non exposition ; l'idéal serait d'effectuer un dosage supplémentaire sur les urines recueillies 3 à 6 heures après l'arrêt de l'exposition car le pic d'excrétion apparaît souvent de façon retardée, surtout en cas d'exposition cutanée prédominante.

Le BEI de l'ACGIH est basé sur une relation avec des effets génotoxiques ; il doit être ajusté sur le ratio pyrène/B[a]P du mélange de HAP auquel le travailleur est exposé. Ce ratio est très variable non seulement selon le secteur d'activité mais aussi pour un même secteur (composition en HAP variable des mélanges utilisés). Le ratio retenu par défaut pour l'ACGIH est de 2,5 (estimation réaliste mais parfois conservatrice de l'exposition aux composés cancérigènes présents dans le mélange). Il est de 2,5 dans les cokeries, de 2 à 4 dans l'industrie de l'aluminium.

Une Biological monitoring guidance value (BMGV) de 4 µmol/mol de créatinine (soit 7,7 µg/g. de créatinine ou 10 µg/L) pour le 1-OHP urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail, correspondant au 90^{ème} percentile dans différents secteurs, y compris l'industrie de l'aluminium, a été établie par le HSE.

Une valeur sans effet biologique de 1 µmol/mol de créatinine ou 2 µg/L est proposée pour le 1-OHP urinaire correspondant à un seuil sans effet cytogénétique retrouvé dans des situations professionnelles où le ratio pyrène/B[a]P est de 2,5 par défaut.

Les données de la littérature sur les concentrations médianes en 1-OHP urinaire en fonction du secteur d'activité sont répertoriées dans la rubrique "Questions-Réponses".

Le dosage du 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire, métabolite du B[a]P, a été mis au point et validé par l'INRS ; ce marqueur est le plus représentatif des hydrocarbures aromatiques pentacycliques cancérigènes et serait à privilégier. Compte tenu du décalage moyen de 16 heures entre la fin d'exposition et le maximum d'excrétion du 3-OHB[a]P, il faut prélever en début de poste du deuxième jour d'exposition pour évaluer l'imprégnation due à l'exposition de la veille. Le dosage du 3-OHB[a]P se fait sur les urines de début de poste du 1^{er} jour de la semaine de travail pour mesurer le niveau de base après 48 heures de non exposition.

Pour la Commission allemande, lors d'une exposition au benzo[a]pyrène de l'ordre de 0,07 (0,35 et 0,7) µg/m³, les concentrations de 3-OHB[a]P urinaire avant le poste (après hydrolyse) sont de 0,7 (2 et 3,5) ng/g. de créatinine respectivement (valeur EKA).

Pour une exposition journalière en B[a]P atmosphérique de 150 ng/m³ (recommandation CNAM), l'INRS propose une valeur seuil de 0,35 nmol/mol de créatinine (0,83 ng/g. de créatinine) en début de poste au 2^{ème} jour. La valeur seuil proposée pour le début de poste du 5^{ème} jour, de 0,41 nmol/mol de créatinine (soit 0,97 ng/g. de créatinine), tient compte d'une accumulation éventuelle au cours de la semaine.

La valeur seuil pour le 3-OHB[a]P de 0,40 nmol/mol de créatinine (soit 0,95 ng/g. de créatinine) correspond à des concentrations de 1-OHP en fin de poste et fin de semaine de 0,7 à 2,4 µmol/mol de créatinine (soit 1,3 à 4,8 µg/g. de créatinine) variant en fonction du secteur d'activité et de l'activité au sein du secteur.

Trois moments de prélèvements sont recommandés :

- en début de poste après 48h sans exposition, pour évaluer la concentration résiduelle et le bruit de fond,
- en début de poste du 2^{ème} jour d'exposition, pour évaluer l'exposition de la journée précédente,
- en fin de poste du 5^{ème} jour, pour évaluer l'exposition cumulée.

Les données de la littérature sur les concentrations médianes en 3-OHB[a]P urinaire en fonction du secteur d'activité sont répertoriées dans la rubrique "Questions-Réponses".

Le dosage des hydroxyphénanthrènes (ou phénanthrols) urinaires (et en particulier **du 9-hydroxyphénanthrène**) en fin de poste et fin de semaine a également été proposé pour la surveillance des salariés exposés au phénanthrène (HAP tricyclique le plus volatil). Ces paramètres, influencés par le tabac et soumis à de larges variations individuelles, semblent bien corrélés à l'exposition au phénanthrène et aux HAP totaux, mais pas à l'exposition au B[a]P.

Pour des expositions professionnelles médianes au phénanthrène de l'ordre de 0,3 µg/m³ en cokerie en Chine, la moyenne géométrique des concentrations urinaires médianes en fin de poste du 9-OH phénanthrène est de l'ordre de 0,46 µmol/mol de créatinine (soit 0,79 µg/g. de créatinine). Chez des salariés de cokerie en Pologne, les concentrations urinaires médianes de fin de poste de 9-OH phénanthrène sont de l'ordre de 1,7 µg/L (et de 19 µg/L pour la somme des 1, 2, 3, 4 et 9-OH phénanthrènes) ; dans ce secteur, les hydroxyphénanthrènes représentent près de 10 % des métabolites hydroxylés et les naphthols près de 60 %.

D'autres données de la littérature sur les concentrations médianes en hydroxyphénanthrènes urinaires en fonction du secteur d'activité sont répertoriées dans la rubrique "Questions-Réponses".

Le dosage des hydroxyfluorènes urinaires (et en particulier **du 2-hydroxyfluorène**) en fin de poste et fin de semaine a également été proposé pour la surveillance des salariés exposés au fluorène. Ces paramètres sont très influencés par le tabac. Ils semblent bien corrélés à l'exposition au fluorène et aux HAP totaux. Chez des salariés de cokerie en Pologne, les concentrations urinaires médianes de fin de poste de 2-hydroxyfluorène ont été de l'ordre de 28 µg/L (et de 40 µg/L pour la somme des 2- et 9-hydroxyfluorènes) ; dans ce secteur, les hydroxyfluorènes représentent près de 13 à 25 % des métabolites hydroxylés et les naphhtols près de 60 %.

Les 1- et 2-naphhtols, le 1,2-dihydroxynaphtalène et l'acide 1-naphtyl-mercapturique urinaires, en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, ont été proposés comme indicateurs biologiques de l'exposition au naphtalène (HAP léger bicyclique), très bien absorbé par voie cutanée.

Le dosage combiné des 2 naphhtols est préconisé ; en cas d'absorption dermique, la concentration du 2-naphhtol augmentera préférentiellement. Il est bien corrélé, au niveau du groupe, avec les concentrations atmosphériques de naphtalène mais il existe de larges variations individuelles. Etant donné cette large variabilité, un dosage en début de poste avant exposition et en fin de poste peut être préconisé, le salarié devenant son propre témoin. Le tabac est un facteur de confusion essentiel à prendre en compte ; l'alimentation n'a que peu d'influence sur les concentrations urinaires de naphhtols.

Des valeurs EKA ont été fixées par la Commission allemande DFG pour ces indicateurs :

- pour une exposition à 1, 5, 10 mg de naphtalène/m³ : (1+2)-naphhtols urinaires (après hydrolyse) : 220, 1500, 3300 µg/L respectivement et acide 1-naphtyl-mercapturique urinaire : 30, 175, 390 µg/l respectivement (prélèvements en fin d'exposition ou fin de poste; après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours) ;

- pour une exposition à 2, 5, 10 mg de naphtalène/m³ : 1,2-dihydroxynaphtalène urinaire (après hydrolyse) : 4 000, 13 000, 34 200 µg/L respectivement (prélèvement en fin d'exposition ou fin de poste; après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours).

Les dosages du B[a]P urinaire lors d'exposition au B[a]P et **du pyrène urinaire** lors d'exposition au pyrène ont été proposés. Celui du pyrène urinaire ne présente pas d'intérêt comparé au 1-OHP urinaire, car très peu de pyrène urinaire inchangé est éliminé. Celui du B[a]P urinaire serait intéressant, mais les données sont encore peu nombreuses. Certains auteurs ont proposé le dosage des HAP eux-mêmes dans les urines de fin de poste, mais les données sont encore peu nombreuses et les variations individuelles semblent importantes.

Le dosage des adduits HAP totaux aux macromolécules a été proposé : ces marqueurs reflètent plutôt une imprégnation ancienne et non pas des variations récentes d'exposition. Ce dosage apparaît très sensible mais non spécifique d'un HAP particulier. De plus, comme pour les métabolites urinaires, la quantité d'adduits formés varie d'un individu à l'autre en fonction de l'alimentation, du tabagisme éventuel et de la différence d'inductibilité enzymatique due au polymorphisme génétique. La corrélation avec l'intensité de l'exposition n'est pas toujours bonne.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats on tiendra compte de l'exposition cutanée, de l'hygiène au poste de travail, de la charge de travail, de l'environnement et de certains médicaments (crème, shampoing au goudron) et surtout des HAP contenus dans l'alimentation (viandes grillées) dans les 24 heures précédant le prélèvement, et du tabac.

Le tabagisme augmente les concentrations urinaires des métabolites, principalement des naphhtols et des pyrénols (1-OHP) mais également des hydroxyfluorènes et du 3-OHB[a]P. L'influence du tabac sur les concentrations urinaires du 1-OHP est d'environ 500 ng/L, voire 1 µg/L pour 30 cigarettes.

Dans l'interprétation des résultats, la prise en compte du ratio pyrène/B[a]P est importante ; si ce ratio est différent de 2,5 un ajustement est nécessaire.

Voir également la fiche Benzo[a]pyrène.

Bibliographie spécifique

- Barbeau D, Lutier S, Bonnetterre V, Persoons R et al. - Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: relations between atmospheric mixtures, urinary metabolites and sampling times. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (8) : 1119-129.
- Barbeau D, Persoons R, Marques M, Hervé C et al. - Relevance of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene to assess exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in metallurgy workers. *Ann Occup Hyg*. 2014 ; 58 (5) : 579-90.
- Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL et al. - Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 ; 216 (2) : 170-74.
- Brandt HCA, Watson WP - Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds. *Ann Occup Hyg*. 2003 ; 47 (5) : 349-78.
- Campo L, Hanchi M, Olgiati L, Polledri E et al. - Biological Monitoring of Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons at an Electric Steel Foundry in Tunisia. *Ann Occup Hyg*. 2016 ; 60 (6) : 700-16.
- Campo L, Fustinoni S, Consonni D, Pavanello S et al. - Urinary carcinogenic 4-6 ring polycyclic aromatic hydrocarbons in coke oven workers and in subjects belonging to the general population: role of occupational and environmental exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 ; 217 (2-3) : 231-38.

- Campo L, Buratti M, Fustinoni S, Cirila PE et al. - Evaluation of exposure to PAHs in asphalt workers by environmental and biological monitoring. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 ; 1076 : 405-20.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Elovaara E, Mikkola J, Mäkelä M, Paldanius B et al. - Assessment of soil remediation workers' exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH): biomonitoring of naphthols, phenanthrols, and 1-hydroxypyrene in urine. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 158-63.
- Gendre C, Lafontaine M, Delsaut P, Simon P - Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and excretion of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene: assessment of an appropriate sampling time. *Polycycl Aromat Compd.* 2004 ; 24 : 433-39.
- Gündel J, Schaller KH, Angerer J - Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a fireproof stone producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene, 1-, 2-, 3- and 4-hydroxyphenanthrene, 3-hydroxybenz(a)anthracene and 3-hydroxybenzo(a)pyrene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 ; 73 (4) : 270-74.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Jongeneelen FJ - A guidance value of 1-hydroxypyrene in urine in view of acceptable occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 239-48.
- Klotz K, Schindler BK, Angerer J - 1,2-Dihydroxynaphthalene as biomarker for a naphthalene exposure in humans. *Int J Hyg Environ Health.* 2011 ; 214 (2) : 110-14.
- Lafontaine M, Champmartin C, Simon P, Delsaut P et al. - 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of smokers and non-smokers. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 181-85.
- Lafontaine M, Gendre C, Delsaut P, Simon P - Urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: an approach for determining a biological limit value. *Polycycl Aromat Compd.* 2004 ; 24 : 441-50.
- Lafontaine M, Gendre C, Morele Y, Laffitte-Rigaud G - Excretion of urinary 1-hydroxypyrene in relation to the penetration routes of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycycl Aromat Compd.* 2002 ; 22 : 579-88.
- Lafontaine M, Payan JP, Delsaut P, Morele Y - Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in an artificial shooting target factory: assessment of 1-hydroxypyrene urinary excretion as a biological indicator of exposure. *Ann Occup Hyg.* 2000 ; 44 (2) : 89-100.
- Lafontaine M - Utilisation des métabolites urinaires pour l'estimation et la prévention du risque HAP. *Bull Inf Santé Environ.* 2008 ; 19 (5) : 32-35.
- Leroyer A, Jeandel F, Maitre A, Howsam M et al. - 1-Hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene as biomarkers of exposure to PAH in various environmental exposure situations. *Sci Total Environ.* 2010 ; 408 (5) : 1166-173.
- Lutier S, Maître A, Bonnetterre V, Bicout DJ et al. - Urinary elimination kinetics of 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene of workers in a prebake aluminum electrode production plant: Evaluation of diuresis correction methods for routine biological monitoring. *Environ Res.* 2016 ; 147 : 469-79.
- Naphthalene. Update 2013. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Nikolova-Pavageau N, Pilière F - Cartographie des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par secteur d'activité : focus sur la surveillance biologique des expositions professionnelles. Grand angle TC 162. *Réf Santé Trav.* 2018 ; 154 : 41-63. Doc INRS **TC 162⁹**.
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 291-315, 638 p.
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). Update 2017. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Preuss R, Drexler H, Böttcher M, Wilhelm M et al. - Current external and internal exposure to naphthalene of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (5) : 355-62.
- Preuss R, Rossbach B, Wilhelm M, Brüning T et al. - External and internal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) among workers in the production of fire-proof materials - proposal of a biological monitoring guidance value. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 ; 209 (6) : 575-80.
- Quatrième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, Cycle 4 (2014 à 2015). Santé Canada, 2017 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/quatrieme-rapport-biosurveillance-humaine-substances-chimiques-environnement-canada.html>).
- Rossbach B, Preuss R, Letzel S, Drexler H et al. - Biological monitoring of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) by determination of monohydroxylated metabolites of phenanthrene and pyrene in urine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ; 81 (2) : 221-29.
- Rossella F, Campo L, Pavanello S, Kapka L et al. - Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers. *Occup Environ Med.* 2009 ; 66 (8) : 509-16.
- Talaska G, Thoroman J, Schuman B, Käfferlein HU - Biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in European coke oven workers. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 213-16.

-
- Yamano Y, Hara K, Ichiba M, Hanaoka T et al. - Urinary 1-hydroxypyrene as a comprehensive carcinogenic biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a cross-sectional study of coke oven workers in China. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014 ; 87 (7) : 705-13.

⁹ <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20162>

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Chez les non-fumeurs : 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire : 0,05 nmol/mol de créatinine (0,12 ng/g. de créatinine) (valeur maximale) et 0,02 nmol/mol de créatinine (0,05 ng/g. de créatinine) (90 ^{ème} percentile) (Lafontaine M, 2006) ; 0,095 nmol/mol de créatinine (valeur maximale) (Leroyer A, 2010) Chez les fumeurs : 3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire : 0,1 nmol/mol de créatinine (0,24 ng/g. de créatinine) (valeur maximale) et 0,06 nmol/mol de créatinine (0,14 ng/g. de créatinine) (90 ^{ème} percentile) (Lafontaine M, 2006)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	3-Hydroxybenzo(a)pyrène urinaire en fin de poste et fin de semaine (sans valeur chiffrée) (dernière modification 2017) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (modification 2012)
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 nmol/L = 287 ng/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : de 59.4 € à 60.7 €, prix moyen 60.05 €

Renseignements utiles pour le dosage de 1-Hydroxypyrene urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>1-Hydroxypyrrène urinaire (après hydrolyse) : 0,3 µg/g. de créatinine (non-fumeurs) en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition à long terme (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2012) [G2]</p> <p>1-Hydroxypyrrène urinaire : 0,4 µg/L (0,4 µg/g de créatinine) chez les non-fumeurs ; 1,1 µg/L (0,9 µg/g de créatinine) chez les fumeurs (95^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [G3]</p> <p>1-Hydroxypyrrène urinaire : 0,8 µg/L (95^{ème} percentile) (FIOH, 2011-2012)</p> <p>1-Hydroxypyrrène urinaire : 0,15 µmol/mol de créatinine (280 ng/g. de créatinine) (valeur maximale) et 0,1 µmol/mol de créatinine (190 ng/g. de créatinine) (90^{ème} percentile) chez les non-fumeurs (Lafontaine M, 2006)</p> <p>1-Hydroxypyrrène urinaire : 0,53 µmol/mol de créatinine (1022 ng/g. de créatinine) (valeur maximale) et 0,3 µmol/mol de créatinine (570 ng/g. de créatinine) (90^{ème} percentile) chez les fumeurs (Lafontaine M, 2006)</p> <p>1-Hydroxypyrrène urinaire : 0,04 µmol/mol de créatinine (médiane) (Leroyer A, 2010)</p>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	1-Hydroxypyrrène urinaire (avec hydrolyse) = 2,5 µg/L en fin de poste et fin de semaine, ajusté sur le ratio pyrène/B[a]P du mélange de HAP auquel le salarié est exposé (dernière modification 2017) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	1-Hydroxypyrrène urinaire = 2,6 µg/L en fin de poste, fin de semaine (dernière modification 2011)
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 218 µg/L
Intervalle de coût	<p>Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : de 40.5 € à 55.0 €, prix moyen 47.6 €</p> <p>Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 20.25 € à 67.5 €, prix moyen 40.05 €</p> <p>Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 12.0 €</p>

Renseignements utiles pour le dosage de 1-Hydroxyfluorène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 182 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hydroxyfluorène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	2-Hydroxyfluorène urinaire : 0,8 µg/L (0,7 µg/g. de créatinine) chez les non-fumeurs ; 5,6 µg/L (3,9 µg/g. de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 182 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 60.75 €, prix moyen 36.38 €

Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxyfluorène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	3-Hydroxyfluorène urinaire : 0,3 µg/L (0,3 µg/g. de créatinine) chez les non-fumeurs ; 3 µg/L (2 µg/g. de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 182 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de 1-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	1-Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,5 µg/L (0,5 µg/g. de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,8 µg/L (0,6 µg/g. de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	2-Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,3 µg/L (0,2 µg/g. de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,4 µg/L (0,4 µg/g. de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de 3-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	3-Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,2 µg/L (0,2 µg/g. de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,6 µg/L (0,5 µg/g. de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de 4-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	4-Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,08 µg/L (0,08 µg/g. de créatinine) chez les non-fumeurs ; 0,15 µg/L (0,15 µg/g. de créatinine) chez les fumeurs (95 ^{ème} percentile chez les sujets de la population générale de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [3]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de 9-Hydroxyphénanthrène urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	9-Hydroxyphénanthrène urinaire : 0,3 µg/L (0,3 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) [ECMS, 2017]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 194 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 60.75 €, prix moyen 36.38 €

Renseignements utiles pour le dosage de 1-Naphtol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>1-Naphtol + 2-Naphtol urinaires (après hydrolyse) : 35 µg/L chez les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2021) [G2]</p> <p>1-Naphtol urinaire : 11 µg/L (11 µg/g de créatinine) (non-fumeurs) et 43 µg/L (39 µg/g de créatinine) (fumeurs) (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [G3]</p> <p>1-Naphtol urinaire : 15,6 µg/L (15,2 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Bevan et al., 2013]</p>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition au naphtalène : 1-Naphtol + 2-Naphtol urinaires (avec hydrolyse) en fin de poste, sans valeur déterminée (ACGIH, 2013) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au naphtalène : 1-Naphtol + 2-Naphtol urinaires (après hydrolyse) en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeurs EKA, DFG, 2021), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 144 µg/L
Intervalle de coût	<p>Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 56.7 €</p> <p>Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 60.75 €</p>

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Naphtol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

1-Naphtol + 2-Naphtol urinaires (après hydrolyse) : 35 µg/L chez les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG 2021) [G2]

2-Naphtol urinaire : 19 µg/L (16 µg/g de créatinine) (non-fumeurs) et 49 µg/L (35 µg/g de créatinine) (fumeurs) (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2011-2012 [G3]

2-Naphtol urinaire : 11,7 µg/L (9,6 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Bevan et al., 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Pour une exposition au naphtalène : 1-Naphtol + 2-Naphtol urinaires (avec hydrolyse) en fin de poste, sans valeur déterminée (ACGIH, 2013) [G1]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition au naphtalène : 1-Naphtol + 2-Naphtol urinaires (après hydrolyse) en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeurs EKA, DFG, 2021), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 144 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 56.7 €

Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : de 12.0 € à 60.75 €, prix moyen 36.38 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018

Ifosfamide

Famille _____ Cytostatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 3778-73-2

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
lphosphamide

Dosages disponibles pour cette substance

- Ifosfamide urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'ifosfamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine de la famille des moutardes azotées. En milieu professionnel, il peut être absorbé par voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, contact avec des surfaces contaminées), respiratoire (production d'aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou lors de la production industrielle des formes pulvérulentes) et digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées). Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition dans le cadre professionnel ne sont pas connus. D'après les données issues des essais cliniques, la biodisponibilité en cas d'administration par voie orale est proche de 100 %.

La majeure partie de l'ifosfamide est transformée au niveau hépatique par les cytochromes P450 et au moins deux voies de biotransformation sont impliquées. Contrairement au métabolisme du cyclophosphamide, la voie principale de biotransformation de l'ifosfamide consiste en une déchloroéthylation conduisant à la formation de deux métabolites inactifs, le 3-déchloroéthylcyclophosphamide et le 2-déchloroéthylcyclophosphamide, et d'un métabolite actif, le chloroacétaldéhyde. L'autre voie métabolique consiste en une hydroxylation de l'ifosfamide en 4-hydroxyifosfamide, métabolite actif qui peut être oxydé en 4-cétoifosfamide, un métabolite inactif, ou être en équilibre avec sa forme active acyclique, l'aldoifosfamide. Deux voies métaboliques sont alors possibles pour l'aldoifosfamide, soit la production de la moutarde isophosphoramide, alkylant que l'on considère généralement comme le principal responsable de l'effet anticancéreux (avec élimination d'une molécule d'acroléine qui ne participe pas à l'effet thérapeutique, mais est la principale responsable des cystites hémorragiques), soit l'inactivation par formation, sous l'action de l'aldéhyde déshydrogénase, de carboxyifosfamide (non considérée comme toxique mais qui peut être transformée en une moutarde azotée, agent alkylant puissant). L'ifosfamide induit son propre métabolisme hépatique lors d'une administration répétée.

Après administration par voie intraveineuse dans un but thérapeutique, l'ifosfamide est principalement excrété par voie urinaire sous forme de métabolites. Les données pharmacocinétiques sont très variables selon les individus et la dose administrée. Généralement, moins de 30 % de l'ifosfamide administré sont éliminés dans les urines sous forme inchangée (valeurs publiées comprises entre 2 et 56 %) et la demi-vie d'élimination après administration intraveineuse est le plus souvent comprise entre 4 et 6 heures (valeurs publiées comprises entre 2 et 15 heures).

En milieu professionnel, les données cinétiques sont d'interprétation difficile en raison de caractéristiques d'exposition variables (conditions de travail différentes selon les postes, niveaux d'exposition variables, voies d'exposition multiples...). Dans une étude réalisée chez des préparateurs en pharmacie et des infirmières, l'excrétion urinaire de l'ifosfamide est complète 24 heures après le début de l'exposition.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'ifosfamide urinaire, réalisé sur des échantillons prélevés au début et à la fin du même poste, a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés à l'ifosfamide. La différence entre les concentrations d'ifosfamide en fin et en début de poste reflète l'exposition du jour même. Le dosage dans les urines de 24 heures n'est pas préconisé en raison du risque de contamination de l'échantillon.

Les taux d'ifosfamide urinaire sont généralement mal corrélés aux concentrations atmosphériques ou aux quantités de cytostatiques manipulées en raison de l'existence probable d'une absorption par voies cutanée et digestive du fait de la contamination des surfaces. Pour l'interprétation des résultats, on se basera sur les études réalisées en milieu de soins.

Dans le cas des prélèvements d'urines réalisés sur 24 heures, une étude relativement ancienne réalisée chez des infirmières et des préparateurs en pharmacie impliqués dans la préparation et l'administration de cytostatiques, rapporte des taux d'ifosfamide urinaire compris entre 5 et 12,7 µg/24h. Dans cette étude, l'ifosfamide est détecté dans 4 des 10 prélèvements analysés.

Les études plus récentes ont été réalisées sur des échantillons d'urines prélevés en début et fin de poste, après plusieurs postes probablement en

raison de l'amélioration des seuils de sensibilité des techniques analytiques qui permettent désormais de détecter de faibles concentrations d'ifosfamide dans ce type d'échantillon. Cela constitue une alternative au prélèvement sur 24 heures, de réalisation difficile en pratique et exposant à des contaminations externes du fait de prélèvements multiples sur le lieu de travail.

Dans une étude française réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers, le dosage d'ifosfamide urinaire chez les personnels soignants est positif dans 2 % des échantillons, chez 28 sur 272 sujets, avec des concentrations de 0,1 à 0,49 µg/L (prélèvements en début et en fin de poste).

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats il faudra tenir compte de l'absorption percutanée, souvent prédominante, et éventuellement digestive.

Certains médicaments peuvent entraîner une induction (corticoïdes, phénobarbital, carbamazépine) ou une inhibition (allopurinol, chlorpromazine, kétoconazole, fluconazole) du métabolisme de l'ifosfamide.

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible (la chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-SM/SM) est une méthode de choix).

Il est indispensable de prendre certaines précautions lors des prélèvements d'urines (prélèvements en dehors des locaux de travail et lavage des mains systématique avant chaque miction, indication de la diurèse totale ou des diurèses fractionnées selon le type de recueil) et de l'acheminement au laboratoire (congélation à -20°C, transport sous carboglace) afin notamment d'éviter toute source de contamination ou altération des échantillons. Il est nécessaire de prendre contact avec le laboratoire qui effectue le dosage pour se procurer les flacons destinés à la collecte des urines ainsi que les instructions précises sur la procédure d'échantillonnage et les modalités de conservation et de transport des flacons.

Bibliographie spécifique

- Ahrens R, Beaudoin L, Eickmann U, Falcy M et al. - Sécurité dans la manipulation des cytostatiques. Documentation de base : documents de travail destinés aux fonctionnels de sécurité. ISSA Prevention Series 2019 (F). Hambourg : AISS ; 1996 : 93 p.
- Boddy AV, Yule SM - Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet.* 2000 ; 38 (4) : 291-304.
- Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y et al. - Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016 ; 1038 : 109-17.
- Cyclophosphamide and ifosfamide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 563, 638 p.
- Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A et al. - Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med.* 1994 ; 51 (4) : 229-33.
- Hedmer M - Monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. Doctoral Dissertation. Lund: Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2006 : 56 ; 2006 : 70 p.
- Ifosfamide. In: Médicaments utilisés en cancérologie. 4^{ème} édition. *Doss Cent Natl Inf Médicam Hosp.* 2001 ; 22 (1-2) : 232-35.
- Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pigeon M et al. - A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antineoplastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. *J Pharm Biomed Anal.* 2018 ; 154 : 245-51.
- Kerbusch T, de Kraker J, Keizer HJ, van Putten JW et al. - Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2001 ; 40 (1) : 41-62.
- Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A et al. - Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1998 ; 12 (20) : 1485-93.
- Ndaw S, Denis F, Langard E, Marsan P et al. - Médicaments cytotoxiques et exposition professionnelle. Bilan de l'étude réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers et 300 personnels soignants en France. *Arch Mal Prof Environ.* 2012 ; 73 (3) : 459.
- Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH et al. - Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 ; 76 (1) : 5-10.
- Poupeau C, Roland C, Bussièrès JF - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *J Can Pharm Hosp.* 2016 ; 69 (5) : 376-87.
- Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB et al. - Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992 ; 64 (2) : 105-12.
- Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C - Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett.* 2002 ; 134 (1-3) : 57-64.
- Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C - Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B, Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 ; 789 (2) : 169-209.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Ifosfamide urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	urines de début et de fin de poste.
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 261 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : de 50.0 € à 57.8 €, prix moyen 53.9 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 37.8 €

Historique

Fiche créée en 2009 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2017

Indium et composés inorganiques

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-74-6

Substances concernées _____

- **Composés :**
Trioxyde de diindium (1312-43-2) ; Oxyde d'indium-étain (50926-11-9)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Indium sanguin
- Indium urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1,2]

La principale voie d'exposition en milieu professionnel est respiratoire. L'indium semble absorbé par voie pulmonaire, mais cette absorption n'a pas été quantifiée. Elle dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, de la granulométrie. L'absorption par voie digestive est faible (< 2 %). L'absorption cutanée n'est pas documentée.

Dans le sérum, les ions indium sont fortement liés à la transferrine. L'indium se distribue dans les poumons (chez l'homme comme chez l'animal), le foie, la rate, les reins, les surrénales (au moins chez l'animal).

Chez 34 anciens travailleurs de la transformation d'indium (oxyde d'indium-étain) ayant cessé leur exposition depuis plus de 3 ans, une demi-vie biologique médiane de l'indium sérique de 8 ans (6 à 14 ans) a été calculée, d'autant plus longue que la concentration sérique d'indium au moment de la cessation d'activité était élevée [3].

Les composés solubles d'indium sont principalement éliminés dans les urines, parfois de façon prolongée avec des demi-vies de quelques jours à quelques années. Les composés peu solubles seraient principalement éliminés via les fèces. Une accumulation des composés d'indium à la fois faiblement solubles et solubles, notamment dans le poumon, est très probable chez l'homme.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'indium sérique ou plasmatique est un indicateur intéressant pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés. L'indium sérique et plasmatique sont fortement corrélés mais la corrélation avec les concentrations atmosphériques d'indium n'est pas toujours bonne. D'après certains auteurs, l'indium plasmatique serait mieux corrélé avec l'exposition cumulée qu'avec l'exposition actuelle [4]. Cet indicateur pourrait être le reflet de l'indium présent dans les poumons plutôt que de l'exposition actuelle [5]. Par ailleurs, une association a été observée entre des concentrations plasmatiques d'indium aussi basses que 1 µg/L et des effets adverses pulmonaires.

Le moment de prélèvement n'est pas critique après une exposition d'environ 6 mois en raison de la longue demi-vie de l'indium dans les poumons. Des concentrations sériques ou plasmatiques élevées d'indium peuvent être mesurées des années après arrêt de l'exposition professionnelle. Chez des anciens employés, retirés de l'exposition depuis 4,9 ans en moyenne (0,2-16,8 ans), des concentrations moyennes d'indium sériques similaires à celles d'employés actuels ont été mesurées [6].

Il semble préférable de mesurer l'indium dans le plasma ou le sérum plutôt que dans le sang total en raison de la variabilité plus importante de l'indium sanguin.

La valeur BEI de l'ACGIH est établie sur la base de la relation entre les concentrations sériques ou plasmatiques d'indium et des effets adverses pulmonaires [1].

Des concentrations moyennes (écart-type) d'indium plasmatique, sérique et sanguin total respectivement de 3,5 (3,8), 3,9 (4,2) et 4,7 (5,3) µg/L sont mesurées chez 50 salariés de la production d'oxyde d'indium-étain aux Etats-Unis [7].

Chez 9 employés d'un site de transformation d'indium en Belgique (exposés au trioxyde de diindium In_2O_3 principalement, mais aussi à l'hydroxyde d'indium $\text{In}(\text{OH})_3$, à l'indium métal et au chlorure d'indium InCl_3 , depuis 5,7 ans en moyenne (1 mois - 12 ans), concentration atmosphérique médiane 55 µg/m³ (10 à 1030 µg/m³), la concentration plasmatique médiane (minimum-maximum) d'indium est de 2,5 µg/L (0,3-12,6) (prélèvements en début

et fin de poste, le lundi et le vendredi, ainsi qu'en début de poste le lundi suivant, après un week-end sans exposition). Il n'y a pas d'augmentation constatée durant la journée ou la semaine de travail. Au niveau individuel, la concentration plasmatique d'indium baisse après le week-end sans exposition, sans toutefois atteindre le niveau d'exposition des témoins (concentrations plasmatiques < LOQ de 0,08 µg/L chez les 20 témoins non exposés). Chez 5 anciens salariés, 3,5 à 14 ans après la dernière exposition, la concentration plasmatique médiane (minimum-maximum) d'indium est de 1,3 µg/L (< 0,08-4,4) [8].

Le dosage de l'indium urinaire, moment de prélèvement indifférent, serait également le témoin de l'exposition à long terme. Il présente une plus grande variabilité intra-individuelle que l'indium plasmatique. Aucune corrélation avec les concentrations atmosphériques d'indium n'a été montrée mais une corrélation est retrouvée entre indium urinaire et plasmatique.

Moins de données sont disponibles pour cet indicateur en milieu professionnel.

Dans l'étude belge précédemment citée, la concentration urinaire médiane (minimum-maximum) d'indium est de 1,2 µg/g de créatinine (0,2-3,5) (moments de prélèvement identiques) chez les 9 employés, de 0,3 µg/g de créatinine (< 0,05-0,7) chez les anciens employés et < 0,05 µg/L (LOQ) chez les témoins. L'ajustement sur la concentration urinaire de créatinine diminue la variabilité inter- et intra-individuelle. Comme pour l'indium plasmatique, il n'y a pas d'augmentation constatée durant la journée ou la semaine de travail [8].

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

1. Indium and indium inorganic compounds including indium tin oxide and indium oxide. 2020. In : Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
2. Hoët P. Indium et composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle 16-002-I-10. Paris : Elsevier SAS ; 2010 : 3 p.
3. Amata A, Chonan T, Omae K, Nodera H et al. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax*. 2015 ; 70 (11) : 1040-46.
4. Cummings KJ, Virji MA, Park JY, Stanton ML et al. Respirable indium exposures, plasma indium, and respiratory health among indium-tin oxide (ITO) workers. *Am J Ind Med*. 2016 ; 59 (7) : 522-31.
5. Iwasawa S, Nakano M, Miyauchi H, Tanaka S et al. Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level. *Ind Health*. 2017 ; 55(1) : 87-90.
6. Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. *J Occup Health*. 2009 ; 51 : 513-21.
7. Harvey RR, Virji MA, Edwards NT, Cummings KJ. Comparing plasma, serum and whole blood indium concentrations from workers at an indium-tin oxide (ITO) production facility. *Occup Environ Med*. 2016 ; 73 (12) : 864-67.
8. Hoët P, De Graef E, Swennen B, Seminc T et al. Occupational exposure to indium: what does biomonitoring tell us? *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 122-28.
9. Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol*. 2006 ; 20(4) : 253-62.
10. Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 30 trace elements in urines of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta*. 2006 ; 365(1-2) : 310-18.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

-
- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de Indium sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Indium sérique : 0,02 µg/L (95^{ème} percentile, FIOH, 2014) [FIOH, 2019]

Indium sanguin : 0,014 µg/L (95^{ème} percentile) [9]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Pour une exposition à l'indium et ses composés inorganiques, y compris l'oxyde d'indium-étain et l'oxyde d'indium : Indium sérique ou plasmatique : 1 µg/L, moment de prélèvement non critique (ACGIH, 2020) [G1]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition à l'indium et ses composés inorganiques : Valeurs BLV et EKA : sans valeur chiffrée (DFG, 2022) [G2]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

indifférent

Facteur de conversion

1 µmol/L = 114 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 81.0 €, prix moyen 49.3 €

Renseignements utiles pour le dosage de Indium urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Indium urinaire : 0,05 µg/L (95^{ème} percentile) [10]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

indifférent

Facteur de conversion

1 µmol/L = 114 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 81.0 €, prix moyen 46.86 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour

▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2021
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Iode et composés inorganiques

Famille	Halogènes
Fiche(s) toxicologique(s)	207
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7553-56-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">Composés : Iode (7553-56-2) ; Monochlorure d'iode (7790-99-0)

Dosages disponibles pour cette substance

- Iode urinaire
- Iode sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1, 2]

Il existe une mention de la Commission allemande DFG signalant le risque de passage percutané pour l'iode.

L'iode est un élément essentiel. Il est rapidement absorbé par voie respiratoire, l'absorption digestive est quasi complète pour les sels solubles comme les iodures de potassium ou de sodium. L'absorption percutanée est faible mais augmente si la peau est lésée.

Après absorption, l'iode est rapidement réduit en iodure et distribué dans tout l'organisme. Il s'accumule dans la thyroïde qui contient environ 70-90% de la teneur en iode de l'organisme, les glandes salivaires et mammaires, la muqueuse gastrique. La concentration sérique d'iode est habituellement d'environ 50-100 µg/L, 5% de l'iode étant sous forme inorganique (iodures) et 95% sous forme organique, principalement associée aux complexes protéiques des hormones thyroïdiennes T3 et T4.

Dans la thyroïde, l'iode sert de substrat pour la production d'hormones thyroïdiennes. Le catabolisme des hormones thyroïdiennes T3 et T4 implique des réactions de désiodation conduisant à la libération d'iode qui sera, soit de nouveau capté par la thyroïde, soit excrété dans les urines.

L'iode absorbé est majoritairement excrété dans les urines (plus de 90%) et, pour une moindre part, dans les fèces, la salive, la sueur. La demi-vie d'élimination du corps entier est estimée à environ 31 jours mais la variabilité inter-individuelle est importante.

Indicateurs biologiques d'exposition

L'**iode urinaire** a été proposé comme indicateur biologique de l'exposition à l'iode. Il reflète l'exposition récente.

L'iodurie des 24 heures est considérée comme la mesure de référence pour estimer l'apport d'iode [3] mais le prélèvement des urines de tout un nyctémère est difficilement réalisable et sa réalisation en ambulatoire expose à des contaminations externes.

La mesure de la concentration d'iode dans un échantillon urinaire est souvent préférée. En raison de sa grande variabilité intra-individuelle, au cours d'une journée et d'un jour à l'autre, son interprétation est plus aisée au niveau d'une population qu'au niveau individuel. La concentration urinaire médiane d'iode sur un échantillon urinaire est retenue comme indicateur pour estimer le statut en iode d'une population, une concentration médiane de 100-200 µg/L correspondant à un statut adéquat (moment de prélèvement non spécifié) [4]. L'association entre la prise d'iode et la survenue de désordres thyroïdiens dans la population est décrite par une courbe en forme de U et des effets sanitaires peuvent être observés pour des concentrations urinaires en iode à la fois en-dessous et au-dessus de cet intervalle [5]. Au niveau individuel, des mesures répétées de la concentration urinaire d'iode seraient nécessaires pour une évaluation acceptable du statut en iode [6].

Par ailleurs, aucune relation quantitative reproductible entre l'exposition à l'iode et la concentration urinaire d'iode n'a été établie.

En 2015, la commission allemande DFG a conclu qu'il n'est pas possible d'établir de valeur biologique d'interprétation professionnelle. De plus, chez les sujets de la population générale, la concentration urinaire d'iode est très variable selon la zone géographique, les apports individuels étant influencés notamment par la teneur en iode des sols, la concentration dans l'eau de boisson associée, les habitudes alimentaires. La commission a ainsi jugé impossible de définir une valeur de référence issue de la population générale [7].

Peu de données sont disponibles en milieu professionnel. Dans une étude réalisée chez des personnels de bloc opératoire effectuant un lavage chirurgical des mains avec une solution à base d'iode, l'iodurie médiane (min-max) en début de poste et fin de semaine était plus élevée chez les sujets exposés (117 chirurgiens et infirmiers de bloc) que chez les témoins (92 personnels hospitaliers appariés sur l'âge) : 142 µg/L (12-822) versus 89 µg/L

(10-429) [8].

Il n'y a pas de données pertinentes disponibles en ce qui concerne le **dosage sérique ou plasmatique d'iode**.

Interférences - Interprétation

Lors du prélèvement, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche. L'utilisation d'antiseptiques iodés au moment du prélèvement est à éviter. La prise ou l'administration d'autres spécialités pharmaceutiques contenant de l'iode (amiodarone, produits de contraste iodés) est à prendre en compte.

Bibliographie spécifique

1. Iodine. Toxicological Profiles. ATSDR, 2004 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. Hartwig A, MAK Commission. Iodine and inorganic iodides. Molecular iodine. MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2017 ; Vol 2(2). DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2017 Wiley-VCH (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
3. Perrine CG, Cogswell ME, Swanson CA, Sullivan KM et al. Comparison of population iodine estimates from 24-hour urine and timed-spot urine samples. *Thyroid*. 2014 ; 24(4) : 748-57.
4. WHO. Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva : World Health Organization ; 2013 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-EPG-13.1>).
5. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 ; 24(1) : 13-27.
6. König F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I et al. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-hour samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J Nutr*. 2011 ; 141(11) : 2049-54.
7. Nasterlack M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Iodine and inorganic iodides. BAT Value Documentation. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 2018 ; Vol 3(3). DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2018 Wiley-VCH (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
8. Erdo?an MF, Tatar FA, Unlütürk U, Cin N et al. The effect of scrubbing hands with iodine-containing solutions on urinary iodine concentrations of the operating room staff. *Thyroid*. 2013 ; 23(3) : 342-5.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Iode urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	Iode urinaire : sans valeur définie: valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, DFG 2018) [G1] Voir « Indicateurs biologiques d'exposition »
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	_____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	_____	fin de semaine
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 µmol/L = 127 µg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 24.3 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 24.0 € à 81.0 €, prix moyen 36.29 €

Renseignements utiles pour le dosage de Iode sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	_____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	_____	---
Moment dans la journée	_____	---
Facteur de conversion	_____	1 µmol/L = 127 µg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 24.3 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 24.3 € à 81.0 €, prix moyen 40.68 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)▪ Bibliographie	

Isoflurane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	26675-46-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes :<ul style="list-style-type: none">1-Chloro-2,2,2-trifluoroéthyl difluorométhyl éther ;2-chloro-2-(difluorométhoxy)-1,1,1-trifluoro-éthane

Dosages disponibles pour cette substance

- Isoflurane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – métabolisme [1,2]

La principale voie d'absorption de l'isoflurane, anesthésique volatil administré sous forme de vapeur, est la voie respiratoire. Il n'y a pas de donnée chez l'homme mais la possibilité d'absorption cutanée de vapeurs d'isoflurane semble faible.

L'isoflurane est rapidement distribué dans tout l'organisme, il traverse la barrière placentaire.

Seuls 0,2 % de la dose absorbée sont métabolisés, principalement dans le foie et, à un moindre degré dans les reins et les poumons. Dans le foie, l'isoflurane est métabolisé par le cytochrome P450, en particulier par l'isoenzyme CYP2E1, principalement par la voie oxydative, en ion fluorure et en acide trifluoroacétique (TFA).

L'élimination se fait majoritairement par voie respiratoire (95 %) en raison du faible métabolisme et de la faible solubilité dans le sang. Après administration dans le cadre d'anesthésie, la décroissance des concentrations sanguines d'isoflurane est rapide et décrite comme triphasique avec des demi-vies de 2 minutes, 19 minutes (élimination à partir des organes bien perfusés comme le cerveau, le foie, le cœur et les reins), 233 minutes (élimination à partir des muscles et des tissus adipeux). Les pertes transcutanées sont estimées à moins de 0,4 % chez des volontaires. Une faible fraction est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'isoflurane urinaire en fin de poste ou fin d'exposition peut être proposé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés. C'est un indicateur spécifique et bien corrélé à l'intensité de l'exposition. Il n'est pas détecté dans les urines des sujets non exposés.

Pour une exposition moyenne en isoflurane de l'ordre de 2 ppm¹ et 0,5 ppm (valeurs recommandées par le NIOSH en 1977 pour les anesthésiques halogénés utilisés seuls ou en association avec du protoxyde d'azote), les concentrations d'isoflurane urinaire chez des personnels de blocs opératoires en fin de poste sont de 3,3-5,3 µg/L et 1,8 µg/L respectivement, selon les études [3-7].

Le dosage de l'isoflurane dans l'air expiré en fin de poste a été proposé mais peu de données sont disponibles [8].

¹ D'après la circulaire du Ministère chargé de la santé DGS/3A/667bis du 10 octobre 1985 relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution, la concentration des halogènes doit être abaissée à moins de 2 ppm à proximité du malade et du personnel durant la phase d'entretien de l'anesthésie.

Interférence – Interprétation

Certains médicaments (phénitoïne, isoniazide, phénobarbital, halothane) et l'alcool peuvent induire le métabolisme de l'isoflurane.

Pour le dosage de l'isoflurane urinaire, il faudra se méfier d'une contamination de l'échantillon ou d'une sous-estimation de l'exposition liée à une mauvaise procédure de recueil.

Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement, de conservation et d'acheminement et les pièges à éviter. Le recueil se fait dans des flacons en verre avec bouchon à vis qui seront remplis au maximum du fait du caractère volatil de l'isoflurane (deux flacons par prélèvement peuvent être exigés par le laboratoire pour éventuel contrôle de l'analyse).

Bibliographie spécifique

1. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – Isoflurane. In : List of MAK and BAT Values 1993. Supplement 7. Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Wiley-VCH Verlag, 1993.
2. Saber AT, Hougaard KS, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals - 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane. Arbete och Hälsa, Vol. 43(9). Gothenburg, Suède : University of Gothenburg, 2009.
3. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E – Evaluation of exposure to isoflurane (Forane) : environmental and biological measurements in operating room personnel. J Toxicol Environ Health. 1988 ; 25(4) : 393-402.
4. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E – Anesthetic in urine as biological index of exposure in operating-room personnel. L Toxicol Environ Health. 1995 ; 46 : 249-60.
5. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G – The biological monitoring of inhalation anaesthetics. G Ital Med Lav Erg. 1998 ; 20(1) : 44-49.
6. Accorsi A, Barbieri A, Raffi GB, Violante FS - Biomonitoring of exposure to nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and halothane by automated GC/MS headspace urinalysis. Int Arch Occup Environ Health. 2001 ; 74(8) : 541-48.
7. Jafari A, Bargeshadi R, Jafari F, Mohebbi I et al. – Environmental and biological measurements of isoflurane and sevoflurane in operating room personnel. Int Arch Occup Environ Health. 2018 ; 91 : 349-59.
8. Prado C, Tortosa JA, Ibarra I, Luna A et al. – Biological monitoring of occupational exposure to isoflurane by measurement of isoflurane exhaled breath. J Appl Toxicol. 1997 ; 17(3) : 179-83.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Isoflurane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Isoflurane urinaire : 4 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste (Valeur BAT, DFG 2021) [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	---
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 184,5 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 49.0 €

Historique

Création de la fiche	2021
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none">Renseignements utiles pour le choix d'un IBERenseignements utiles pour le dosageBibliographie	

Lindane

Famille	Pesticides organochlorés
Fiche(s) toxicologique(s)	81
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	58-89-9
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Gamma-1,2,3,4,5,6-Hexachlorocyclohexane ; 1alpha, 2alpha, 3beta, 4alpha, 5alpha, 6beta-Hexachlorocyclohexane ; Gamma-HCH ; Gamma-BHC

Dosages disponibles pour cette substance

- Lindane sanguin
- Chlorophénols urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le lindane pénètre dans l'organisme par voies cutanée de façon importante (jusque 50 %), pulmonaire et digestive (par le biais de l'alimentation). L'absorption, en général rapide, dépend surtout de la formulation employée et des caractéristiques propres du sujet (état cutané, âge). Le lindane s'accumule dans les graisses, mais aussi les reins, la thyroïde et le cerveau. Le lindane sanguin atteint un plateau en 1 à 2 mois et sa demi-vie sanguine est de 20 heures lors d'expositions courtes mais peut aller jusqu'à 8 jours lors d'expositions chroniques.

Il est métabolisé dans le foie essentiellement en trichlorophénols (pour 58 %) : 2,3,5- ; 2,4,5- ; 2,4,6-trichlorophénols et tétrachlorophénols mais aussi en mono- et dichlorophénols (2,4-DCP).

Ses métabolites sont éliminés sur plusieurs jours dans les urines et les fèces sous formes libre, glucuro- ou sulfoconjuguée. Une très faible quantité est éliminée dans les urines sous forme inchangée, avec une demi-vie d'élimination de 20 à 100 heures.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage du lindane plasmatique ou sérique en fin de poste et fin de semaine de travail reflète l'exposition récente. Le dosage du lindane plasmatique est plus souvent utilisé que celui du lindane sanguin.

Le HSE (Health and Safety Executive) recommande une Biological monitoring guidance value (BMGV) à 35 nmol/L (soit 10 µg/L) pour le lindane sur sang total (équivalent à 70 nmol/L, soit 20 µg/L pour le lindane plasmatique).

Les taux de lindane sanguin, dans la population générale non professionnellement exposée, sont inférieurs à la limite de quantification de la méthode (< 0,1 µg/L).

Le dosage des métabolites urinaires (chlorophénols) est moins utile en raison de la variabilité du métabolisme et de leur absence de spécificité (exposition à d'autres hydrocarbures chlorés).

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- He F - Biological monitoring of occupational pesticides exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (1 suppl.) : S69-S76.
- Hexachlorocyclohexane (Lindane). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 488-551, 638 p.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).

-
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
 - Wilson HK - Biological monitoring values for occupational exposure: a United Kingdom perspective. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (4) : 274-78.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Lindane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Lindane plasmatique ou sérique = 25 µg/L en fin de poste (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 291 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 81.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 150.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Chlorophénols urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	2,4-Dichlorophénol urinaire < 7,9 µg/g. de créatinine (ou < 7,6 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). 2,5-Dichlorophénol urinaire < 221,5 µg/g. de créatinine (ou < 216 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). 2,4,5-Trichlorophénol urinaire < 0,5 µg/g. de créatinine (ou < 0,7 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013). 2,4,6-Trichlorophénol urinaire < 1 µg/g. de créatinine (ou < 1 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2016 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Lithium et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 183

Fiche(s) Metropol _____ 125

Numéro CAS principal _____ 7439-93-2

Substances concernées _____

■ **Composés :**

Lithium (7439-93-2) ; Carbonate de lithium (554-13-2) ; Chlorure de lithium (7447-41-8) ; Stéarate de lithium (4485-12-5) ; Hydroxyde de lithium (1310-65-2) ; Tétraborate de lithium (12007-60-2) ; Aluminat de lithium (12003-67-7) ; 12-Hydroxystéarate de lithium (7620-77-1)

Dosages disponibles pour cette substance

- Lithium sanguin
- Lithium urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1-3]

Le lithium et ses composés sont rapidement et quasi complètement absorbés par voie orale (biodisponibilité de 80-100 %). Leur absorption par voie cutanée est probablement très faible voire nulle. Ils peuvent être absorbés par voie respiratoire : de rares données en milieu professionnel semblent montrer une corrélation entre les concentrations atmosphériques et sériques de lithium.

Après absorption orale de carbonate de lithium à libération immédiate ou prolongée à visée thérapeutique, les pics plasmatiques (ou sériques) sont observés, entre 1-2 heures et 4-5 heures respectivement. La demi vie sérique du lithium est de 20-24 heures après une dose unique et peut atteindre 58 heures en cas de traitement chronique ou d'altération de la fonction rénale. Un état d'équilibre est atteint après environ 5-6 jours de traitement.

Le lithium se distribue dans tout l'organisme, sous forme d'ion libre, de manière inégale dans les différents tissus. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique est deux fois supérieure aux concentrations dans les érythrocytes et le liquide cébrospinal ; les concentrations dans les reins, la thyroïde et les os sont supérieures à la concentration plasmatique. Le coefficient de partage sang total/plasma est de 0,65. Le lithium n'est pas métabolisé.

La quasi-totalité (90-95 %) du lithium est excrétée via les reins par filtration glomérulaire dont 80 % sont réabsorbés au niveau tubulaire. Moins de 5 % du lithium ingéré sont éliminés par la salive, la sueur et les fèces. Il existe de grandes variations interindividuelles de la clairance du lithium.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du lithium sérique pourrait être utile pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés (en fin de poste et fin de semaine en cas d'exposition habituelle) ainsi que lors de situations accidentelles impliquant le lithium. La lithémie est le plus souvent un reflet acceptable du lithium intracellulaire tissulaire (notamment intracérébral) ; elle est utilisée pour la surveillance d'un traitement au lithium (concentrations thérapeutiques de lithium sérique 0,6-1 mmol/L soit 4,2-7 mg/L). Cependant, elle n'est pas toujours corrélée à la sévérité de l'intoxication et des intoxications symptomatiques peuvent être observés pour une lithémie en zone thérapeutique. Le lithium intra-érythrocytaire ou le rapport Li intra-érythrocytaire/Li plasmatique pourraient être de meilleurs indicateurs de la concentration intracellulaire tissulaire.

Les données chez les sujets professionnellement exposés sont rares. Chez 41 employés de la production de batteries haute performance à usage spécifique exposés au lithium dans les années 1990, la moyenne géométrique des concentrations sériques de lithium en fin de poste et fin de semaine était de 1,75 µg/L (<0,5-11,2 µg/L) [4]. Les concentrations sériques de lithium étaient corrélées aux concentrations atmosphériques (moyenne géométrique de 1,8 µg/m³ (< limite de détection soit 0,2 µg/prélèvement-121,8 µg/m³)) et à celles mesurées sur les prélèvements cutanés au niveau des mains.

Le lithium plasmatique est quantifiable (voir Interférences – Interprétation) chez des sujets de la population générale.

Des valeurs « Biomonitoring équivalents » (BEs) basées sur une approche du risque sanitaire (voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation) ont été proposées pour la concentration de lithium plasmatique ou sanguin total [5].

Le dosage du lithium urinaire en fin de poste et fin de semaine pourrait être utilisé pour la surveillance biologique mais il n'y a pas de donnée chez les sujets professionnellement exposés. Le lithium est quantifiable dans les urines de la population générale.

Interférences – Interprétation 1, 6]

Des facteurs qui diminuent le débit de filtration glomérulaire (âge, maladie rénale chronique) sont associés à une diminution de l'excrétion urinaire de lithium et une augmentation de la lithémie.

La réabsorption du lithium au niveau du tubule proximal suit le même mouvement que le sodium. Certains facteurs qui augmentent la réabsorption de sodium dans le tubule proximal (régime pauvre en sodium, diurétiques thiazidiques) diminuent l'excrétion urinaire de lithium et augmentent la lithémie.

D'autres médicaments ou substances peuvent augmenter la lithémie (AINS, corticostéroïdes, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II...) ou la diminuer (théophylline, caféine).

La consommation de compléments alimentaires ou d'eau minérale peut être une source potentielle d'exposition au lithium.

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination.

Pour le dosage du lithium plasmatique ou sérique, il est conseillé de faire appel à un laboratoire utilisant une méthode d'analyse sensible avec une limite de quantification (LOQ) suffisamment basse pour quantifier une exposition professionnelle et non thérapeutique (soit inférieure au 1/10 de la VBI choisie).

Bibliographie spécifique

1. Nordic Expert Group (NEG). The Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemicals. 131. Lithium and lithium compounds. 2002. National Institute for Working Life, Stockholm. Carbonate de lithium. In: Base de données publique des médicaments. ANSM, 2021 (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).
2. INRS. Fiche toxicologique 183. Lithium et composés. 2017 (www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html).
3. Lithium carbonate. PIM 309, 2000 (<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim309f.htm>).
4. Kawamoto MM, Echt A, Reh CM – Health Hazard Evaluation Report No. 96-0016. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 1999 (<https://www.cdc.gov/niosh/hhe/>).
5. Ramoju S, Andersen M, Poddalgoda D, Nong A et al. – Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for lithium for the interpretation of biomonitoring data. Regul Toxicol Pharmacol. 2020; 111: 104581.
6. Carbonate de lithium. In: Base de données publique des médicaments. ANSM, 2021 (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).
7. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. J Anal Toxicol. 2013 ; 37 (7) : 401-05.
8. Enderle J, Klink U, di Giuseppe R, Kock M et al. Plasma lithium levels in the general population: a cross-sectional analysis of metabolic and dietary correlates. Nutrients. 2020; 12(8): 2489.
9. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. Clin Chem Lab Med. 2013 ; 51 (4) : 839-49.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillo C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Lithium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Lithium plasmatique : 1,88 µg/L (95 ^{ème} percentile) [7] Lithium plasmatique : 0,96 (0,7-1,37) µg/L (médiane et intervalle interquartile) [8] Lithium plasmatique (sanguin total) : 4,2 µg/L (2,7 µg/L), valeurs de Biomonitoring equivalents (BEs) basées sur la PPRTV Provisional peer reviewed toxicity value de 0,002 mg/kg pc/j (US EPA, 2008) [5] Lithium plasmatique (sanguin total) : 16 µg/L (10,4 µg/L), valeurs de Biomonitoring equivalents (BEs) basées sur la PDE Permitted Daily Exposure de 0,008 mg/kg pc/j (ICH, 2014) [5]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 7 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 6.6 € Méthode Méthode colorimétrique : 5.4 € Méthode Spectrophotométrie : 5.4 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 5.4 € Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 5.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Lithium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Lithium urinaire : 50 µg/L (Valeur BAR) [G1] Lithium urinaire : 75 µg/L (75 µg/g de créatinine) 95 ^{ème} percentile dans la population adulte en Belgique) [9] Lithium urinaire : 238 µg/L (366 µg/g de créatinine) (95 ^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 7 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 42.0 € Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 18.5 €

Historique

Création de la fiche	2021
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2021
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Manganèse et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	52
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7439-96-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Manganèse sanguin
- Manganèse urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption du manganèse dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. La voie principale d'absorption est pulmonaire pour les fumées et les poussières, les sels de manganèse étant plus rapidement absorbés que le dioxyde (taux d'absorption non connu) ; l'absorption digestive ne joue qu'un rôle secondaire (< 5 %) (inversement proportionnelle à la charge corporelle en fer). Les dérivés organiques du manganèse peuvent être absorbés par voie cutanée.

Le manganèse est largement distribué dans tout l'organisme et les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le foie, les reins, les noyaux gris centraux et les glandes endocrines. Dans le sang, le manganèse est surtout intraérythrocytaire (66 %), dans le sérum, il est lié aux protéines (transferrine...) ; sa concentration est régulée par des mécanismes d'homéostasie et ne fluctue guère, même en cas d'exposition professionnelle intense. La demi-vie du manganèse sanguin est estimée à 10-30 jours chez l'homme.

Plus de 90 % du manganèse sont excrétés dans la bile puis les fèces et très faiblement dans les urines (< 5 %), la sueur et les phanères. L'élimination est biphasique avec des demi-vies de 4 et 40 jours.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage sanguin (sang total ou plasmatique) de manganèse en fin de poste et fin de semaine a été proposé pour la surveillance biologique. Il refléterait plutôt l'exposition de la veille ainsi que la charge corporelle. Ce paramètre est plus spécifique et sensible que le manganèse urinaire ; il est soumis à une importante variabilité individuelle. La corrélation avec l'intensité de l'exposition n'est pas toujours bonne ; par contre, la corrélation est meilleure avec l'index d'exposition cumulée. Le dosage du manganèse plasmatique en fin de poste le 1^{er} jour de travail est utile pour apprécier l'exposition récente au manganèse et serait à privilégier. Une valeur de manganèse plasmatique en fin de poste du 1^{er} jour de travail supérieure à 2 µg/L chez des soudeurs témoignerait d'une exposition supérieure à 20 µg/m³ ; la VLEP-8h indicative du manganèse (fumées) est de 1 mg/m³ (en Mn) (TLV-TWA de 0,02 mg/m³ et 0,1 mg/m³ en manganèse, particules respirables et inhalables respectivement). Le dosage de manganèse sur sang total est un indicateur acceptable de l'exposition, quand elle est forte (> 10 µg/m³) et durable (> 30 jours) utile pour la surveillance longitudinale d'un salarié ou pour le suivi transversal de groupe homogène d'exposition.

Une étude allemande récente chez des soudeurs sur acier (acier contenant jusque 10 % de manganèse ; procédé TIG, MIG, soudage à l'arc fil fourré FCAW) exposés à des concentrations de manganèse respirable de 62 µg/m³ (médiane) retrouve des concentrations de manganèse sur sang total en fin de poste de l'ordre de 10 µg/L (médiane) avec des valeurs plus élevées chez les soudeurs FCAW (médiane à 13,9 µg/L) que chez les soudeurs TIG (8,7 µg/L). Une étude complémentaire parmi les soudeurs FCAW (les plus exposés) montre, après mise en place de mesures de prévention, une diminution des niveaux d'exposition (moyenne géométrique de manganèse respirable passant de 399 à 6,8 µg/m³) et, dans une moindre mesure, de la contamination interne (moyenne géométrique de manganèse sur sang total passant de 12,8 à 8,9 µg/L).

Le dosage du manganèse urinaire, prélèvements faits en fin de poste de travail et fin de semaine, peut être utile au niveau d'un groupe de travailleurs pour certains, pour confirmer l'exposition. Il se normalise en quelques jours après arrêt de l'exposition. La corrélation avec l'importance de l'exposition est très instable en raison de grandes variabilités individuelles.

Pour le HSL, 90 % des taux de manganèse urinaire en fin de poste sont inférieurs à 8 µmol/mol de créatinine (soit 5,3 µg/L ou 3,9 µg/g. de créatinine).

Les concentrations urinaires moyennes de manganèse en fin de poste chez les soudeurs d'acier à base de manganèse et dans la fabrication de batteries au manganèse sont généralement inférieures à 3 µg/L. Dans une étude française de 2014, chez des soudeurs (principalement MAG mais

aussi MIG), la médiane et le 95^{ème} percentile du manganèse urinaire en fin de poste et fin de semaine sont de 0,22 et 2 µg/g. de créatinine respectivement.

Le dosage du manganèse dans le condensat d'air exhalé a été récemment proposé comme marqueur de l'exposition aux fumées de soudage mais les données sont peu nombreuses (fin de poste - fin de semaine).

Interférences - Interprétation

L'interprétation des taux de manganèse sanguin et urinaire est délicate à l'échelle de l'individu, en raison des variations individuelles (pathologies hépatique et rénale, anémie). Une charge corporelle en fer faible (ferritine sérique basse) augmente le taux d'absorption digestive du manganèse et allonge la demi-vie d'élimination du manganèse ; ces dosages sont donc difficiles à interpréter au niveau individuel. Ils peuvent être utilisés dans le but de confirmer une exposition et/ou pour surveiller un groupe de salariés.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

On évitera l'utilisation d'antiseptique de type DAKIN (qui contient du permanganate de potassium comme excipient).

Bibliographie spécifique

- Apostoli P, Lucchini R, Alessio L - Are current biomarkers suitable for the assessment of manganese exposure in individual workers? *Am J Ind Med.* 2000 ; 37 (3) : 283-90.
- Bader M, Dietz MC, Ihrig A, Triebig G - Biomonitoring of manganese in blood, urine and axillary hair following low-dose exposure during the manufacture of dry cell batteries. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999 ; 72 (8) : 521-27.
- Baker MG, Simpson CD, Stover B, Sheppard L et al. - Blood manganese as an exposure biomarker: State of the evidence. *J Occup Environ Hyg.* 2014 ; 11 (4) : 210-17.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Lison D - Manganèse et ses composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-003-A-30. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2018 : 11 p.
- Ellingsen DG, Dubeikovskaya L, Dahl K, Chashchin M et al. - Air exposure assessment and biological monitoring of manganese and other major welding fume components in welders. *J Environ Monit.* 2006 ; 8 (10) : 1078-86.
- Garnier R - Biométrie de l'exposition au manganèse. *Arch Mal Prof Environ.* 2018 ; 79 (6) : 765-66.
- Göen T, Schaller KH, Drexler H - Biological reference values for chemical compounds in the work area (BARs): an approach for evaluating biomonitoring data. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012 ; 85 (5) : 571-78.
- Hoët P, Jacquery C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Hoët P, Vanmarcke E, Geens T, Deumer G et al. - Manganese in plasma: A promising biomarker of exposure to Mn in welders. A pilot study. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 69-74.
- Lehnert M, Weiss T, Pesch B, Lotz A et al. - Reduction in welding fume and metal exposure of stainless steel welders: an example from the WELDOX study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014 ; 87 (5) : 483-92.
- Manganese. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 132-37, 638 p.
- Myers JE, Thompson ML, Naik I, Theodorou P et al. - The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *Neurotoxicology.* 2003 ; 24 (6) : 875-83.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Persoons R, Arnoux D, Monssu T, Culié O et al. - Determinants of occupational exposure to metals by Gas Metal Arc Welding and risk management measures: a biomonitoring study. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 135-41.
- Pesch B, Weiss T, Kendzia B, Henry J et al. - Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012 ; 22 (3) : 291-98.

-
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de Manganèse sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Manganèse sanguin : 13 µg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron A, 2013]

Manganèse plasmatique : 1 µg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron A, 2013]

Manganèse sanguin total (pour une exposition au manganèse et composés inorganiques) : 15 µg/L en fin de poste, après plusieurs postes : Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, DFG, 2010) [G1]

Manganèse sanguin : 12,9 µg/L (95^{ème} percentile) [Nisse C, 2017]

Manganèse sanguin : 16 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018) [G2]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Manganèse sanguin total (pour une exposition au manganèse et composés inorganiques) = en fin de poste, après plusieurs postes, valeur non définie (dernière modification 2010).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 55 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 27.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 36.0 €, prix moyen 25.98 €

Renseignements utiles pour le dosage de Manganèse urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Manganèse urinaire : 0,7 µg/L (1,3µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 **[G3]**

Manganèse urinaire : 0,36 µg/L (0,4 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Hoët P, 2013]

Manganèse urinaire : 1,07 µg/L (1,33 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Nisse C, 2017]

Manganèse urinaire : 0,3 µg/L (0,5 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [NHANES, 2018]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ Manganèse urinaire : fin de poste, fin de semaine (sans valeur définie) (dernière modification < 2007).

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 55 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 27.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 36.0 €, prix moyen 26.34 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2018
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Mercure et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 55

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7439-97-6

Substances concernées _____

- **Composés :**
Chlorure mercurique (7487-94-7) ; Sulfure mercurique (1344-48-5) ;
Oxyde mercurique (21908-53-2) ; Sulfate mercurique (7783-35-9) ; Méthylmercure (22967-92-6)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Mercure urinaire
- Mercure sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané pour les composés organiques et inorganiques.

Mercure métal et composés inorganiques. L'absorption de mercure dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

En milieu professionnel, la principale voie d'entrée du **mercure métal et composés inorganiques** dans l'organisme est pulmonaire (vapeurs et poussières) dont 80 % sont absorbés. L'absorption digestive du mercure métal est négligeable (inférieure à 0,01 %) et l'absorption cutanée est faible (< 3 %). Certains composés minéraux du mercure tel le chlorure mercurique, très solubles, peuvent être absorbés par voie digestive (jusqu'à 15 %) et cutanée.

Le passage dans le sang où il est distribué de façon équivalente entre globules rouges et plasma et la distribution du mercure sont très rapides (quelques minutes après le début de l'exposition). Le mercure s'accumule rapidement dans les reins et le système nerveux central. La demi-vie du mercure sanguin est biphasique (de 2 à 4 jours et de 15 à 70 jours respectivement).

Le mercure inorganique est excrété par voies rénale (8 à 40 %) et fécale (jusqu'à 80 %), faiblement par la sueur, la salive, les phanères et l'air expiré. Après le début de l'exposition il existe une période de latence en relation avec le stockage progressif du mercure dans le rein et l'excrétion urinaire ne commence à s'élever pour atteindre un plateau qu'entre 10 jours (forte exposition) et 6 mois (faible exposition) ; l'excrétion persiste longtemps après l'arrêt de l'exposition, la demi-vie d'élimination urinaire varie de 13 à 100 jours (médiane de 63 jours).

Les dérivés organiques du mercure (ex : méthylmercure) sont absorbés par voies digestive (pour plus de 90 %), mais aussi pulmonaire (pour près de 60 %) et cutanée. Dans le sang le mercure organique est presque complètement intra-érythrocytaire (90 %) ; il se distribue dans tout l'organisme pour se concentrer dans le système nerveux central.

Les dérivés organiques du mercure sont transformés en mercure inorganique, très faiblement pour les dérivés alkylés, plus rapidement pour les dérivés alcoylés et arylés et éliminés par voies biliaire et fécale pour près de 90 % de la dose absorbée (la demi-vie d'élimination du méthylmercure est comprise entre 35 et 189 jours ; elle est de l'ordre de 7 jours pour l'éthylmercure ; cycle entérohépatique) et plus faiblement par les urines (< 30 %) (dérivés alcoyalkylés et arylés).

Indicateurs biologiques d'exposition

- Mercure métal et composés inorganiques

Le dosage du mercure urinaire, au mieux le matin avant la prise de poste, permet d'apprécier l'exposition des derniers mois. Cet indicateur doit être utilisé avec précaution lorsque la durée d'exposition est inférieure à 6 mois (état d'équilibre atteint après 10 jours en cas de forte exposition à 6 mois en cas d'exposition faible). Il est bien corrélé à l'intensité de l'exposition, c'est également le mieux corrélé aux effets sur la santé. Le mercure urinaire est essentiellement inorganique et peu influencé par les apports alimentaires (le méthylmercure est faiblement métabolisé en mercure inorganique, éliminé par voie rénale).

Il existe de grandes variations journalières des taux de mercure urinaire pouvant aller jusque 20 à 30 % (taux maximal le matin, minimal le soir), même pour des niveaux d'exposition très faibles ; pour cette raison un dosage anormalement élevé doit être confirmé par une deuxième analyse. Les

prélèvements effectués entre 14 et 16 heures après la fin de l'exposition seraient mieux corrélés à l'excrétion des 24 heures.

Le BEI de l'ACGIH pour le mercure urinaire est basé sur la relation avec les effets sur la santé (effets rénaux et neurologiques centraux). Pour des concentrations urinaires de mercure inférieures à 20 µg/g. de créatinine, il n'y a généralement pas d'anomalies biochimiques rénales ou des troubles psychométriques observés.

Le HSE a fixé une Biological monitoring guidance value (BMGV) à 20 µmol/mol de créatinine (soit 35 µg/g. de créatinine pour le mercure urinaire) pour une exposition au mercure inorganique.

D'après les données biométriologiques du HSL (263 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de mercure urinaire (moment non précisé) est de 3,1 µmol/mol de créatinine (soit 5,5 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés.

Le dosage du mercure inorganique dans le sang (sur sang total) en fin de poste et fin de semaine de travail est un indicateur de l'exposition de la semaine précédente au mercure et est bien corrélé au taux atmosphérique. Ce dosage, fortement influencé par l'exposition aux dérivés organiques, n'est utilisable que chez les individus dont la consommation de poisson est peu importante (apport de mercure organique). Les amalgames dentaires peuvent interférer avec ce dosage, surtout pour de faibles niveaux d'exposition. Ce dosage est aussi intéressant lors d'une exposition accidentelle aiguë.

Le BEI de l'ACGIH pour ce paramètre a été supprimé en 2012.

Le dosage du mercure dans le plasma est utile pour la surveillance de l'exposition au mercure métal ou inorganique (amalgames dentaires) mais les données sont encore peu nombreuses.

Au total, pour une exposition ancienne et constante, le dosage du mercure urinaire est à privilégier ; pour une exposition fluctuante, le dosage du mercure sanguin est préférable (le prélèvement réalisé avant le poste permet de diminuer le risque de contamination). Pour une meilleure interprétation, le dosage du mercure urinaire ne devrait être utilisé qu'après 6 mois d'exposition puisque les concentrations urinaires de mercure atteignent un état d'équilibre en 10 jours (forte exposition) à 6 mois (faible exposition).

- Mercure organique

Le dosage du mercure sur sang total est le meilleur témoin de l'intensité de l'exposition au mercure organique et reflète la charge corporelle. Pour interpréter ce dosage, la consommation de poissons (surtout le thon, l'espadon) doit être prise en compte. Ce taux est bien corrélé au risque d'intoxication. Chez les personnes professionnellement exposées au méthylmercure il est recommandé de maintenir la mercuriémie en dessous de 100 µg/L.

La Commission allemande propose une valeur EKA pour le mercure sanguin lors d'une exposition au mercure organique, sans valeur chiffrée, ni moment de prélèvement défini.

Le dosage du mercure urinaire n'a que peu d'intérêt pour la surveillance biologique de l'exposition au méthylmercure car ce dernier est éliminé par les selles.

Le mercure dans les cheveux est un bon indicateur de l'exposition au mercure organique.

Interférences - Interprétation

Parmi les sources extra-professionnelles de mercure peuvent être citées :

- les amalgames dentaires au mercure qui constituent une source extra-professionnelle importante de mercure inorganique, susceptible d'entraîner une élévation des concentrations urinaires dans les 3 jours suivant un traitement dentaire (la pose d'amalgame dentaire est à éviter dans les trois jours précédant le prélèvement) ;

- la consommation de poissons et fruits de mer qui est la principale source de mercure organique (méthylmercure) dans la population générale influence surtout la concentration de mercure sanguin mais, en cas de consommation significative, peut également interférer avec le dosage de mercure urinaire ;

- les antiseptiques mercuriels, crèmes ou produits homéopathiques pour les 2 formes de mercure.

Pour remédier aux interférences avec l'exposition au mercure organique, on pourra recourir à la spéciation ou à l'analyse séparée du plasma et des érythrocytes puisque le méthylmercure s'accumule essentiellement dans les érythrocytes (90 %) alors que 50 % du mercure inorganique sont transportés dans le plasma ; cependant les données disponibles relatives à ce dernier paramètre sont encore peu nombreuses pour que l'on puisse proposer des valeurs biologiques d'interprétation.

La prise de pénicilline ou de ses dérivés augmente l'excrétion urinaire de mercure.

Le dosage du mercure sanguin étant délicat, il est important de faire appel à des laboratoires participant à des contrôles de qualité.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, héparinates conservés au plényl-mercure à éviter, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des

mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace. Le dosage le lundi matin avant la prise de poste est à préconiser (pour limiter la contamination et en raison de l'excrétion maximale du mercure le matin).

Les prélèvements urinaires devront être faits en utilisant des antiseptiques non mercuriels.

La correction par la créatinine est très utile.

Bibliographie spécifique

- Barregard L - Biological monitoring of exposure to mercury vapor. *Scand J Work Environ Health*. 1993 ; 19 (Suppl. 1) : 45-49.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol*. 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Goullé JP, Mahieu L, Saussereau E, Lacroix C - ICP-MS plasmatic mercury determination. Usual values found in 53 healthy volunteers. *Ann Toxicol Anal*. 2008 ; 20 (1) : 53-54.
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Mason HJ, Hindell P, Williams NR - Biological monitoring and exposure to mercury. *Occup Med*. 2001 ; 51 (1) : 2-11.
- Mercury. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 138-57, 638 p.
- Mercury. Update 2013. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. SCOEL/SUM/84. European Commission, 2007 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3852&langId=en>).
- Risher JF, Murray HE, Prince GR - Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicol Ind Health*. 2002 ; 18 (3) : 109-60.
- Sällsten G, Barregard L, Schütz A - Decrease in mercury concentration in blood after long term exposure: a kinetic study of chloralkali workers. *Br J Ind Med*. 1993 ; 50 (9) : 814-21.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Schaller KH - Mercury, organic mercury compounds (2003). The MAK-Collection for occupational health and safety, part II : BAT Value Documentations, vol. 4, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA ; 2005 : 161-68.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 215 (1) : 26-35.
- Truchon G, Brodeur J, Drolet D - Quantification de la variabilité dans l'excrétion urinaire du mercure. Rapport d'étude R-241. Montréal : IRSST ; 2000 : 30 p.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Filloi C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease

Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Mercur*e urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Mercur

e urinaire : 3,3 µg/L (4,6 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G3]

Mercur

e urinaire : 1,2 µg/L (1 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G4]

Mercur

e urinaire : 1,9 µg/L (1,7 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Hoët et al., 2013]

Mercur

e urinaire : 6,6 µg/L (5,52 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

Mercur

e urinaire : 7 µg/L (5 µg/g de créatinine) (HBM-I allemande) [Schulz et al., 2011]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

Pour une exposition au mercur

e éléments et aux composés divalents inorganiques : Mercure urinaire : 30 µg/g de créatinine [SCOEL, 2007]

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Pour une exposition au mercur

e métallique et inorganique : Mercure urinaire : 20 µg/g de créatinine avant le poste (ACGIH, 2013) [G1]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition au mercur

e métallique et inorganique : Mercure urinaire : 30 µg/L (25 µg/g de créatinine) (valeur BAT, DFG, 2007) [G2]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Pour une exposition au mercur

e métallique et inorganique : Mercure urinaire : 140 nmol/L (28 µg/L) avant le poste en fin de semaine [FIOH, 2009]

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

début de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 201 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrophotométrie d'absorption atomique à vapeur froide : de 17.0 € à 40.0 €, prix moyen 32.3 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 46.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 18.5 € à 81.0 €, prix moyen 44.7 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Mercur*e sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Mercuré sanguin inorganique : 0,5 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G4]

Mercuré sanguin total : 4,4 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G4]

Mercuré plasmatique : 1 µg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

Mercuré sanguin : 5 µg/L (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

Mercuré sanguin : 5 µg/L (HBM-I allemande) [Schulz et al., 2011]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

Pour une exposition au mercure éléments et aux composés divalents inorganiques : Mercuré sanguin : 10 µg/L [SCOEL, 2007]

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition aux dérivés organiques du mercure : Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (DFG, 2009) [G2]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Mercuré inorganique sanguin : 50 nmol/L (10 µg/L) [FIOH, 2009]

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 201 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 46.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 34.11 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2020
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Méthanol

Famille _____ Alcools aliphatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 5

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 67-56-1

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
Alcool méthylique

Dosages disponibles pour cette substance

- Méthanol urinaire
- Méthanol sanguin
- Acide formique urinaire
- Acide formique sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

En milieu professionnel, les voies d'absorption sont essentiellement respiratoire (environ 60 à 80 % du méthanol inhalé sont absorbés) mais aussi cutanée (essentiellement sous forme liquide) et digestive.

Le pic sérique de méthanol est atteint à la 4^{ème} heure après le début de l'exposition. La demi-vie plasmatique du méthanol est de l'ordre de 3 heures.

La majeure partie du méthanol (environ 70 à 80 %) est métabolisée par le foie en formaldéhyde puis en acide formique (responsable des effets toxiques), dont une partie est transformée en CO₂. Le méthanol est éliminé dans l'air expiré sous forme de CO₂ ou sous forme inchangée (10 à 30 %) et dans les urines sous forme de méthanol (moins de 10 %) ou d'acide formique. La demi-vie d'élimination urinaire du méthanol est d'environ 2 heures (l'élimination est totale en 12 heures) ; celle de l'acide formique est plus lente (et variable en fonction de la dose). L'éthanol inhibe le métabolisme du méthanol. Ce métabolisme est d'ailleurs saturable au-delà de 200 ppm.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du méthanol urinaire, prélèvement réalisé en fin de poste de travail (si l'exposition est connue ou constante) et/ou fin de semaine est le reflet de l'exposition du jour même mais aussi un bon indicateur de l'imprégnation de l'organisme. Ce biomarqueur n'est pas spécifique. Ce paramètre est pertinent à partir de 20 ppm.

En cas de fluctuations importantes de l'exposition au cours de la journée, le recueil des urines sur 24 heures est préférable. En cas d'expositions temporaires courtes, les concentrations ne sont pas proportionnelles à la durée de l'exposition. Le BEI de l'ACGIH est fixé sur la base d'une relation avec l'exposition. Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques, les taux urinaires et les taux sanguins de méthanol en fin de poste de travail.

Les concentrations sanguines de méthanol (sur sang total) en fin de période d'exposition ont été proposées comme indice biologique d'exposition en milieu professionnel. Pour une exposition de l'ordre de 200 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante), les concentrations de méthanol sanguin avoisinent 7 mg/L en fin de poste.

Le dosage de l'acide formique urinaire en début de poste et en fin de semaine de travail avait été proposé comme indicateur biologique d'exposition par l'ACGIH (ce paramètre étant à l'origine des effets toxiques). Il a été supprimé en raison de sa cinétique d'élimination non linéaire, de sa grande variabilité, du manque de sensibilité (élévation significative par rapport au bruit de fond au delà de 500 ppm) et de son manque de spécificité (produit du métabolisme endogène, exposition au formaldéhyde, à l'acétone, à l'oxyde d'éthylène et au tabac), et de la faible quantité éliminée dans les urines.

Le dosage sanguin de l'acide formique ne présente pas d'avantages par rapport au dosage sanguin du méthanol.

Interférences - Interprétation

Les échantillons urinaires seront prélevés dans des tubes en plastique remplis et hermétiquement fermés puis analysés préférentiellement dans les 3 jours (au delà de 4 jours, l'échantillon doit être congelé). On se méfiera d'une contamination.

Les concentrations de méthanol urinaire ne doivent pas être rapportées à la créatinine (excrétion seulement par diffusion, indépendante de la quantité d'urine produite).

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra systématiquement compte de l'absorption cutanée, de la consommation d'alcool éthylique (qui inhibe le métabolisme donc augmente la méthanolurie jusque des taux de 5 mg/L et diminue la formation et l'excrétion urinaire d'acide formique), des co-expositions (esters de méthyle comme le 2-méthoxyéthanol ou l'acétate de méthyle ou éthers métabolisés en méthanol), de l'alimentation (méthanol dans les fruits, légumes, boissons fermentées) et de la charge de travail.

L'alimentation (riche en protéines ou hydrates de carbone) et le tabac augmentent le taux de formation d'acide formique.

Bibliographie spécifique

- Batterman SA, Franzblau A - Time-resolved cutaneous absorption and permeation rates of methanol in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997 ; 70 (5) : 341-51.
- Batterman SA, Franzblau A, D'Arcy JB, Sargent NE et al. - Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (5) : 325-35.
- Franzblau A, Batterman SA, Zhou N, Stepien CJ et al. - Evaluation of methanol and formate in urine as biological exposure indices of methanol exposure. *Appl Occup Environ Hyg*. 1997 ; 12 : 367-74.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S et al. - Methanol in urine as a biological indicator of occupational exposure to methanol vapor. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 63 (5) : 311-18.
- Methanol. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 417-27, 638 p.
- Methanol. Update 2005. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de Méthanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Méthanol urinaire < 2 mg/L (FIOH 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Méthanol urinaire = 15 mg/L en fin de poste (dernière modification 2005).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Méthanol urinaire = 15 mg/L en fin de poste, après plusieurs postes (valeur BAT) (dernière modification 2018).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Méthanol urinaire = 15 mg/L en fin de poste, fin de semaine (dernière modification 2014).
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 32 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 32.4 €, prix moyen 17.1 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 15.0 € à 60.0 €, prix moyen 36.48 €

Renseignements utiles pour le dosage de Méthanol sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 32 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 32.4 €, prix moyen 14.31 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 60.0 €, prix moyen 30.13 €

Renseignements utiles pour le dosage de Acide formique urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide formique urinaire < 29 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (FIOH 2011-2012).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 46 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 12.0 € à 21.5 €, prix moyen 16.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide formique sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 46 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 27.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018 et "Renseignements utiles sur la substance" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Méthotrexate

Famille _____ Cytostatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 59-05-2

Substances concernées _____
▪
▪

Dosages disponibles pour cette substance

- Méthotrexate sanguin
- Méthotrexate urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le méthotrexate (MTX) ou acide 4-amino-N-méthylpteroglutamique est un agent antimétabolite, analogue de l'acide folique qui agit en inhibant la dihydrofolate réductase.

En milieu professionnel, le MTX peut être absorbé par voies cutanée (contact direct ou projection lors de la préparation, de la manipulation des excréta ou de l'élimination des déchets, contact avec des surfaces contaminées), respiratoire (aérosols liquides ou solides notamment au cours des préparations ou formes pulvérulentes lors de la production industrielle) et digestive (défaut d'hygiène et contamination main-bouche, déglutition secondaire des poudres inhalées). Les taux d'absorption en fonction des différentes voies d'exposition dans le cadre professionnel ne sont pas connus.

Lors d'un usage thérapeutique, la biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 60 % à 80 % ; elle est dose dépendante.

Après absorption orale, un pic sanguin de MTX est atteint dans les 1 à 2 heures. La diffusion tissulaire est bonne.

La majeure partie du MTX est transformée au niveau hépatique et intracellulaire en polyglutamate de méthotrexate, métabolite actif qui par hydrolyse peut être à nouveau converti en MTX ; moins de 15 % du MTX est transformé en 7-hydroxyméthotrexate (7-OH-MTX) métabolite principal, moins actif.

Dans le sang, le MTX est pour 50 % lié à l'albumine tandis que son métabolite le 7-OH-MTX est lié à 90 % aux protéines.

La médiane de la demi-vie du MTX plasmatique serait triphasique (< 1 heure, 2 à 3 heures et 8 à 10 heures) et celle du 7-OH-MTX plasmatique de 116 heures, quelle que soit la voie d'administration (voie intraveineuse, IM, orale).

Après administration per os ou par voie IV dans un but thérapeutique, le MTX est principalement éliminé par voie urinaire (plus de 70 % dans les 24 heures) et pour une moindre part par voie biliaire (environ 10 %) et dans les fèces. Quelle que soit la voie d'administration (IV, orale et IM), les médianes des pourcentages de la dose administrée de MTX excrétée dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures sont de 46 à 99 %, 80 % et 88 % ; et sous forme de 7-OH-MTX de 1 à 8 % (IV, orale, IM).

La demi-vie d'élimination du MTX serait d'environ 10 heures (entre 3 et 15 heures en fonction de la dose) ; celle du 7-OH-MTX étant plus longue.

Il existe une grande variabilité individuelle de la pharmacocinétique du MTX.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du méthotrexate urinaire, réalisé sur un échantillon prélevé en fin de poste de travail, après plusieurs postes, a été proposé pour la surveillance des travailleurs exposés au MTX. Ce paramètre est spécifique et reflète essentiellement l'exposition du jour même et de la veille. Le dosage dans les urines de 24 heures n'est pas préconisé en raison du risque de contamination de l'échantillon.

Peu d'études ont été publiées sur ce dosage.

Les fourchettes de concentrations de méthotrexate urinaire en fin de poste varient de 0,2 µg/L à 27 µg/L (sauf dans les études très anciennes) chez les personnels exposés (infirmières, préparateurs en pharmacie) ; dans les études récentes elles sont inférieures à 0,2 µg/L.

Dans une étude française réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers, le dosage de méthotrexate urinaire chez les personnels soignants est positif dans 3 % des échantillons, chez 34 sur 260 sujets, avec des concentrations de 0,1 à 3,17 µg/L (prélèvements en début et en fin de poste).

Le dosage du méthotrexate sanguin, réalisé sur un échantillon prélevé immédiatement en fin de poste de travail, a été proposé pour la surveillance

des travailleurs exposés au MTX. Ce paramètre n'est pas de pratique courante.

Interférence - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, il faudra tenir compte d'une éventuelle absorption percutanée et digestive.

Certains médicaments de la famille des pénicillines diminuent la clairance rénale du méthotrexate.

La méthode de dosage utilisée par le laboratoire devra être suffisamment sensible (la chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-SM/SM) est une méthode de choix).

Il est indispensable de prendre certaines précautions lors des prélèvements d'urine (prélèvements en dehors des locaux de travail et lavage des mains systématique avant chaque miction, indication de la diurèse totale ou des diurèses fractionnées selon le type de recueil) et de l'acheminement au laboratoire (congélation à -20°C, transport sous carboglace) afin notamment d'éviter toute source de contamination ou altération des échantillons.

Bibliographie spécifique

- Barbieri A, Sabatini L, Indiveri P, Bonfiglioli R et al. – Simultaneous determination of low levels of methotrexate and cyclophosphamide in human urine by micro liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006 ; 20 (12) : 1889-893.
- Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y et al. - Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016 ; 1038 : 109-17.
- Chladek J, Martinkova J, Simkova M, Vaneckova J et al. – Pharmacokinetics of low doses of methotrexate in patients with psoriasis over the early period of treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 ; 53 (6) : 437-44.
- Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H – Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ; 80 (5) : 396-403.
- Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pingeon M et al. - A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antineoplastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. *J Pharm Biomed Anal.* 2018 ; 154 : 245-51.
- Kibby T - A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2017 ; 14 (3) : 159-74.
- Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A et al. – Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health.* 1996 ; 51(4) : 310-14.
- Methotrexate. In : Médicaments utilisés en cancérologie. Evaluation thérapeutique, 4^{ème} édition. CNHIM, 2001, XXII, 1-2, p. 262-268. (www.cnhim.org)
- Methotrexate and related agents. In: Poisindex Managements Micromedex Healthcare Series volume 155. Truven Health Analytics, 2012 (www.micromedex.com).
- Ndaw S, Denis F, Langard E, Marsan P et al. - Médicaments cytotoxiques et exposition professionnelle. Bilan de l'étude réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers et 300 personnels soignants en France. *Arch Mal Prof Environ.* 2012 ; 73 (3) : 459.
- Poupeau C, Roland C, Bussièrès JF - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *J Can Pharm Hosp.* 2016 ; 69 (5) : 376-87.
- Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS – Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. *Med Lav.* 2012 ; 103 (5) : 394-401.
- Seideman P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M – The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1993 ; 35 (4) : 409-12.
- Sessink PJ, Bos RP – Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf.* 1999 ; 20 (4) : 347-59.
- Sessink PJ, Friemel NS, Anzion RB, Bos RP – Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994 ; 65 (6) : 401-03.
- Suspiro A, Prista J – Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett.* 2011 ; 207 (1) : 42-52.
- Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C – Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B, Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 ; 789 (2) : 169-209.
- Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C – Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett.* 2002 ; 134 (1-3) : 57-64.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Méthotrexate sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 454 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 21.6 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse : 21.6 € Méthode Technique immunologique par chimiluminescence (Carbonyl Metallo ImmunoAssay) : 45.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Méthotrexate urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 454 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 37.8 €

Historique

Fiche créée en 2013 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2017

1-Méthoxy-2-propanol

Famille	Glycols et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	221
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	107-98-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : PGMEα ; 2PG1ME ; Méthoxypropanol ; Ether monométhylrique du propylène glycol

Dosages disponibles pour cette substance

- 1- Méthoxy-2-propanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption respiratoire des vapeurs de 1-méthoxy-2-propanol (PGME α) est excellente et rapide, mais aux températures habituelles, le PGME α est peu volatil. L'absorption percutanée des vapeurs est plus faible (4 à 18 %), mais le passage transcutané est important en cas de contact direct avec le liquide. Le PGME α est très bien absorbé par voie digestive.

Le PGME α est principalement métabolisé par rupture du pont éther catalysé par une monooxygénase à cytochrome P450 et libérant du propylène glycol, secondairement transformé en acide lactique et en dioxyde de carbone (CO₂), éliminé par voie respiratoire. La demi-vie sanguine du PGME α est de l'ordre de 93 minutes.

Le PGME α est rapidement éliminé dans les urines et dans l'air expiré, avec une demi-vie urinaire allant de 2 à 4 heures et de 10 minutes dans l'air exhalé. 40 à 60 % de la dose absorbée sont éliminés sous forme sulfo et glucuroconjuguée.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages de PGME α dans le sang et les urines en fin de poste (dans les 2 heures) reflèteraient bien l'exposition de la journée. Ces dosages sont sensibles et spécifiques. Une corrélation significative entre les concentrations atmosphérique et urinaire de PGME α a été établie. Il existe de grandes variations individuelles dans les concentrations urinaires de PGME α , probablement liées à l'alimentation, aux différences métaboliques et à la charge de travail.

Dans une étude d'exposition contrôlée à 100 ppm (2 fois la VLEP-8h réglementaire et contraignante), les concentrations sanguines étaient comprises entre 67 et 93 μ mol/L (6 - 8,4 mg/L).

Chez des salariés exposés avec contamination dermique possible, les concentrations urinaires de PGME α , prélèvements faits en fin de poste et fin de semaine de travail, variaient de 10 à 31 mg/L pour une exposition de l'ordre de 100 ppm.

Chez des volontaires exposés à des concentrations de l'ordre de 95 et 50 ppm les concentrations urinaires de PGME α , prélèvements faits en fin de poste, étaient de l'ordre de 10 et 6 mg/L respectivement.

Le dosage du 1,2-propanediol (ou propylène glycol) dans les urines de fin de poste a également été proposé. Ce dosage paraît bien corrélé à l'intensité de l'exposition au PGME α . Le propylène glycol est présent à de très faibles concentrations dans les urines des sujets non-exposés. Pour une exposition de 20 ppm, la quantité de 1,2-propanediol urinaire est voisine de 10 mmol/mmol de créatinine (10 mg/g. de créatinine).

Bibliographie spécifique

- Corley RA, Gies RA, Wu H, Weitz KK - Development of a physiologically based pharmacokinetic model for propylene glycol monomethyl ether and its acetate in rats and humans. *Toxicol Lett.* 2005 ; 156 (1) : 193-213.
- Devanthery A, Bérode M, Droz PO - Propylene glycol monomethyl ether occupational exposure. 3. Exposure of human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002 ; 75 (4) : 203-08.
- Devanthery A, Dentan A, Bérode M, Droz PO - Propylene glycol monomethyl ether (PGME) occupational exposure. 1. Biomonitoring by analysis of PGME in urine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 ; 73 (5) : 311-15.
- Jones K, Dyne D, Cocker J, Wilson HK - A biological monitoring study of 1-methoxy-2-propanol: analytical method development and a human

volunteer study. *Sci Total Environ.* 1997 ; 199 (1-2) : 23-30.

- Laitinen J, Liesivuori J, Harvima R - Evaluation of exposure to 1-alkoxy-2-propanols and 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-2-propanol by the analysis of the parent compounds in urine. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 186-94.
- Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H - Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-propanol. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997 ; 694 (1) : 93-98.
- Propylene glycol monomethyl ether (1-Methoxy-2-propanol). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 436-42, 638 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 1-Méthoxy-2-propanol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	1-Méthoxy-2-propanol urinaire < 0,45 mg/L (95 ^{ème} percentile) (FIOH 2011-2012).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	1-Méthoxy-2-propanol urinaire = 15 mg/L en fin de poste (dernière modification 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	1-Méthoxy-2-propanol urinaire = 100 µmol/L (soit 9 mg/L) en fin de poste, fin de semaine (dernière modification 2008).
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 90 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 49.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 20.25 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015

2-Méthoxyéthanol et son acétate

Famille _____ Glycols et dérivés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 103 ; 131

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 109-86-4

Substances concernées _____

■ **Composés :**

Acétate de 2-méthoxyéthanol (110-49-6) ; Acétate de méthylglycol (110-49-6) ;
Acétate d'éther monométhyle de l'éthylène glycol (110-49-6) ;
Acétate de 2-méthoxyéthyle (110-49-6) ; EGMEA (110-49-6)

■ **Synonymes :**

2-Méthoxyéthanol ; Méthylglycol ; Ether monométhyle de l'éthylène glycol ; EGME

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide 2-méthoxyacétique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le 2-méthoxyéthanol est rapidement absorbé par voies digestive, respiratoire et cutanée. L'absorption respiratoire, fonction de l'activité physique, est d'environ 74 % chez des volontaires exposés à 5 ppm au repos. L'absorption cutanée peut être très prépondérante en milieu professionnel (surtout aux niveaux d'expositions atmosphériques actuels < 1 ppm) ; elle est d'autant plus importante que le produit est dilué.

Le 2-méthoxyéthanol absorbé se distribue dans tout l'organisme avec une demi-vie de 1 à 2 heures. Il passe aisément la barrière placentaire.

Le 2-méthoxyéthanol est métabolisé par deux voies oxydatives principales. La plus importante aux faibles doses est une série d'oxydations catalysées par une alcool-déshydrogénase, puis une aldéhyde déshydrogénase qui le transforment en méthoxyacétaldéhyde puis en acide méthoxyacétique qui sont les principaux responsables des effets toxiques. L'autre voie métabolique ne joue un rôle notable qu'en situation d'intoxication aiguë : elle passe par la rupture du pont éther catalysée par une monooxygénase à cytochrome P450 qui libère de l'éthylène glycol.

L'acide méthoxyacétique est finalement éliminé dans les urines tel quel ou après conjugaison (avec la glycine ou l'acide glucuronique), avec un pic d'élimination de 4 à 8 heures après la fin de l'exposition et représente près de 85 % de la dose inhalée ; sa demi-vie d'élimination est de 77 heures ; cette lente excrétion entraîne un risque d'accumulation pendant la semaine de travail et même d'une semaine à l'autre, en cas d'exposition habituelle.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du méthoxyéthanol sanguin (plasmatique) a été proposé mais peu de données sont disponibles chez les sujets professionnellement exposés.

Le dosage de l'acide 2-méthoxyacétique urinaire (2-MA) en fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition de la semaine. Ce paramètre est bien corrélé à l'exposition et indirectement au risque pour la santé (atteinte hématologique).

La valeur limite biologique (BLV) du SCOEL est établie sur la base d'une relation avec une exposition à 1 ppm d'EGME pendant 8 heures.

Il existe également une bonne corrélation entre l'augmentation hebdomadaire de l'acide 2-méthoxyacétique urinaire (concentration de fin de poste fin de semaine moins concentration du début de poste début de semaine) et l'intensité de l'exposition.

Interférences - Interprétation

L'acide 2-méthoxyacétique est le métabolite du 2-méthoxyéthanol responsable de ses effets toxiques. Sa corrélation avec l'exposition externe dépend de la pénétration cutanée surajoutée et de la charge de travail, du métabolisme (état des fonctions hépatiques), consommation d'alcool (inhibition compétitive de l'alcool déshydrogénase), voire de l'élimination (fonction rénale). C'est également un métabolite d'autres éthers de glycol (EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME et TEGDME).

Bibliographie spécifique

- Ethylene glycol monomethyl ether (Methylcellosolve, 2-Methoxyethanol). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 430-42, 638 p.
- Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-ethers-de-glycol-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- Laitinen J - Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (2) : 117-24.
- 2-Methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate. Update 2010. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Nisse C, Labat L, Thomas J, Leroyer A - Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol d'un échantillon de population générale du Nord - Pas-de-Calais par biométrie urinaire. *Toxicol Anal Clin*. 2017 ; 29 (4) : 418-40.
- Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyethyl Acetate. SCOEL/SUM/120. European Commission, 2006 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3865&langId=en>).
- Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission), 2015 (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission-hbm-commission>).
- Sakai T, Araki T, Masuyama Y - Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 64 (7) : 495-98.
- Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS - Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxy ethanol. *Occup Environ Med*. 1999 ; 56 (10) : 674-78.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide 2-méthoxyacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Acide méthoxyacétique urinaire < 316 µg/L (507 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

Acide 2-méthoxyacétique urinaire < 0,13 mg/g. de créatinine (< 0,12 mg/L) (95^{ème} percentile) (Nisse C, 2017).

Acide 2-méthoxyacétique urinaire = 0,4 mg/g. de créatinine (HBM-I allemande) (HBM, 2014).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

_____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV)

_____ Pour une exposition au 2-méthoxyéthanol et à son acétate : Acide 2-méthoxyacétique urinaire = 8 mg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine de travail (après au moins 2 semaines d'exposition) (dernière modification 2006).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

_____ Pour une exposition au 2-méthoxyéthanol et à son acétate : Acide 2-méthoxyacétique urinaire = 1 mg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine de travail (dernière modification 2010).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

_____ Pour une exposition au 2-méthoxyéthanol et à son acétate : Acide méthoxyacétique urinaire = 15 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2008).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

_____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine

_____ fin de semaine

Moment dans la journée

_____ fin de poste

Facteur de conversion

_____ 1 mmol/L = 90 mg/L

Intervalle de coût

_____ coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019

4-Méthyl-2-pentanone

Famille	Cétones aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	56
Fiche(s) Metropol	108 ; 194
Numéro CAS principal	108-10-1
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Méthylisobutylcétone ; MIBK ; Hexone

Dosages disponibles pour cette substance

- 4- Méthyl-2-pentanone urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1-3]

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

La 4-méthyl-2-pentanone ou méthylisobutylcétone (MIBK) est absorbée principalement par voie respiratoire (fraction absorbée d'environ 60% [4]) et possiblement par voie cutanée et digestive.

La concentration sanguine de MIBK augmente rapidement après le début de l'exposition. Une élimination biphasique de la MIBK du compartiment sanguin a été observée avec des demi-vies moyennes d'élimination de 12 et 70 minutes.

Peu d'informations sont disponibles concernant le métabolisme de la MIBK. Chez le cobaye et le rat, deux métabolites ont été mis en évidence dans le plasma, les 4-méthyl-4-hydroxy-2-pentanone et 4-méthyl-2-pentanol, possiblement métabolisés secondairement et excrétés sous forme de dioxyde de carbone. Chez l'homme, après exposition de volontaires à des concentrations de MIBK jusqu'à 200 mg/m³ (50 ppm) pendant 2 heures, au cours d'un exercice physique léger, aucun des deux métabolites mentionnés ci-dessus n'a été détecté dans les urines (limite de détection de 0,5 mg/L) [4].

Dans cette même étude, 0,04% de la dose totale de MIBK inhalée ont été éliminés via les urines sous forme inchangée, dans les 3 heures après arrêt de l'exposition, avec un pic d'excrétion en fin d'exposition. L'élimination de la MIBK dans l'air expiré n'est pas quantifiée.

Indicateurs biologiques d'exposition

La MIBK urinaire en fin d'exposition ou fin de poste de travail (dans l'heure) est proposée pour la surveillance biologique de l'exposition à la MIBK. Elle est bien corrélée à l'intensité de l'exposition.

Les valeurs BEI de l'ACGIH [1] et BAT de la Commission allemande MAK [2] ont été établies sur la base de la corrélation avec l'exposition externe observée dans deux études de terrain [5,6] et correspondent aux valeurs limites d'exposition professionnelles (TLV-TWA et MAK de 20 ppm [1]).

Il n'y a pas de publication rapportant des concentrations de MIBK urinaire chez des sujets de la population générale.

La concentration sanguine de MIBK en fin de poste a également été corrélée avec les concentrations atmosphériques dans une étude expérimentale chez des volontaires [4], mais les données sont insuffisantes pour proposer une valeur biologique d'interprétation.

[1] VLEP-8 heures en France : 20 ppm

Interférences - Interprétation

Des différences de charge physique peuvent contribuer à la variabilité des concentrations de MIBK urinaire, la quantité de MIBK absorbée augmentant avec l'augmentation du taux de ventilation pulmonaire.

Dans l'interprétation des résultats, l'exposition à la MIBK via l'utilisation de produits de consommation en contenant (peintures, adhésifs, produits de nettoyage...) doit être prise en compte.

Lors des prélèvements pour dosage de MIBK urinaire, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche. Les flacons doivent être remplis au maximum

afin de minimiser les pertes du solvant par évaporation.

Bibliographie spécifique

1. Methyl Isobutyl Ketone. Update 2010. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021 (<https://www.acgih.org/publications/acgih-signature-publications/>).
2. Nasterlack M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum to Hexone (Methyl isobutyl ketone). The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 2017 ; Vol 2(2) : 1049-52.
3. Schaller KH, Triebig G. 4-Methylpentan-2-one. In : Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens, BAT Value Documentations. 1994 ; Vol. 1 : 115-22.
4. Hjelm EW, Hagberg M, Iregren A, Löf A - Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. Int Arch Occup Environ Health . 1990 ; 62 (1) : 19-26.
5. Ogata M, Taguchi T, Horike T. Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretions in workers coexposed to toluene, xylene, and methyl isobutyl ketone. Appl Occup Environ Hyg. 1995 ; 10(11) : 913-20.
6. T Kawai T, Zhang ZW, Takeuchi A, Miyama Y et al. Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. Int Arch Occup Environ Health. 2003 ; 76(1) : 17-23.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de 4-Méthyl-2-pentanone urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Méthylisobutylcétone urinaire : 1 mg/L en fin de poste (ACGIH, 2010) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	4-Méthyl-2-pentanone urinaire : 0,7 mg/L en fin de poste (Valeur BAT, DFG 2014) [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 15.0 € à 40.1 €, prix moyen 27.55 €

Renseignements utiles pour le dosage de 4-Méthyl-2-pentanone sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 100 mg/L
Intervalle de coût	coût indéterminé

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">Renseignements utiles pour le choix d'un IBERenseignements utiles pour le(s) dosage(s)Bibliographie	

N-Méthyl-2-pyrrolidone

Famille	Azote et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	213
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	872-50-4
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : 1-Méthyl-2-pyrrolidone ; NMP

Dosages disponibles pour cette substance

- 5-Hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire
- 2-Hydroxy-N-méthyl-2-succinimide urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

La N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) est très bien absorbée par voies cutanée (70 % de la dose sont absorbés, absorption d'autant plus importante que la substance est pure), respiratoire et digestive ; elle se distribue dans tous les organes. La demi-vie plasmatique de la NMP est d'environ 4 heures.

La NMP est métabolisée principalement en 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidone (5-HNMP) pour environ 50-60 % dont la concentration plasmatique maximale est atteinte une heure après l'exposition et la demi-vie plasmatique est de 5-7 heures. La 5-HNMP est ultérieurement oxydée en N-méthylsuccinimide (MSI) (demi-vie plasmatique de 7 heures), puis en 2-hydroxy-N-méthyl-2-succinimide (2-HMSI), pour 30 % environ de la quantité absorbée.

Les métabolites (5-HNMP, MSI et 2-HMSI) sont éliminés dans les urines.

La 5-HNMP est excrétée dans les urines avec un pic d'excrétion atteint entre 1 et 2 heures après la fin de l'exposition de 8 heures et une demi-vie urinaire de 6 à 7 heures. La demi-vie d'élimination du MSI urinaire est d'environ 8 heures et celle du 2-HMSI urinaire est évaluée à 18 heures. Le pic d'élimination est atteint à la 4^{ème} heure pour le MSI urinaire et à la 15^{ème} heure pour le 2-HMSI urinaire.

Environ 1 à 2 % de la NMP est éliminé dans les urines sous forme inchangée (demi-vie de 3 heures).

En cas d'exposition cutanée prédominante ou d'exposition à des solutions diluées, les pics d'élimination urinaire du 5-HNMP et du 2-HMSI sont retardés (de 4 à 6 heures) et les demi-vies allongées.

Un modèle pharmacocinétique a montré que l'élimination de la 5-HNMP est linéaire jusqu'à des concentrations de l'ordre de 10 ppm, sans saturation métabolique.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidone (5-HNMP), principal métabolite, dans les urines recueillies pendant les 2 dernières heures d'exposition constitue un excellent marqueur d'exposition à la NMP. Lors d'une exposition cutanée prédominante, le prélèvement pourra être réalisé le lendemain matin. Il existe une bonne corrélation entre la 5-HNMP plasmatique, la 5-HNMP urinaire et l'exposition à la NMP.

Une exposition de 8 heures à une concentration de 10 mg/m³ de NMP correspond à une concentration urinaire de 5-HNMP de 19 mg/g. de créatinine en fin de poste et une exposition à 40 mg/m³ (niveau de la VLEP-8h réglementaire indicative) correspond à 60 mg/g. de créatinine (au repos) et 75 mg/g. de créatinine (à l'effort) de 5-HNMP en fin de poste.

Une restriction REACH introduisant une DNEL (derived no-effect level ou dose calculée sans effet) de 14,4 mg/m³ pour l'exposition par inhalation, une valeur correspondante de 25 mg/g. de créatinine est suggérée pour la 5-HNMP en fin de poste dans un guide pratique de l'ECHA préparé en collaboration avec des représentants de l'industrie et des représentants de certains états membres.

Le BEI de l'ACGIH est fixé sur la base d'une relation avec l'exposition (à un niveau de 10 ppm).

La Commission nationale de biosurveillance allemande propose, pour la somme 5-HNMP et 2-HMSI urinaires, des valeurs HBM-I et HBM-II

respectivement de 15 mg/L et 50 mg/L chez l'adulte (valeurs HBM 2015) (voir document "Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)" en page d'accueil de Biotox).

Le dosage du 2-hydroxy-N-méthyl-2-succinimide (2-HMSI) urinaire en début de poste de fin ou milieu de semaine de travail est bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la veille. Ce paramètre est utilisable même pour des expositions faibles de l'ordre de 0,1 mg/m³. Un dosage en fin de poste et fin de semaine refléterait l'exposition des 3 jours précédents.

Pour des expositions à 10 et 40 mg/m³, les concentrations urinaires de 2-HMSI en début du poste suivant (témoin de l'exposition de la veille) sont de 9,2 et 35 mg/g. de créatinine respectivement.

Une restriction REACH introduisant une DNEL (derived no-effect level ou dose calculée sans effet) de 14,4 mg/m³ pour l'exposition par inhalation, une valeur correspondante de 8 mg/g. de créatinine est suggérée pour le 2-HMSI avant le poste le lendemain dans un guide pratique de l'ECHA préparé en collaboration avec des représentants de l'industrie et des représentants de certains états membres.

La Commission nationale de biosurveillance allemande propose, pour la somme 5-HNMP et 2-HMSI urinaires, des valeurs HBM-I et HBM-II respectivement de 15 mg/L et 50 mg/L chez l'adulte (valeurs HBM 2015) (voir document "Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)" en page d'accueil de Biotox).

Le dosage plasmatique de la 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidone (5-HNMP) en fin de poste est recommandé par certains auteurs car la NMP est très rapidement transformée en 5-HNMP ; ce marqueur est spécifique et sensible. Une exposition de 8 heures à une concentration de 10 mg/m³ de NMP correspond à une concentration plasmatique de 5-HNMP de 0,9 mg/L à la fin de l'exposition.

Le dosage du 2-hydroxy-N-méthyl-2-succinimide (2-HMSI) plasmatique en fin de poste et fin de semaine de travail a été proposé et semble bien corrélé à l'intensité de l'exposition. Ce marqueur serait utilisable même pour des expositions faibles de l'ordre de 0,1 mg/m³. Pour une exposition à 10 mg/m³, les concentrations plasmatiques de 2-HMSI sont de l'ordre de 5 µg/L.

Les dosages de la NMP dans le plasma et/ou dans les urines en fin de poste constituent des marqueurs fiables de l'exposition à la NMP, mais seule une faible fraction de la NMP est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Il existe une bonne corrélation entre l'intensité de l'exposition et l'excrétion urinaire de NMP et entre les concentrations plasmatiques et urinaires de NMP, mais il faudra se méfier d'une contamination du prélèvement.

Le dosage du N-méthylsuccinimide (MSI) dans les urines en fin de poste de travail (il n'est pas nécessaire d'ajuster à la créatinine) **ou le plasma** est un bon indicateur d'exposition. Une bonne corrélation a été montrée entre la concentration atmosphérique de NMP et les concentrations de MSI : plasmatique (en fin de poste) et urinaire (prélèvement fait pendant les 2 dernières heures du poste). Le MSI ayant une demi-vie plus longue que la 5-HNMP, ce marqueur est un meilleur reflet de l'exposition moyenne, en cas d'exposition fluctuante.

L'ajustement à la créatinine n'est pas nécessaire.

Pour une exposition de l'ordre de 10 mg/m³, des concentrations urinaires de MSI de l'ordre de 250 µg/L et plasmatique de 170 µg/L sont retrouvées (prélèvements faits en fin de poste de travail).

Interférences - Interprétation

Il est indispensable de tenir compte de la pénétration cutanée de la NMP, fonction de la dilution de la substance : la pénétration est d'autant plus rapide que la substance est pure. L'absorption de la NMP diluée à 50 % dans l'eau est 5 fois moins importante et son élimination est plus lente (de quelques heures) qu'avec la substance pure.

La NMP favorise l'absorption cutanée d'autres substances.

Bibliographie spécifique

- Akesson B, Carnerup MA, Jönsson BA - Evaluation of exposure biomarkers from percutaneous absorption of N-methyl-2-pyrrolidone. *Scand J Work Environ Health*. 2004 ; 30 (4) : 306-12.
- Akesson B, Jönsson BA - Biological monitoring of N-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker. *Scand J Work Environ Health*. 2000 ; 26 (3) : 213-18.
- Bader M, Keener SA, Wrbitzky R - Dermal absorption and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (8) : 673-76.
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, van Thriel C - Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol*. 2007 ; 81 (5) : 335-46.
- How to comply with REACH Restriction 71, guideline for users of NMP (1-methyl-2-pyrrolidone). July 2019. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/-/advice-on-how-to-comply-with-nmp-restriction>).
- Jönsson BA, Akesson B - Human experimental exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): toxicokinetics of NMP, 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylsuccinimide and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide (2-HMSI), and biological monitoring using 2-HMSI as a biomarker. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 ; 76 (4) : 267-74.

-
- Jönsson BA, Akesson B - N-methylsuccinimide in plasma and urine as a biomarker of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (4) : 289-94.
 - Keener SA, Wrbitzky R, Bader M - Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 ; 80 (4) : 327-34.
 - Meier S, Schindler BK, Koslitz S, Koch HM et al. - Biomonitoring of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone in workers of the automobile industry. *Ann Occup Hyg*. 2013 ; 57 (6) : 766-73.
 - N-methyl-2-pyrrolidone. Update 2007. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
 - N-methyl-pyrrolidone. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 559-67, 638 p.
 - Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-Methyl-2-Pyrrolidone. SCOEL/SUM/119. European Commission, 2007 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3867&langId=en>).
 - Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission), 2015 (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission-hbm-commission>).
 - Schindler BK, Koslitz S, Meier S, Belov VN et al. - Quantification of four major metabolites of embryotoxic N-methyl- and N-ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chem*. 2012 ; 84 (8) : 3787-94.
 - TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
 - Ulrich N, Bury D, Koch HM, Rütther M et al. - Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 ; 91 (8) : 1073-1082.
 - Xiaofei E, Wada Y, Nozaki J, Miyauchi H et al. - A linear pharmacokinetic model predicts usefulness of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in plasma or urine as a biomarker for biological monitoring for NMP exposure. *J Occup Health*. 2000 ; 42 : 321-27.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html
- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de 5-Hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ 5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire < 113 µg/g. de créatinine (95^{ème} percentile) (Ulrich N, 2018).

5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire < 116 µg/L (95^{ème} percentile) (FIOH, 2013).

5-Hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone + 2-Hydroxy-N-méthyl-2-succinimide urinaires = 15 mg/L (HBM-I allemande) (HBM, 2015).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____

5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire = 70 mg/g. de créatinine, 2 à 4 heures en fin d'exposition ou fin de poste (valeur BLV, SCOEL, 2007).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____

5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire = 100 mg/L en fin de poste (dernière modification 2007).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____

5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire = 150 mg/L en fin de poste (dernière modification < 2007).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____

5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone urinaire = 900 µmol/L (100 mg/L) (dernière modification 2013).

Moment dans la semaine _____

fin de semaine

Moment dans la journée _____

fin de poste

Facteur de conversion _____

1 mmol/L = 116 mg/L

Intervalle de coût _____

Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 40.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 35.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de 2-Hydroxy-N-méthyl-2-succinimide urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ 2-Hydroxy-N-méthyl-2-succinimide urinaire < 111 µg/g. de créatinine (95^{ème} percentile) (Ulrich N, 2018).

5-Hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone + 2-Hydroxy-N-méthyl-2-succinimide urinaires = 15 mg/L (HBM-I allemande) (HBM, 2015).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____

2-Hydroxy-N-méthyl-2-succinimide urinaire = 20 mg/g. de créatinine le lendemain matin du poste, soit 18 heures après la fin de poste de la veille (valeur BLV, SCOEL, 2007).

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____

valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____

fin de semaine

Moment dans la journée _____

début de poste

Facteur de conversion _____

1 µmol/L = 129 µg/L

Intervalle de coût _____

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 35.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020

4,4'-Méthylène bis (2-chloroaniline)

Famille _____ Amines aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 292

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 101-14-4

Substances concernées _____

■ **Synonymes :**

MOCA ; MBOCA ; 2,2'-dichloro-4,4'-méthylène-dianiline ;

3-3'-dichloro-4,4'-diamino-diphénylméthane ; 4,4'-méthylène-bis-ortho-chloroaniline

Dosages disponibles pour cette substance

- Méthylène-bis-orthochloroaniline urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du RAC (ECHA) signalant le risque de passage percutané.

La MOCA est absorbée principalement par voies cutanée et respiratoire (absorption non quantifiée) dans un rapport de 5 à 1 environ.

Quatre-vingt-dix pour cent de la quantité absorbée sont métabolisés par le cytochrome P450 en intermédiaires réactifs. La N-hydroxy-MOCA est le principal métabolite toxique susceptible de se lier avec l'ADN et/ou les protéines pour former des adduits. La N-hydroxy-MOCA subit principalement une glucuronidation avec formation de N,N'-diglucuronide MOCA et une acétylation avec formation de N,N'-diacétyl MOCA.

Moins de 1 % de la quantité absorbée est éliminé dans les urines sous forme libre ; la MOCA est surtout éliminée sous formes glucuroconjuguée et acétylée ; les niveaux de MOCA sous forme glucuroconjuguée sont 2 à 3 fois plus élevés que ceux de la MOCA sous la forme libre tandis que la MOCA sous forme N-acétylée représente 10 % de la MOCA éliminée dans les urines. Après une exposition aiguë à de fortes concentrations, le pic d'excrétion urinaire de la MOCA apparaît 4 heures après la fin de l'exposition et la demi-vie d'élimination est d'environ 23 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la MOCA totale (libre + conjuguée, avec hydrolyse) dans les urines, en fin de poste et fin de semaine de travail, est un indicateur très utile pour la surveillance des sujets exposés en raison de la forte pénétration cutanée du produit. Le prélèvement fait en fin de semaine est le reflet de l'exposition de la semaine.

Etant donné que la MOCA est un cancérigène génotoxique sans seuil d'effet, le RAC (ECHA) estime qu'aucune BLV (Biological limit value) basée sur des effets sur la santé ne peut être recommandée. La population générale n'étant pas exposée à la MOCA, cette dernière n'est pas détectée dans les urines de sujets non exposés professionnellement. Ainsi, une BGV (Biological guidance value) est proposée, correspondant à la limite de détection des méthodes analytiques couramment utilisées, soit généralement 0,5 µmol/mol de créatinine (1,2 µg/g. de créatinine) ou inférieure.

Le BEI de l'ACGIH est accompagné d'une notation "Nq" (non quantitative) (voir "Questions-réponses" en page d'accueil). L'ACGIH considère que des taux de MOCA urinaires supérieurs à 1 µg/L témoignent d'une exposition à la MOCA, mais qu'il est impossible de fixer une valeur basée sur une relation avec l'exposition ou avec les effets.

Une étude menée en Finlande entre 2000 et 2008 chez des salariés exposés à la MOCA lors de la fabrication de mousse de polyuréthane (49 dosages) retrouve des concentrations de MOCA totale (hydrolyse alcaline) urinaire en fin de poste de travail inférieures à 3,4 µmol/mol de créatinine (soit environ 12 µg/L) (95^{ème} percentile).

Une concentration de 15 µmol/mol de créatinine de MOCA totale (sans acide, hydrolyse douce) (35 µg/g. de créatinine) dans les urines en fin de poste a été proposée comme Biological monitoring guidance value (BMGV) par le HSE (Health and Safety Executive) en 1997.

D'après les données biométriologiques du HSL (364 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de MOCA urinaire (moment non précisé) est de 7,2 µmol/mol de créatinine (soit environ 24 µg/L ou 17 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés. Une étude anglaise chez les sujets de la fabrication de polyuréthane, pour lesquels les conditions de travail sont jugées bonnes ("good working practice"), retrouve des concentrations urinaires de MOCA totale en fin de poste de travail inférieures à 5 µmol/mol de créatinine avec un 90^{ème} percentile à 3 µmol/mol de créatinine (soit environ 10 µg/L ou 7 µg/g. de créatinine).

Dans une étude australienne réalisée chez 24 salariés de la fabrication de polyuréthane exposés au MOCA, la voie d'exposition cutanée semble prépondérante : la concentration atmosphérique moyenne de MOCA est de 0,08 µg/m³ (VLEP-8h indicative de 220 µg/m³), les prélèvements surfaciques montrent une contamination importante des locaux par la MOCA, la concentration urinaire de MOCA totale en fin de poste est de 0,89 µmol/mol de créatinine en moyenne (soit 2,1 µg/g. de créatinine ou environ 2,9 µg/L) et dépasse 15 µmol/mol de créatinine (soit 35,4 µg/g. de créatinine ou environ 50 µg/L) chez 3 sujets sur les 24.

Le dosage des adduits de la MOCA à l'hémoglobine a été proposé pour la surveillance biologique des expositions. Il permet d'apprécier les expositions des semaines précédentes mais n'est pas utilisé en pratique courante.

Interférences - Interprétation

Des variations inter et intra-individuelles sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats du dosage de la MOCA (hygiène au poste de travail, différence de métabolisme).

On se méfiera d'une contamination de l'échantillon.

Bibliographie spécifique

- Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gompertz D - Evidence that a beta-N-glucuronide of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) (MbOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. *Br J Ind Med.* 1990 ; 47 (3) : 154-61.
- Cocker J, Cain JR, Baldwin P, McNally K et al. - A survey of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MbOCA) in the UK. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (5) : 499-507.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I et al. - Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J.* 1990 ; 51 (1) : 5-7.
- Keen C, Coldwell M, McNally K, Baldwin P et al. - A follow up study of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MbOCA) and isocyanates in polyurethane manufacture in the UK. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 3-8.
- 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 404-17, 638 p.
- 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline). Update 2013. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Surveillance biologique des salariés exposés à la 4,4'-méthylène-bis-(2-chloroaniline) (MOCA). Note documentaire ND 2155. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 2001 ; 184 : 57-67. Doc INRS **ND 2155**¹⁰.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for 4,4'-methylene-bis-[2-chloroaniline] (MOCA). Adopted 29 May 2017. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.002.654>).
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis-(2-ortho-chloroaniline) (MOCA). II. Comparative interest of "free" and "total" MOCA in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999 ; 72 (4) : 229-37.
- Shankar K, Fung V, Seneviratne M, O'Donnell GE - Exposure to 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) (MbOCA) in New South Wales, Australia. *J Occup Health.* 2017 ; 59 (3) : 296-303.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

¹⁰ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2155/nd2155.pdf>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Méthylène-bis-ortho-chloroaniline* urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	MOCA totale urinaire < 0,5 µmol/mol de créatinine (< 1,2 µg/g. de créatinine) en fin de poste et fin de semaine (valeur BGV, RAC ECHA, 2017)
	MOCA urinaire (après hydrolyse) < 1 µg/L en fin de poste (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, 2012)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	MOCA totale urinaire (avec hydrolyse) : en fin de poste de travail, sans valeur définie (dernière modification 2013)
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 267 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 102.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020

Molybdène et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7439-98-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Molybdène urinaire
- Molybdène sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1]

Le molybdène est un oligoélément essentiel. L'absorption du molybdène dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. Le trioxyde de molybdène, composé relativement plus soluble, est plus rapidement dissolu et absorbé que d'autres composés, pratiquement insolubles. L'absorption après exposition par inhalation et par voie cutanée n'est pas quantifiée. Après ingestion, plus de 80 % de la dose peuvent être absorbés mais la fraction d'absorption dépend de nombreux facteurs : dose ingérée, jeûne, régime alimentaire, statut nutritionnel. L'absorption est relativement rapide avec un pic plasmatique atteint en 100 minutes.

Transporté lié aux protéines et aux globules rouges, il se distribue très rapidement dans différents organes, notamment le foie et les reins.

Le molybdène existe sous différents états de valence et peut subir des réactions d'oxydation/réduction. La forme interagissant avec les systèmes enzymatiques est le Mo^{VI}. Dans les cellules, le molybdène se lie à une molybdoptérine pour former le cofacteur à molybdène, MoCo, nécessaire à l'activité de certaines enzymes.

Il n'y a pas de donnée concernant l'élimination du molybdène après exposition par inhalation. Après ingestion, l'élimination plasmatique est biphasique (demi-vies de 30 minutes et 6,6 heures). L'excrétion est principalement urinaire (75 à 90 % de la dose absorbée) et, pour une moindre part, fécale.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages urinaire et plasmatique de molybdène ont été proposés pour la surveillance biologique des travailleurs exposés mais les données disponibles en milieu professionnel sont très limitées.

Chez 70 soudeurs de chantiers navals en Russie (soudage manuel à l'arc avec électrode enrobée et soudage à l'arc sous protection gazeuse), les concentrations en molybdène étaient supérieures chez les soudeurs par rapport aux 74 témoins non exposés, dans l'ensemble des fluides biologiques analysés (sang total, sérum, érythrocytes, urine), mais aucune corrélation avec la concentration atmosphérique de molybdène n'a été observée. La concentration médiane (min-max) de molybdène urinaire était de 38 (12-93) µg/g de créatinine chez les soudeurs versus 27 (2,4-382) µg/g de créatinine chez les témoins ; celle de molybdène sérique de 1 (0,5-3,3) µg/L versus 0,77 (0,16-3,5) [2].

La commission allemande DFG a estimé qu'une valeur BAT ne peut être établie pour ces deux indicateurs. Une valeur BAR est proposée pour le molybdène urinaire (DFG, 2020) sur la base d'études de biosurveillance en population générale [3-5] et dans un échantillon de témoins non exposés [2] (voir Renseignements utiles pour le dosage). Cette valeur est exprimée en µg/L en l'absence d'avantage démontré d'un ajustement à la créatinine urinaire.

Interférences - Interprétation

Une contamination de l'échantillon lors du recueil du prélèvement doit être évitée. Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

1. Molybdenum. Toxicological Profiles. ATSDR, 2020 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>). CDC - Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March 2021, Volume Two: NHANES 2011-2016. US. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
2. Ellingsen DG, Chashchin M, Berlinger B, Fedorov V et al. - Biological monitoring of welders' exposure to chromium, molybdenum, tungsten and vanadium. *J Trace Elem Med Biol.* 2017 ; 41 : 99-106. Heitland P, Köster HD – Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta.* 2006 ; 365 : 310-18.
3. Michalke B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission - Molybdenum and its compounds – Addendum for evaluation of a BAR. Assessment values in biological material – Translation of the German version from 2019. (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)
4. Heitland P, Köster HD - Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol.* 2006 ; 20 (4) : 253-62.
5. Lewis RC, Meeker JD – Biomarkers of exposure to molybdenum and other metals in relation to testosterone among men from NHANES 2011-2012. *Fertil Steril.* 2015 ; 103(1) : 172-78.
6. Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
7. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
8. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D et al. - Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220(2 Pt A) : 189-200.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Molybdène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Molybdène urinaire : 150 µg/L (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG, 2018) [G1]

Molybdène urinaire : 98 µg/L (124 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2]

Molybdène urinaire : 132 µg/L (89 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G3]

Molybdène urinaire : 120 µg/L (80 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [6]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition au molybdène et ses composés (à l'exception du trioxyde de molybdène) : Molybdène urinaire : sans valeur, ni moment de prélèvement définis (dernière modification < 2007).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Pour une exposition au molybdène et ses composés inorganiques : Molybdène urinaire : fin de poste et fin de semaine, sans valeur définie (dernière modification < 2007).

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 mmol/L = 96 mg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 81.0 €, prix moyen 35.87 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Molybdène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Molybdène sanguin total : 0,8 µg/L (95ème percentile) [7] Molybdène plasmatique : 1,2 µg/L (95ème percentile) [7] Molybdène sanguin : 1,6 µg/L (95ème percentile chez les 20-79 ans, Canadian Health Measures Survey 2009-2011) [8]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au molybdène et ses composés (à l'exception du trioxyde de molybdène) : Molybdène plasmatique : sans valeur, ni moment de prélèvement définis (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 96 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 27.0 € à 81.0 €, prix moyen 40.53 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage", "Bibliographie" en 2021

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ■ Renseignements utiles pour le dosage ■ Bibliographie 	<p>2021</p> <p>2022</p> <p>2022</p>

Nickel et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	68
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-02-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Nickel urinaire
- Nickel sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption du nickel dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

L'absorption digestive du nickel métallique et des composés peu solubles est faible ; en revanche elle est rapide pour les composés solubles (1-2 heures) avec une biodisponibilité de 1-5 %.

La déposition, la rétention et l'absorption pulmonaire dépendent essentiellement des propriétés physico-chimiques et de la granulométrie des particules ; l'absorption respiratoire est en moyenne de 20 à 35 % (elle peut aller jusqu'à 60 % pour les composés hydrosolubles), le reste est expectoré, secondairement ingéré ou retenu au niveau du tractus respiratoire.

L'absorption percutanée est possible, elle dépend de la nature du composé du nickel (les sels solubles comme le chlorure et le sulfate de nickel étant les mieux absorbés), et augmente avec la sudation, les solvants, les détergents, les huiles qui favorisent la solubilisation du nickel à partir de certains alliages.

Dans le sang, le nickel est surtout plasmatique et est principalement transporté lié aux protéines (demi-vie plasmatique de 20 à 35 heures), il se distribue dans les reins, le foie et les poumons.

Il est éliminé essentiellement par voie urinaire et plus faiblement dans la sueur et les phanères ; après ingestion, le nickel non absorbé via le tractus digestif est éliminé rapidement dans les fèces (environ 90 %). Une demi-vie d'élimination urinaire entre 17 et 39 heures est observée pour le chlorure et sulfate de nickel, composés solubles, chez des travailleurs du nickelage électrolytique. Chez un travailleur exposé accidentellement aux fumées de soudage (composés de nickel peu solubles), une cinétique d'élimination bi-phasique est observée avec des demi-vies de 25 et 610 jours dans les urines et de 30 et 240 jours dans le sang. Les concentrations urinaires de nickel augmentent au cours de la semaine de travail. Il n'y a pas de donnée disponible sur la demi-vie du nickel dans des organes cibles comme les poumons.

Le tétracarbonyl de nickel (nickel carbonyl), composé organique, est bien absorbé par voie respiratoire (> 50 %). En raison de sa lipophilie, il se concentre au niveau du système nerveux central. Il est en partie éliminé sous forme inchangée par voie respiratoire, le reste est métabolisé en nickel inorganique, éliminé par voie rénale, et en monoxyde de carbone, éliminé dans l'air expiré.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du nickel dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est proposé pour la surveillance biologique des expositions professionnelles. Il est le témoin de l'exposition récente aux dérivés solubles du nickel et de l'exposition récente et ancienne aux dérivés insolubles. Les concentrations urinaires augmentent au cours de la semaine de travail. Elles sont sujettes à des variations circadiennes. Une corrélation est observée avec les concentrations atmosphériques, pour les composés solubles et peu solubles. Des concentrations urinaires de nickel plus élevées sont observées chez les travailleurs exposés à des composés solubles par rapport à ceux exposés à des composés peu ou non solubles.

Le RAC de l'ECHA estime que, pour des expositions de l'ordre des valeurs limites d'exposition professionnelle (OEL) proposées de 0,005 mg/m³ pour les poussières respirables et 0,03 mg/m³ pour les poussières inhalables pour le nickel et ses composés, les concentrations de nickel urinaire chez les travailleurs ne seraient pas significativement différentes de celles de la population générale. Les corrélations étant établies pour des concentrations atmosphériques supérieures, l'extrapolation pour ces faibles niveaux d'exposition comporte des incertitudes. Ainsi, aucune VLB n'est proposée.

Par ailleurs, en raison de la grande variabilité des concentrations urinaires de nickel dans les études européennes en population générale (95^{ème} percentile variant entre 2,5 et 8,1 µg/L), le RAC ne propose pas de BGV au niveau européen mais recommande d'établir des BGV sur la base de données de biosurveillance au niveau local/national.

Les valeurs BEI de l'ACGIH sont établies sur la base de la corrélation entre les concentrations de nickel urinaire chez des travailleurs exposés à des composés solubles ou peu solubles de nickel et les concentrations atmosphériques de nickel (particules inhalables). La valeur proposée pour les composés peu solubles étant proche des valeurs observées en population générale, une notation « B » (background) est associée pour signifier que la concentration urinaire de nickel peut être influencée par l'exposition environnementale.

La Commission allemande DFG propose, lors d'expositions au nickel métal et aux composés faiblement solubles (nickel métal, oxyde de nickel, carbonate de nickel, sulfure de nickel) à des concentrations en nickel de 0,1 - 0,3 - 0,5 mg/m³, des valeurs EKA pour le nickel urinaire de 15 - 30 - 45 µg/L respectivement en fin de poste, après plusieurs postes (VLEP-8h en France de 0,1 à 1 mg/m³ en fonction des composés). Il a été estimé que cette corrélation ne peut être extrapolée pour des concentrations atmosphériques inférieures à 100 µg Ni/m³ [Nasterlack et al, 2020].

Lors d'une exposition aux composés solubles du nickel (acétate de nickel, chlorure de nickel, sulfate de nickel), des valeurs EKA sont proposées pour le nickel urinaire en fin de poste, après plusieurs postes, sans valeur chiffrée.

Le FIOH a fixé une valeur cible à 0,05 µmol/L (3 µg/L) pour le nickel urinaire, pour une exposition aux sels solubles et peu solubles de nickel. Cette dernière est basée sur une DNEL (derived no-effect level) ou dose calculée sans effet.

D'après les données biométriologiques du HSL (2 583 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de nickel urinaire (moment non précisé) est de 18 µmol/mol de créatinine (soit environ 13 µg/L) chez des sujets professionnellement exposés (secteurs non précisés).

- Fumées de soudage

Lors d'expositions aux fumées de soudage (différentes techniques de soudage à l'arc) à des concentrations en nickel respirable < 3 µg/m³ (médiane des concentrations), la médiane des taux de nickel urinaires en fin de poste est de 2,9 µg/L.

Dans une étude française de 2014 chez des soudeurs (principalement MAG mais aussi MIG), la médiane et le 95^{ème} percentile des concentrations de nickel urinaire en fin de poste et fin de semaine sont de 1,6 et 5 µg/g de créatinine respectivement.

- Traitement de surface (nickelage électrolytique)

Dans une étude réalisée chez 191 employés de nickelage électrolytique au Royaume-Uni entre 2008 et 2011 (médiane et 90^{ème} percentile des concentrations atmosphériques de 0,01 et 0,07 mg/m³ respectivement), la médiane et le 90^{ème} percentile des concentrations urinaires de nickel en fin de poste, sur 3 jours consécutifs de travail, sont de 5 et 143 µg/g de créatinine respectivement.

Le dosage du nickel sanguin, plasmatique ou sérique en fin de poste et fin de semaine a été proposé, mais les données sont peu nombreuses.

Le dosage du nickel dans les phanères serait corrélé à l'intensité de l'exposition mais le risque de contamination externe rend difficile l'interprétation des résultats.

Le dosage du nickel dans la muqueuse nasale a été proposé, comme indicateur du degré d'exposition des voies respiratoires supérieures, chez des travailleurs exposés aux sels insolubles ou ayant été écartés du poste et chez qui on désire mettre en évidence une exposition antérieure.

Interférences - Interprétation

On se méfiera d'une contamination de l'échantillon par l'aiguille et à toutes les étapes du prélèvement ; de même il faudra prendre des précautions lors du recueil des urines. Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Le relargage à partir de prothèses métalliques (alliages à base de nickel) est possible et susceptible d'entraîner des élévations du nickel urinaire bien supérieures aux valeurs de référence de la population générale.

Afin d'interpréter les résultats de la surveillance biologique, il est nécessaire d'identifier s'il s'agit d'une exposition aux dérivés solubles (chlorure, sulfate et nitrate de nickel) ou faiblement solubles du nickel (sulfure, carbonate, oxyde de nickel). Le nickel urinaire est plus élevé chez la femme.

Bibliographie spécifique

- Annex 1 Background document in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) evaluation of limit values for nickel and its compounds in the workplace. 9 march 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.239.198>).
- Barceloux DG - Nickel. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999 ; 37 (2) : 239-58.

- Beattie H, Keen C, Coldwell M, Tan E et al. - The use of bio-monitoring to assess exposure in the electroplating industry. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017 ; 27 (1) : 47-55.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for nickel and its compounds. Adopted 9 march 2018. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.239.198>).
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par le nickel. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 29 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Gube M, Brand P, Schettgen T, Bertram J et al. - Experimental exposure of healthy subjects with emissions from a gas metal arc welding process--part II: biomonitoring of chromium and nickel. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 ; 86 (1) : 31-37.
- Léonard A, Bernard A - Biomonitoring exposure to metal compounds with carcinogenic properties. *Environ Health Perspect.* 1993 ; 101 (Suppl. 3) : 127-33.
- Nickel and inorganic compounds. 2020. In : Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021.
- Nickel. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 158-64, 638 p.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63
- Persoons R, Arnoux D, Monssu T, Culié O et al. - Determinants of occupational exposure to metals by gas metal arc welding and risk management measures: a biomonitoring study. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 135-41.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- Stojanovic D, Nikic D, Lazarevic K - The level of nickel in smoker's blood and urine. *Cent Eur J Public Health.* 2004 ; 12 (4) : 187-89.
- Truchon G, Vaziri M, Larivière P - Portée et limites des données de surveillance de l'exposition des travailleurs oeuvrant dans l'industrie de l'électrodéposition : mise à jour des connaissances. Rapport Etudes et Recherches R 373. Montréal : IRSST ; 2004 : 50 p.
- Weiss T, Pesch B, Lotz A, Gutwinski E et al. - Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders--results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 ; 216 (2) : 175-83.
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C - Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 2004 ; 207 (1) : 69-73.
- Zhao J, Shi X, Castranova V, Ding M - Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2009 ; 28 (3) : 177-208.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Nickel urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Nickel urinaire : 3 µg/L (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG, 2009) [G1]

Nickel urinaire : 5,1 µg/L (7,3 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [Fillol et al., 2021]

Nickel urinaire : 4,5 µg/L (3,8 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale 18-74 ans), étude ENNS 2006-2007 [Fréry N et al., 2011]

Nickel urinaire : valeur non déterminée (voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance") (Valeur BGV, RAC ECHA, 2018) [RAC Echa]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

Nickel urinaire : valeur non déterminée (voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance") (RAC ECHA, 2018) [RAC Echa]

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Pour une exposition au nickel métal et aux composés inorganiques insolubles : Nickel urinaire : 5 µg/L en fin de poste et fin de semaine (ACGIH, 2020) [G2]

Pour une exposition aux composés inorganiques solubles du nickel : Nickel urinaire : 30 µg/L en fin de poste et fin de semaine (ACGIH, 2020) [G2]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (Valeurs EKA, DFG, 2020) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Pour une exposition aux sels solubles de nickel : Nickel urinaire : 0,2 µmol/L (12 µg/L) en fin de poste et fin de semaine, avec une valeur cible de 0,05 µmol/L (3 µg/L) (FIOH, 2014) [FIOH]

Pour une exposition aux sels peu solubles de nickel : Nickel urinaire : 0,1 µmol/L (6 µg/L) en fin de poste et fin de semaine, avec une valeur cible de 0,05 µmol/L (3 µg/L) (FIOH, 2014) [FIOH]

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 59 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : de 32.0 € à 81.0 €, prix moyen 56.5 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 35.0 €, prix moyen 26.64 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Nickel sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Nickel sanguin : 1,4 µg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

Nickel plasmatique : 1,3 µg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 59 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 81.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 36.0 €, prix moyen 28.61 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2021
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Nitrobenzène

Famille	Azote et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	84
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	98-95-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Essence de mirbane

Dosages disponibles pour cette substance

- p- Nitrophénol urinaire
- Méthémoglobine sanguine

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

En milieu professionnel, le nitrobenzène pénètre principalement par voie pulmonaire (80 % de la quantité inhalée sont absorbés) mais aussi de façon non négligeable par voie cutanée (sous formes liquide et vapeurs), favorisée par l'humidité. Il diffuse dans la plupart des tissus, avec une préférence pour le tissu adipeux.

Le nitrobenzène est métabolisé lentement selon plusieurs voies, avec formation de p-nitrophénol d'une part, transformation en phénylhydroxylamine et aniline d'autre part ; les métabolites ultimes de cette seconde voie sont les aminophénols, principalement le p-aminophénol.

Environ 15 % de la quantité absorbée sont éliminés dans les urines sous forme de p-nitrophénol et moins de 10 % sous forme de p-aminophénol. La fraction restante (70 à 80 %) est inconnue. Seules des traces de nitrobenzène sont éliminées sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination du nitrobenzène est de 86 heures, celle du p-nitrophénol de 12 heures et celle du p-aminophénol de 4 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du p-nitrophénol dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail permet d'apprécier l'exposition récente au nitrobenzène, mais aussi celle des jours précédents. Le recueil des urines des 24 heures, difficile en médecine du travail, est utile en cas d'exposition ponctuelle ou fluctuante. L'absorption cutanée pouvant être importante, ce dosage est très utile pour apprécier l'intensité de l'exposition. Il n'est pas spécifique puisque le p-nitrophénol est un métabolite commun au parathion.

Le BEI de l'ACGIH de 5 mg/g. de créatinine correspondant à une exposition à du nitrobenzène sous forme vapeur à la TLV-TWA de 1 ppm, a été supprimé en 2014.

La méthémoglobinémie, prélèvement fait immédiatement en fin de poste est un témoin d'effet biologique. Cet indicateur qualitatif, peu sensible et non spécifique (nitrates, aniline et dérivés...) a pour intérêt d'être directement lié aux effets toxiques. Après arrêt de l'exposition, il peut rester élevé quelques jours.

L'aniline libérée du conjugué aniline-hémoglobine sanguine a été proposée comme indicateur biologique par la Commission allemande avec une valeur BLW fixée à 100 µg/L (exposition d'au moins 3 mois).

Le dosage du p-aminophénol urinaire en fin de poste peut être utilisé pour la surveillance biologique mais seul un faible pourcentage de nitrobenzène est éliminé sous cette forme. C'est un métabolite commun à l'aniline.

Interférences - Interprétation

De nombreuses substances peuvent induire une méthémoglobinémie (colorants, médicaments, conservateurs...). Il est souhaitable que le prélèvement sur anticoagulant arrive rapidement au laboratoire pour analyse (dans l'heure suivant le prélèvement). Toute élévation de la méthémoglobine au delà de 2 % impose une consultation médicale et une évaluation des conditions de travail. Un dosage réalisé avant toute exposition peut être utile pour l'interprétation d'un résultat après exposition.

Bibliographie spécifique

- Aniline and nitrobenzene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 406-17, 638 p.
- Methemoglobin inducers. Update 2006. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport).
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitrobenzene. SCOEL/SUM/93. European Commission, 2002 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6757&langId=en>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *p*-Nitrophénol urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____ *p*-Nitrophénol urinaire < 3,3 µg/L (< 2,3 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile) (NHANES, 2018).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 139 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Méthémoglobine sanguine

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____ Méthémoglobine sanguine < 1,5 % de l'hémoglobine (95^{ème} percentile) (ACGIH, 2006).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ Pour une exposition aux agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine = 5 % de l'hémoglobine pendant le poste ou en fin de poste (proposition de modification 2020).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Méthémoglobine sanguine : pas de valeur définie ; prélèvement en fin d'exposition ou fin de poste (dernière modification 1993).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ immédiatement fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 1,6 g/100

Intervalle de coût _____ Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 6.75 € à 13.2 €, prix moyen 8.7 €
Méthode Mesure de la carboxyhémoglobine : de 6.75 € à 10.8 €, prix moyen 8.43 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Or et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-57-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Or urinaire
- Or sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption de l'or dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

En milieu professionnel les voies de pénétration pulmonaire et cutanée sont prédominantes, la voie digestive étant possible. L'or serait transporté lié aux protéines plasmatiques et aux hématies. Son métabolisme est mal connu. Il s'accumule au niveau du foie et des organes lymphatiques. Sa demi-vie est estimée à 250 jours.

L'élimination est essentiellement urinaire et secondairement biliaire.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Les taux d'or urinaire subissent d'importantes variations individuelles, indépendantes de l'exposition. Aucune corrélation n'a été faite entre les concentrations urinaires et l'intensité de l'exposition, mais ce paramètre est un bon moyen d'apprécier l'imprégnation des sujets.

D'après les données de l'étude de biosurveillance GerES 1998 en Allemagne, le 95^{ème} percentile des concentrations urinaires d'or chez les adultes de la population générale est de 0,24 µg/L (1003 sujets de 18 à 69 ans) [Benemann, 2005]. La concentration urinaire augmente en fonction du nombre de dents avec des prothèses dentaires en alliages de métaux précieux (augmentation de 24 et 73 % respectivement si une ou 5 dents sont concernées).

Une imprégnation plus importante de la population générale adulte en France est observée dans l'étude Estéban 2014-2016, avec un 95^{ème} percentile des concentrations urinaires d'or de 596 µg/l (857 µg/g de créatinine) (2419 sujets de 18 à 74 ans) [G1].

Les taux sanguins (chrysémie) sont variables d'un sujet à l'autre pour la même exposition.

Ces deux indicateurs sont peu utilisés pour la surveillance biologique de l'exposition.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, il faudra tenir compte du relargage possible à partir des prothèses dentaires.

Bibliographie spécifique

- Benemann J, Lehmann N, Bromen K, Marr A et al. - Assessing contamination paths of the German adult population with gold and platinum. The German Environmental Survey 1998 (GerES III). *Int J Hyg Environ Health*. 2005 ; 208 (6) : 499-508.
- Galliot-Guilley M, Buisine A et al. - Toxicologie : Or. In: Kamoun P, Frejaville JP (eds) - Guide des examens de laboratoire, 4 éd., Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2002 : 538-39, 1438 p.
- Menezes MA, Maia EC, Albinati CC, Amaral AM - Assessment of gold exposure and contamination in galvanizing workplace by neutron activation analysis. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2007 ; 271 (1) : 119-23.
- Niezborala M - Toxicité des métaux précieux. Or, argent, platine, palladium. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Elsevier, Paris, Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-003-M-60, 1996, 6 p.

Bibliographie générale

■

Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Or urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Voir "Indicateurs biologiques d'exposition"
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 $\mu\text{mol/L}$ = 197 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 81.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Or sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 $\mu\text{mol/L}$ = 197 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 81.0 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">Renseignements utiles pour le choix d'un IBERenseignements utiles pour le(s) dosage(s)Bibliographie	

Organophosphorés

Famille _____ Pesticides organophosphorés

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ -

Substances concernées _____
▪
▪

Dosages disponibles pour cette substance

- Cholinestérases intraérythrocytaires
- Cholinestérases plasmatiques
- Diméthylphosphate urinaire
- Diéthylphosphate urinaire
- Diméthylthiophosphate urinaire
- Diéthylthiophosphate urinaire
- Diméthylidithiophosphate urinaire
- Diéthylidithiophosphate urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané pour certains composés.

Facilement absorbés par voies cutanée et respiratoire (aérosols) et de façon accidentelle par voie digestive, les organophosphorés se distribuent principalement dans les graisses, le foie et les reins, mais aussi dans le système nerveux.

Les organophosphorés (OP) sont d'emblée actifs, quand il s'agit d'esters phosphoriques. Ils doivent être d'abord activés en esters phosphoriques quand ce sont initialement des esters thiophosphoriques. Ils sont rapidement métabolisés dans le foie par des estérases et parfois d'autres systèmes enzymatiques, en particulier des monooxygénases à cytochrome P450. Les cinétiques de leur absorption, de leur distribution, de leurs biotransformations et de leur élimination dépendent du composé impliqué.

Les principaux métabolites urinaires sont des dialkylphosphates, des dialkylthiophosphates et des dialkylidithiophosphates, mais aussi des dérivés phénoliques. Pour la plupart des organophosphorés, environ 80 à 90 % de la dose absorbée sont éliminés dans les 48 heures principalement dans les urines et un peu les selles. Pour certains composés comme le chlorpyrifos, la demi-vie d'élimination après administrations orale et cutanée est de 15 et 30 heures respectivement.

La plupart des effets des organophosphorés résultent de l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau des synapses des neurones du système nerveux. L'activité de l'acétylcholinestérase peut être mesurée dans les hématies. D'autres estérases comme la butyrylcholinestérase sont également inhibées mais cette inhibition n'est pas responsable des troubles observés lors des intoxications par les organophosphorés.

La demi-vie des butyrylcholinestérases est de 11 jours environ, celle des acétylcholinestérases intraérythrocytaires de 120 jours environ.

Indicateurs biologiques d'exposition

Pour certains organophosphorés, le dosage sanguin du produit lui-même a été proposé.

Le dosage des dialkylphosphates, des dialkylthiophosphates et des dialkylidithiophosphates : diméthylphosphate (DMP), diéthylphosphate (DEP), diméthylthiophosphate (DMTP), diéthylthiophosphate (DETP), diméthylidithiophosphate (DMDTP), diéthylidithiophosphate (DEDTP), **dans les urines** de fin de poste (ou début du poste suivant) est un témoin qualitatif de l'exposition à la plupart des insecticides organophosphorés, reflet de l'exposition des derniers jours. Aucune corrélation claire entre les taux urinaires d'alkylphosphates et l'inhibition de l'activité des cholinestérases n'a été démontrée. La concentration urinaire des alkylphosphates et des alkylthiophosphates est un paramètre d'un intérêt médiocre pour la surveillance de l'exposition professionnelle à un agent insecticide donné, car il n'est pas spécifique (par exemple le DETP est un métabolite commun au chlorpyrifos, au diazinon, au coumaphos, au sulfotep) et la corrélation entre l'exposition et la concentration urinaire n'est établie que pour certaines matières actives (ex. : ométhoate).

Pour évaluer l'exposition percutanée de la veille, le prélèvement sera effectué avant le poste, le lendemain.

Cet indicateur est aujourd'hui surtout employé pour caractériser l'exposition alimentaire et environnementale aux esters phosphoriques ; des taux d'alkylphosphates urinaires non nuls sont retrouvés dans la population générale, le DMP étant quantitativement le plus important et le DMTP le plus fréquemment quantifié. Ils sont de plus soumis à une grande variabilité (rôle de l'âge, du poids, du sexe, de l'alimentation, de l'usage d'insecticides et des saisons...).

Les médianes des concentrations urinaires de DMP, DEP, DETP et DEDTP mesurées en fin de poste en période d'application d'OP chez des applicateurs de pesticides en Grèce sont de 8,6 / 56,5 / 731,6 / 0,2 µg/L respectivement. La médiane de la somme des dialkylphosphates est de 869,5 µg/L en fin de poste.

Chez 38 agriculteurs thaïlandais (exposés au chlorpyrifos et profenofos), des prélèvements urinaires réalisés à 3 moments, le matin avant le poste le jour de l'application d'OP et les 2 jours suivants, montrent que les concentrations urinaires de métabolites diéthylphosphates sont les plus élevées le lendemain de l'application : moyennes géométriques de 1 / 4,4 / 0,3 µg/L pour le DEP / DETP / DEDTP respectivement.

Pour une exposition au phosphate de tributyle, la Commission allemande a fixé une valeur BAR (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) de 2 µg/L en fin de poste pour le di-n-butylphosphate urinaire.

Les activités des cholinestérases plasmatiques et intraérythrocytaires, sont les indicateurs utilisés pour la surveillance des travailleurs exposés aux OP, témoins des effets des expositions cumulées des semaines précédentes ou d'une surexposition aiguë. Ces paramètres sont complémentaires, certaines substances inhibant préférentiellement les cholinestérases intraérythrocytaires ou les butyrylcholinestérases plasmatiques.

L'ACGIH, pour ces 2 paramètres, recommande de déterminer avant exposition, pour chaque travailleur (du fait de la grande variabilité interindividuelle), au moins une fois par an, l'activité cholinestérasique de base comme la moyenne de deux dosages, à au moins 3 jours d'intervalle, après une période sans exposition d'au moins 30 jours. Un retrait du poste est recommandé jusqu'au retour de l'activité à plus de 80 % du niveau de base.

La corrélation entre baisse des cholinestérases et effets toxiques n'est pas toujours bonne car ces derniers dépendent de l'importance de la chute des cholinestérases mais aussi de la rapidité de cette chute. Le dosage des cholinestérases plasmatiques et intraérythrocytaires est utilisé comme test de dépistage, témoin des effets des expositions cumulées des semaines précédentes. Ce dosage est le meilleur test pour la détection des effets aigus.

Le dosage de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE) est le meilleur indicateur de l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les hématies, mais aussi un bon indice de l'activité cholinestérasique des autres tissus (notamment nerveux) et le meilleur reflet des effets sur la santé. D'autres substances comme certains métaux lourds (plomb, cadmium...), les HAP, certains pesticides (pyréthrine, paraquat) sont susceptibles d'inhiber les AChE.

Le dosage de la butyrylcholinestérase plasmatique ou sérique (BuChE ou cholinestérase plasmatique ou pseudocholinestérase) est souvent préféré parce que l'activité de la BuChE varie parallèlement à celle de l'AChE et que la conservation des prélèvements plasmatiques pour ce dosage est plus facile ; ce paramètre est cependant moins spécifique que l'activité de l'AChE. Il peut être utilisé comme témoin de la baisse des AChE à condition de connaître les limites de sa valeur prédictive : aux faibles doses, les OP n'inhibent pas également ces deux enzymes.

Il existe une grande variabilité intra-individuelle des taux des BuChE (coefficient de variation de 3 à 46 %), de nombreuses possibilités d'erreurs (contamination de l'échantillon, stockage trop long de l'échantillon, variations induites par les techniques de dosage ou par les laboratoires plus ou moins expérimentés), une variabilité inter-individuelle (de nombreux facteurs entraînent une diminution de l'activité des cholinestérases plasmatiques : poids, âge, insuffisance hépatocellulaire, médicaments comme les antiglaucomateux et les antimyasthéniques) et surtout plusieurs phénotypes d'activité des BuChE dans la population générale : les homozygotes UU ayant une activité BuChE forte, les hétérozygotes UA ayant une activité intermédiaire (75 % environ de l'activité du groupe UU).

L'activité de l'estérase NTE (Neuropathy target esterase) ou estérase neurotoxique mesurable dans les lymphocytes circulants, peut être inhibée lors de l'exposition aux organophosphorés, de manière non spécifique. Peu de données sont disponibles, notamment sur la relation entre l'activité de la NTE mesurée dans les lymphocytes et la NTE présente dans différents tissus du système nerveux. La Commission allemande propose une valeur BAT pour l'inhibition de l'activité de la NTE, prélèvement en fin d'exposition ou en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, sans valeur chiffrée.

Interférences - Interprétation

L'activité cholinestérasique de base individuelle sera déterminée avant exposition comme la moyenne de deux dosages, à au moins 3 jours d'intervalle, après une période sans exposition d'au moins 30 jours, selon la même méthode et par le même laboratoire (une différence de moins de 20 % entre les 2 résultats devra être trouvée). Les mesures ultérieures, après exposition, peuvent être exprimées en pourcentage de l'activité enzymatique de base individuelle ou en pourcentage d'inhibition (par exemple, 70 % de l'activité de base individuelle correspond à 30 % d'inhibition de l'activité). Une diminution en dessous de 70 % de l'activité de base pour l'AChE (60 % pour la BuChE) ou la présence de signes cliniques (quel que soit le niveau d'activité) impose une éviction jusqu'au retour à 80 % de l'activité de base. Le délai du retour à la normale est variable selon les composés (quelques jours, en moyenne 1 % par jour).

Si le niveau de base des BuChE et/ou AChE est inconnu, un dosage simultané BuChE et AChE peut être utile à l'interprétation des résultats :

L'activité des BuChE diminue plus rapidement que celle des AChE et revient à la normale plus rapidement ;

- si les deux sont diminuées, la contamination par les OP est probable ; faire une épreuve d'éviction du risque d'au moins 3 semaines ce qui confirmera l'hypothèse si les deux enzymes se normalisent ;

- s'il persiste une discordance (AChE normales, BuChE basses), la contamination par les OP est possible car certains OP inhibent plutôt les BuChE que les AChE ; faire une épreuve d'éviction du risque d'au moins 3 semaines :

* si les BuChE se normalisent, la contamination est très probable ;

* si les BuChE restent basses, il faut éliminer certaines pathologies (bilan hépatique) et rechercher secondairement un phénotype anormal (test à la dibucaïne).

Dans l'interprétation des résultats des dosages, il faudra impérativement tenir compte de l'absorption percutanée, de l'exposition à d'autres pesticides type carbamates, ou à certains médicaments à action anticholinergique.

Il est nécessaire de faire appel à des laboratoires expérimentés participant à des contrôles de qualité externes, utilisant la même technique de dosage, et si possible, au même laboratoire. Lors du prélèvement d'AChE, il faut éviter d'agiter le prélèvement afin de prévenir l'hémolyse et le délai entre le prélèvement et le dosage ne doit pas être trop long (< 48 heures). Le prélèvement sera conservé dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

Bibliographie spécifique

- Aprea C, Centi L, Santini S, Lunghini et al. - Exposure to omethoate during stapling of ornamental plants in intensive cultivation tunnels: influence of environmental conditions on absorption of the pesticide. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2005 ; 49 (4) : 577-88.
- Aprea C, Sciarra G, Lunghini L, Centi L et al. - Evaluation of respiratory and cutaneous doses and urinary excretion of alkylphosphates by workers in greenhouses treated with omethoate, fenitrothion and tolclofos-methyl. *AIHAJ*. 2001 ; 62 (1) : 87-95.
- Cholinesterase inhibiting pesticides. Update 2018. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Denghel H, Göen T - Simultaneous assessment of phenolic metabolites in human urine for a specific biomonitoring of exposure to organophosphate and carbamate pesticides. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 33-41.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- He F - Biological monitoring of occupational pesticides exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (Suppl. 1) : S69-S76.
- Garnier R, Kezirian P, Burnat P, Gervais P - Utilisation de la pseudocholinestérase plasmatique comme indicateur de l'exposition aux insecticides organophosphorés. *Arch Mal Prof*. 1995 ; 56 (7) : 529-34.
- Griffin P, Mason H, Heywood K, Cocker J - Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occup Environ Med*. 1999 ; 56 (1) : 10-13.
- Kavvalakis MP, Tsatsakis AM - The atlas of dialkylphosphates; assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure. *Forensic Sci Int*. 2012 ; 218 (1-3) : 111-22.
- Kokkinaki A, Kokkinakis M, Kavvalakis MP, Tzatzarakis MN et al. - Biomonitoring of dialkylphosphate metabolites (DAPs) in urine and hair samples of sprayers and rural residents of Crete, Greece. *Environ Res*. 2014 ; 134 : 181-87.
- Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, Giordano ME et al. - Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *Biomed Res Int*. 2013 ; 2013 : 1-8.
- Organophosphorus pesticides. In: Lauwerys RR, Hoët P - Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 497-551, 638 p.
- Saillenfait AM, Ndaw S, Robert A, Sabaté JP - Recent biomonitoring reports on phosphate ester flame retardants: a short review. *Arch Toxicol*. 2018 ; 92 (9) : 2749-778.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Sudakin DL, Stone DL - Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: the current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 ; 49 (9) : 771-81.
- Taneepanichskul N, Norkaew S, Siriwong W, Siripattanakul-Ratpukdi S et al. - Organophosphate pesticide exposure and dialkyl phosphate urinary metabolites among chili farmers in northeastern Thailand. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2014 ; 65 (4) : 291-99.
- Testud F - Insecticides. In: Baud F, Garnier G (Eds) - Toxicologie clinique. 6^{ème} édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 979-99, 1654 p.
- Thetkathuek A, Keifer M, Fungladda W, Kaewkungwal J et al. - Spectrophotometric determination of plasma and red blood cell cholinesterase activity of 53 fruit farm workers pre- and post-exposed chlorpyrifos for one fruit crop. *Chem Pharm Bull*. 2005 ; 53 (4) : 422-24.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Cholinestérases intraérythrocytaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	Activité acétylcholinestérasique intraérythrocytaire = 70 % de l'activité de base individuelle en fin de poste (dernière modification 2018).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Activité acétylcholinestérasique intraérythrocytaire = réduction de l'activité à 70 % de la valeur de référence individuelle, prélèvement en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	Activité acétylcholinestérasique sanguine = diminution de 30 % de la valeur observée avant exposition (dernière modification < 2007).
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	-
Intervalle de coût _____	Méthode Méthode enzymatique : 23.0 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 27.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Cholinestérases plasmatiques*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV) _____	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	Activité butylcholinestérasique sérique ou plasmatique = 60 % de l'activité de base individuelle en fin de poste (dernière modification 2018).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	valeur non déterminée
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	-
Intervalle de coût _____	Méthode Méthode enzymatique : de 10.5 € à 23.0 €, prix moyen 16.48 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 13.5 € à 22.09 €, prix moyen 17.8 € Méthode Spectrophotométrie : 22.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diméthylphosphate urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	Diméthylphosphate urinaire < 60 µg/g. de créatinine (< 65 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 126 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diéthylphosphate urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	Diéthylphosphate urinaire < 16 µg/g. de créatinine (< 22 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 154 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diméthylthiophosphate urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Diméthylthiophosphate urinaire < 49 µg/g. de créatinine (< 63 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 142 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diéthylthiophosphate urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Diéthylthiophosphate urinaire < 6,5 µg/g. de créatinine (< 8 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 170 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Diméthylthiophosphate urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Diméthylldithiophosphate urinaire < 7,3 µg/g. de créatinine (< 7 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 158 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Diéthylldithiophosphate urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Diéthylldithiophosphate urinaire < 0,26 µg/g. de créatinine (< 0,36 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 186 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Oxyde de carbone

Famille	Oxygène et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	47
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	630-08-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Monoxyde de carbone

Dosages disponibles pour cette substance

- Carboxyhémoglobine sanguine
- Oxyde de carbone sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'oxyde de carbone est facilement et rapidement absorbé par les poumons.

Après absorption pulmonaire, l'oxyde de carbone (CO) se fixe à environ 80-90 % sur l'hémoglobine des érythrocytes formant ainsi une combinaison stable mais réversible : la carboxyhémoglobine (HbCO) ; environ 10 à 20 % se fixent à la myoglobine et 1 % aux cytochromes et aux catalases. Les concentrations d'HbCO augmentent rapidement dès le début de l'exposition jusqu'à la 3^{ème} heure après le début de l'exposition pour atteindre un plateau au bout de 6 heures. Le CO passe très bien la barrière placentaire. L'affinité de l'hémoglobine pour le CO est 250 fois supérieures à celle pour l'oxygène.

Le CO n'est pratiquement pas métabolisé avec moins de 1 % de la dose absorbée oxydée en CO₂.

L'élimination se fait dans l'air expiré sous forme inchangée (et pour moins de 1 % en CO₂). Les demi-vies de l'HbCO et du CO dans l'air expiré sont de 1,5 et 5 heures respectivement et peuvent être réduites à 70-90 minutes après oxygénothérapie simple et à 25 minutes sous oxygénothérapie hyperbare à 3 ATA. La décroissance est d'abord rapide (30 à 90 minutes) puis la 2^{ème} phase est plus lente (30 heures).

Indicateurs biologiques d'exposition

Carboxyhémoglobine (HbCO) sanguine : le dosage de la carboxyhémoglobine immédiatement en fin de poste de travail permet d'apprécier l'importance de l'exposition du jour même si l'exposition est relativement constante. Pour être interprétable, ce dosage doit être fait au moins 3 heures après le début de l'exposition et dans les 15 minutes qui suivent l'arrêt de l'exposition. Le taux d'HbCO dépend de l'intensité et de la durée d'exposition. Ce dosage est rapide à réaliser, nécessite un très faible volume de sang, mais manque de précision pour les faibles valeurs. Une assez bonne relation existe entre concentration atmosphérique de CO et concentration sanguine d'HbCO ; il en est de même entre les concentrations d'HbCO et le risque pour la santé. Au delà d'une carboxyhémoglobine de 5 % des effets cardiovasculaires sont observés ; en deçà de 2 % aucun effet n'est observé chez l'homme.

Pour une exposition de l'ordre de 25 ppm (TLV-TWA de l'ACGIH) avec une charge de travail modérée, la concentration d'HbCO est d'environ 3,5 % d'hémoglobine en fin de poste de travail.

La valeur BAT de la Commission allemande (évaluée pour les non-fumeurs) est établie comme valeur plafond en raison des effets toxiques aigus.

Concentration sanguine de CO (oxycarbonémie) : c'est la mesure de la totalité du CO présent dans le sang (dissout et libéré par dénaturation de l'HbCO).

Le dosage du CO sanguin est nécessaire pour la reconnaissance en Maladie Professionnelle au titre du TRG n° 64.

Ces paramètres (HbCO, CO sanguin) sont reliés par la formule :

$$\text{HbCO (\%)} = \text{taux de CO sanguin (ml p. 100 ml)} \times 100 / 1,42 \times \text{concentration de Hb (g/100 ml)}$$

Quand l'hémoglobine est comprise entre 12 et 16 g/dl, cette formule peut être simplifiée :

$$\text{HbCO (\%)} = \text{CO sanguin (ml/100 ml sang)} \times 5$$

Le dosage du CO dans l'air de fin d'expiration en fin de poste, dans les 15 minutes qui suivent l'arrêt de l'exposition et après 3 heures d'exposition est relativement bien corrélé à l'exposition du jour même à l'oxyde de carbone. La technique de dosage est aisée, non invasive, réalisable par un appareil à lecture directe de type Micropac CO (Dräger) ou CO-Tester FIM (Ferno-France). La mesure de ce paramètre doit s'effectuer en respectant la technique suivante : expiration lente après un temps d'apnée de 20 secondes et en évitant toute hyperventilation. Il faut tenir compte de la valeur de base du détecteur qui dépend de la pollution ambiante, ainsi que du délai de remise à zéro de la cellule, ce qui peut nécessiter un temps de latence de plusieurs minutes entre deux mesures. La participation active de l'intéressé et la maintenance régulière des appareils de mesure sont également nécessaires.

Dans la population générale pour le CO dans l'air de fin d'expiration une valeur de moins de 12 ppm est retrouvée chez les non-fumeurs (elle est de 30 à 50 ppm chez les fumeurs de 1 à 3 paquets par jour). Pour le CO dans l'air de fin d'expiration, un indice biologique d'exposition de l'ACGIH de 20 ppm en fin de poste est donné.

Les paramètres HbCO sanguin et CO dans l'air expiré sont reliés par les formules : $HbCO (\%) = CO (ppm) \times 0,15$ ou $HbCO (\%) = - 0,5 + CO (ppm) / 5$.

Interférences - Interprétation

La production endogène de CO correspond à un taux d'HbCO de 0,4 à 0,7 %, pouvant augmenter jusqu'à 2,6 % pendant la grossesse et 4 à 6 % chez les sujets présentant une anémie hémolytique. Des taux d'HbCO de 5-6 % et 7-9 % en moyenne sont observés chez les fumeurs consommant respectivement 1 et 2-3 paquets par jour.

L'interprétation des résultats doit tenir compte du tabagisme, de l'exposition environnementale, de l'existence d'une anémie hémolytique, d'une éventuelle co-exposition à un dihalogénure de méthane, en particulier le dichlorométhane (DCM) (le CO étant un métabolite du DCM, une exposition à 50 ppm pendant 8 heures au DCM entraîne 1,5 à 3 % d'HbCO en fin de poste chez un non-fumeur), d'une oxygénothérapie préalable. La mesure du taux de carboxyhémoglobine doit être réalisée dans l'heure qui suit le prélèvement ; au-delà, elle donne des résultats erronés qui sous-estiment la contamination par l'oxyde de carbone.

Pour le dosage de l'HbCO, l'arrêt du tabac 10 jours avant le prélèvement est utile.

Pour l'interprétation du dosage du CO dans l'air expiré, il faut tenir compte du tabagisme (actif et passif), de la charge de travail, du CO environnemental et de possibles interférences analytiques et d'une co-exposition au DCM. Une contamination lors du recueil du prélèvement doit être évitée ; si ce n'est pas possible, le dosage du CO ou de l'HbCO sanguins sera préféré.

Bibliographie spécifique

- Carbon monoxide. Update 2016. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Carbon monoxide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 474-77, 638 p.
- Laguerre G, Cormier S, Dalle M, Divine C et al. - La mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré. *Concours Med.* 2006 ; 128 (04) : 184-86.
- Rüttimann M, Galliot-Guilley M - Les moyens diagnostiques. Les mesures individuelles : dosages du CO dans l'air expiré. In: Repérer et traiter les intoxications oxycarbonées. CSHPF ; 2005 : 32, 71 p.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- 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 monoxyde de carbone. [no CAS : 630-08-0]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2011 : 79 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Carboxyhémoglobine sanguine*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Carboxyhémoglobine sanguine < 1,5 % chez les non-fumeurs (95 ^{ème} percentile) (FIOH, 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Carboxyhémoglobine sanguine = 3,5 % de l'Hb en fin de poste (mise à jour de la documentation 2016).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Carboxyhémoglobine sanguine = 5 % chez les non-fumeurs en fin de poste (valeur BAT, dernière modification 2000).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Carboxyhémoglobine sanguine = 4 % immédiatement en fin de poste (dernière modification 2013).
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 9.45 € à 11.55 €, prix moyen 9.87 € Méthode Spectrophotométrie : 9.45 € Méthode Mesure de la carboxyhémoglobine : de 8.0 € à 10.85 €, prix moyen 9.55 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Oxyde de carbone sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 28 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 9.45 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Paraquat

Famille	Pesticides autres
Fiche(s) toxicologique(s)	182
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	4685-14-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : 1,1'-Diméthyl-4,4'-bipyridinium

Dosages disponibles pour cette substance

- Paraquat sanguin
- Paraquat urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le paraquat, produit hydrosoluble, est faiblement absorbé par voie cutanée quand la peau est intacte (moins de 0,5 % du produit passe en 5 jours après une application cutanée sur une peau saine) ; en revanche, quand elle est lésée, il peut passer en quantité suffisante pour produire une intoxication systémique grave, voire mortelle ; c'est un ammonium quaternaire, fortement irritant quand il est en solution concentrée : il peut léser la peau, en cas de contact prolongé.

Il est absorbable par voie respiratoire, mais les aérosols produits par les dispositifs de dispersion habituellement utilisés en agriculture ont une granulométrie trop élevée pour qu'il y ait un risque d'intoxication par inhalation chez les travailleurs exposés.

Le paraquat est mal absorbé par voie digestive (5 à 10 %), mais sa toxicité intrinsèque est très élevée et l'ingestion d'une gorgée, peut suffire à produire une intoxication systémique.

Le pic plasmatique se situe 0,5 à 2 heures après une prise orale. Il est beaucoup plus tardif en cas de contamination cutanée. Le paraquat se distribue dans tout l'organisme. Il se concentre dans le poumon : il est accumulé dans les pneumocytes par un mécanisme de transport actif.

Le paraquat n'est pas véritablement métabolisé, puisqu'il est éliminé sous forme inchangée dans les urines, mais dans les cellules, il subit un cycle d'oxydoréductions à un électron qui aboutit à la production de radicaux libres, à la peroxydation des lipides membranaires, à la consommation du glutathion et surtout du NADPH intracellulaire, précipitant la cellule dans une crise énergétique mortelle.

Quand la fonction rénale est normale, 90 % du paraquat sont éliminés dans les urines sous forme inchangée, en 24 heures. La demi-vie du paraquat est de l'ordre de 12 heures ; elle est très prolongée en cas d'insuffisance rénale et l'un des effets de l'intoxication aiguë est justement de produire une tubulopathie aiguë rapidement anurique.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage du paraquat dans le plasma n'est pas utilisé pour la surveillance de l'exposition professionnelle chronique, mais en revanche lors d'intoxication aiguë, ce dosage a une grande valeur pronostique. Une intoxication mortelle est probable quand la concentration sérique de paraquat est supérieure à 2, 0.6, 0.3, 0.16, et 0.1 mg/L, 4, 6, 10, 16 et 24 heures après une ingestion de l'herbicide.

Le dosage du paraquat dans les urines en fin de semaine de travail et fin de poste est utile pour apprécier l'exposition des travailleurs. Pour une exposition à la VME (0,1 mg/m³) les concentrations urinaires en fin de semaine sont de l'ordre de 0,7 mg/L. Le paraquat est absent des urines des sujets non exposés.

Bibliographie spécifique

- Quaternary ammonium compounds. In : Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring, 3th ed. Boca Raton, Lewis Publishers, 2001 : 518-51.
- Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B - Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet*. 1979 ; 2 (8138) : 330-32.

-
- Senanayake N, Gurunathan G, Hart TB, Amerasinghe P et al. - An epidemiological study of the health of Sri Lankan tea plantation workers associated with long term exposure to paraquat. *Br J Ind Med.* 1993 ; 50 (3) : 257-63.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Paraquat sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 186 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Paraquat urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 µmol/L = 186 µg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" en 2016 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2009

Parathion-éthyl

Famille	Pesticides organophosphorés
Fiche(s) toxicologique(s)	83
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	56-38-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes :<ul style="list-style-type: none">Thiophosphate de O,O-diéthyle et de O-4-nitrophényle ;Phosphorothioate de O,O-diéthyle et de O-p-nitrophényle

Dosages disponibles pour cette substance

- Cholinestérases intraérythrocytaires
- Cholinestérases plasmatiques
- p- Nitrophénol urinaire
- Diéthylphosphate urinaire
- Diéthylthiophosphate urinaire
- Parathion sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Facilement absorbé principalement par voies cutanée mais aussi respiratoire (aérosols, poussières) et oculaire et de façon accidentelle par voie digestive. L'absorption cutanée est importante et prolongée. Le parathion se distribue à de nombreux organes et tissus, en particulier dans les tissus riches en lipides, car il est lipophile ; en cas d'intoxication aiguë, il est relargué progressivement à partir du tissu grasseux.

Le parathion est métabolisé dans le foie en paraoxon, puissant inhibiteur des cholinestérases. Ces deux produits sont ensuite rapidement hydrolysés par des estérases avec production d'alkylphosphates (diéthyl- et diéthylthio-phosphates pour le parathion-éthyl) et de p-nitrophénol. Ils sont éliminés dans les urines avec un pic d'excrétion à la 8^{ème} heure après le début de l'exposition. La demi-vie d'élimination du p-nitrophénol est de 8 heures après absorption pulmonaire ; après absorption cutanée, l'élimination est beaucoup plus lente (environ 10 % en 5 jours).

Indicateurs biologiques d'exposition

Les activités des cholinestérases plasmatiques et intraérythrocytaires en fin de poste et fin de semaine sont utilisées pour la surveillance des travailleurs exposés aux organophosphorés et s'appliquent au parathion ; ils sont le reflet des expositions cumulées des semaines précédentes.

La corrélation entre baisse des cholinestérases et effets toxiques n'est pas toujours bonne car ces derniers dépendent de l'importance de la chute des cholinestérases mais aussi de la rapidité de cette chute. Le dosage des cholinestérases plasmatiques et intraérythrocytaires est utilisé comme test de dépistage, témoin des effets des expositions cumulées des semaines précédentes. Ce dosage est le meilleur test pour la détection des effets aigus.

L'ACGIH, pour ces 2 paramètres, recommande de déterminer avant exposition, pour chaque travailleur (du fait de la grande variabilité interindividuelle), au moins une fois par an, l'activité cholinestérasique de base comme la moyenne de deux dosages, à au moins 3 jours d'intervalle, après une période sans exposition d'au moins 30 jours. Un retrait du poste est recommandé jusqu'au retour de l'activité à plus de 80 % du niveau de base.

Le dosage de l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE) est le meilleur indicateur de l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les hématies, mais aussi un bon indice de l'activité cholinestérasique des autres tissus (notamment nerveux) et le meilleur reflet des effets sur la santé. D'autres substances comme certains métaux lourds (plomb, cadmium...), les HAP, certains pesticides (pyréthrine, paraquat) sont susceptibles d'inhiber les AChE.

La valeur guide française (VGF) pour l'activité cholinestérasique intraérythrocytaire est la réduction de l'activité à 70 % de la valeur de référence individuelle. Il ne faut pas tenir compte de cette valeur dont la dernière mise à jour date de 1997 qui fait partie d'une liste provisoire et expérimentale de valeurs guides, sans caractère réglementaire, non publiée au Journal Officiel (voir "Questions-réponses" en page d'accueil).

Le dosage de la butyrylcholinestérase plasmatique ou sérique (BuChE ou cholinestérase plasmatique ou pseudocholinestérase) est souvent préféré parce que l'activité de la BuChE varie parallèlement à celle de l'AChE et que la conservation des prélèvements plasmatiques pour ce dosage est plus facile ; ce paramètre est cependant moins spécifique que l'activité de l'AChE. Il peut être utilisé comme témoin de la baisse des AChE à condition de connaître les limites de sa valeur prédictive : aux faibles doses, les OP n'inhibent pas également ces deux enzymes.

Le BEI de l'ACGIH de 60 % de l'activité individuelle de base pour le dosage de la butyrylcholinestérase plasmatique ou sérique en fin de poste est applicable pour une exposition aux pesticides inhibiteurs des cholinestérases.

Il existe une grande variabilité intra-individuelle des taux des BuChE (coefficient de variation de 3 à 46 %), de nombreuses possibilités d'erreurs (contamination de l'échantillon, stockage trop long de l'échantillon, variations induites par les techniques de dosage ou par les laboratoires plus ou moins expérimentés), une variabilité inter-individuelle (de nombreux facteurs entraînent une diminution de l'activité des cholinestérases plasmatiques : poids, âge, insuffisance hépatocellulaire, médicaments comme les antiglaucomeux et les antipsychotiques) et surtout plusieurs phénotypes d'activité des BuChE dans la population générale : les homozygotes UU ayant une activité BuChE forte, les hétérozygotes UA ayant une activité intermédiaire (75 % environ de l'activité du groupe UU).

Les neuropathies centrales et périphériques qui peuvent survenir au décours d'une intoxication aiguë ou subaiguë par un ester phosphorique s'accompagnent d'une baisse de l'activité de la NTE (Neuropathy target esterase) lymphocytaire. En pratique, cette inhibition n'étant pas spécifique de l'intoxication et le dosage difficile nécessitant l'utilisation d'agents hautement toxiques, ce paramètre est rarement utilisé.

Le dosage du parathion dans le sang a été proposé en fin de poste de travail. Ce paramètre est spécifique mais il existe peu de données chez les populations professionnellement exposées. Il a surtout été utilisé en cas d'intoxications aiguës.

Le dosage du p-nitrophénol dans les urines en fin de poste de travail et fin de semaine est un indicateur sensible de l'exposition récente au parathion. Etant donnée la lenteur de l'absorption cutanée du parathion, cette excrétion peut être très prolongée. Ce paramètre est bien corrélé aux concentrations de parathion sanguin, plus spécifique et plus sensible que l'activité cholinestérasique. Cependant les expositions au nitrobenzène entraînent aussi l'élimination de p-nitrophénol dans les urines. La corrélation entre p-nitrophénol urinaire et cholinestérases intraérythrocytaires n'est pas toujours bonne : l'un reflète l'exposition récente, l'autre l'exposition cumulée des dernières semaines.

Le dosage des alkylphosphates : diéthylthiophosphate (DETP) et diéthylphosphate (DEP) dans les urines de fin de poste (ou début du poste suivant), est un témoin qualitatif de l'exposition aux organophosphorés dont le parathion mais aucune corrélation claire entre les taux d'alkylphosphates et l'inhibition de l'activité des cholinestérases n'a été démontrée. Ces paramètres sont plus sensibles que l'activité cholinestérasique mais non spécifiques d'un organophosphoré donné (par exemple le DETP est un métabolite commun au chlorpyrifos, au diazinon, coumaphos, sulfotep...). Ils sont de plus soumis à une grande variabilité (rôle de l'âge, du poids, de l'alimentation et de l'usage d'insecticides...).

Pour évaluer l'exposition percutanée de la veille, le prélèvement sera effectué avant le poste, le lendemain de l'exposition.

Des taux d'alkylphosphates urinaires non nuls sont retrouvés dans la population générale.

Interférences - Interprétation

L'activité cholinestérasique de base individuelle sera déterminée avant exposition comme la moyenne de deux dosages, à au moins 3 jours d'intervalle, après une période sans exposition d'au moins 30 jours, selon la même méthode et par le même laboratoire (une différence de moins de 20 % entre les 2 résultats devra être trouvée). Les mesures ultérieures, après exposition, peuvent être exprimées en pourcentage de l'activité enzymatique de base individuelle ou en pourcentage d'inhibition (par exemple, 70 % de l'activité de base individuelle correspond à 30 % d'inhibition de l'activité). Une diminution en dessous de 70 % de l'activité de base pour l'AChE (60 % pour la BuChE) ou la présence de signes cliniques (quel que soit le niveau d'activité) impose une éviction jusqu'au retour à 80 % de l'activité de base.

Si le niveau de base des BuChE et/ou AChE est inconnu, un dosage simultané BuChE et AChE peut être utile à l'interprétation des résultats :

L'activité des BuChE diminue plus rapidement que celle des AChE et revient à la normale plus rapidement ;

- si les deux sont diminuées, la contamination par les OP est probable ; faire une épreuve d'éviction du risque d'au moins 3 semaines ce qui confirmera l'hypothèse si les deux enzymes se normalisent ;

- s'il persiste une discordance (AChE normales, BuChE basses), la contamination par les OP est possible car certains OP inhibent plutôt les BuChE que les AChE ; faire une épreuve d'éviction du risque d'au moins 3 semaines :

* si les BuChE se normalisent, la contamination est très probable ;

* si les BuChE restent basses, il faut éliminer certaines pathologies (bilan hépatique) et rechercher secondairement un phénotype anormal (test à la dibucaïne).

Dans l'interprétation des résultats des dosages, il faudra impérativement tenir compte de l'absorption percutanée, de l'exposition à d'autres pesticides type carbamates, ou à certains médicaments à action anticholinergique.

Il est nécessaire de faire appel à des laboratoires expérimentés participant à des contrôles de qualité externes, utilisant la même technique de dosage, et si possible, au même laboratoire. Lors du prélèvement d'AChE, il faut éviter d'agiter le prélèvement afin de prévenir l'hémolyse et le délai entre le prélèvement et le dosage ne doit pas être trop long (< 48 heures). Le prélèvement sera conservé dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

Bibliographie spécifique

- Cholinesterase inhibiting pesticides. Update 2018. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- He F - Biological monitoring of occupational pesticides exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (Suppl. 1) : S69-S76.
- Kavvalakis MP, Tsatsakis AM - The atlas of dialkylphosphates; assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure. *Forensic Sci Int*. 2012 ; 218 (1-3) : 111-22.
- Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, Giordano ME et al. - Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *Biomed Res Int*. 2013 ; 2013 : 1-8.
- Organophosphorus pesticides. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 497-51, 638 p.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport).
- Parathion. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- Sudakin DL, Stone DL - Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: the current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 ; 49 (9) : 771-81.
- Testud F - Insecticides. In: Baud F, Garnier G (Eds) - Toxicologie clinique. 6^{ème} édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 979-99, 1654 p.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Cholinestérases intraérythrocytaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Activité acétylcholinestérasique intraérythrocytaire = 70 % de l'activité de base individuelle en fin de poste (2020).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Activité acétylcholinestérasique intraérythrocytaire = réduction de l'activité à 70 % de la valeur de référence prélevement en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Activité acétylcholinestérasique sanguine = diminution de 30 % de la valeur observée avant exposition (dernière modification < 2007).
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Méthode enzymatique : 23.0 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 27.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Cholinestérases plasmatiques*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Valeur non déterminée : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance".
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	-
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 13.5 € à 22.09 €, prix moyen 17.8 € Méthode Méthode enzymatique : de 10.5 € à 23.0 €, prix moyen 16.48 € Méthode Spectrophotométrie : 22.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *p-Nitrophénol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	p-Nitrophénol urinaire < 3,3 µg/L (< 2,3 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (NHANES, 2018).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	p-Nitrophénol total urinaire = 0,5 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification < 2007).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	p-Nitrophénol urinaire (après hydrolyse) = 500 µg/L après plusieurs postes (dernière modification < 2007).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 139 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Diéthylphosphate urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Diéthylphosphate urinaire < 16 µg/g. de créatinine (< 22 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (ENNS, Fréry N. 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 154 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de Diéthylthiophosphate urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Diéthylthiophosphate urinaire < 6,5 µg/g. de créatinine (< 8,2 µg/L) (95 ^{ème} percentile) (ENNS, Fréry N. 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 170 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 108.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 80.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Parathion sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 291 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 108.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2019 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Pentachlorophénol

Famille	Pesticides organochlorés
Fiche(s) toxicologique(s)	11
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	87-86-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : PCP

Dosages disponibles pour cette substance

- Pentachlorophénol urinaire
- Pentachlorophénol sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Absorbé rapidement par inhalation, par ingestion ou par voie cutanée (parfois de façon prépondérante), le pentachlorophénol (PCP), très lié aux protéines plasmatiques, est distribué dans la plupart des tissus (particulièrement le foie et le cerveau). Le pentachlorophénol plasmatique a une demi-vie de 16 à 18 jours. Une faible fraction du PCP est métabolisée dans le foie par conjugaison au glutathion et par oxydation (tétrachloro-p-hydroquinone). Le produit lui-même et ses métabolites sulfo- ou glucuro-conjugués sont éliminés dans les urines avec un pic d'excrétion 40 heures après la fin de l'exposition, sous formes libre et conjuguée (pour la majeure partie) et une très faible partie dans les fèces (4 %). La demi-vie d'élimination urinaire du PCP est triphasique : 40 heures, 4 jours et 72 jours (pour certains de 15 jours). Environ 90 % du produit sont éliminés en 8 jours. Le pentachlorophénol a tendance à s'accumuler.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages du PCP libre plasmatique ou sérique en fin de poste de travail reflètent l'exposition de plusieurs semaines. Certains auteurs proposent 500 µg/L comme valeur biologique sans effet rénal. Cependant, les données sur la relation avec l'exposition sont peu nombreuses.

La Commission allemande propose une valeur EKA pour le pentachlorophénol plasmatique ou sanguin, sans la chiffrer et sans moment de prélèvement fixé.

Le BEI pour le pentachlorophénol sanguin a été supprimé par l'ACGIH en 2014.

Les dosages du PCP urinaire total en début de poste et fin de semaine de travail sont le reflet de l'exposition chronique. En dehors de toute absorption cutanée, une bonne corrélation existe entre les concentrations urinaires et atmosphériques de PCP. La méthode analytique choisie doit être appropriée au dosage du PCP urinaire total.

La Commission allemande propose une valeur EKA pour le pentachlorophénol urinaire, sans la chiffrer et sans moment de prélèvement fixé.

L'ACGIH n'a pas défini de valeur jugeant la corrélation entre PCP urinaire et atmosphérique insuffisamment documentée.

Ces dosages sont utiles, l'absorption cutanée pouvant être prépondérante.

Interférences - Interprétation

Des concentrations non négligeables de PCP sanguin et urinaire peuvent être retrouvées chez des sujets exposés à l'hexachlorobenzène ou à l'hexachlorocyclohexane. La concentration plasmatique de PCP dans la population générale (contamination par des produits de traitement de bois) ne cesse de décroître depuis ces dix dernières années.

On se méfiera d'une contamination du prélèvement. Des prélèvements le matin avant la prise de poste, en dehors des lieux de travail sont recommandés.

L'ajustement à la créatinine est souhaitable.

Bibliographie spécifique

- Bader M, Zimmer H, Triebig G - Urinary pentachlorophenol in painters and bricklayers in a four-years time interval after the PCP prohibition ordinance in Germany. *Ind Health*. 2007 ; 45 (2) : 338-42.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).
- Heudorf U, Letzel S, Peters M, Angerer J - PCP in the blood plasma: current exposure of the population in Germany, based on data obtained in 1998. *Int J Hyg Environ Health*. 2000 ; 203 (2) : 135-39.
- Pekari K, Luotamo M, Järvisalo J, Lindroos L et al. - Urinary excretion of chlorinated phenols in saw-mill workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 63 (1) : 57-62.
- Pentachlorophenol (PCP). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 509-51, 638 p.
- Pentachlorophenol (PCP). Update 2014. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 215 (1) : 26-35.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Pentachlorophénol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Pentachlorophénol urinaire < 3,3 µg/g. de créatinine (< 2,9 µg/L) (95^{ème} percentile) (ENNS, Fréry N. 2013).

Pentachlorophénol urinaire = 20 µg/g. de créatinine (25 µg/L) (HBM-I allemande) (Schulz C, 2011).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ Pentachlorophénol urinaire : avant le dernier poste de la semaine, sans valeur définie (dernière modification 2014).

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2018).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ début de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 266 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Pentachlorophénol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Pentachlorophénol sérique < 6 µg/L (95^{ème} percentile) (Heudorf U, 2000).

Pentachlorophénol sérique = 40 µg/L (HBM-I allemande) (Schulz C, 2011).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Valeur EKA de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2018).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 266 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Phénol

Famille	Phénol et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	15
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	108-95-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Monohydroxybenzène

Dosages disponibles pour cette substance

- Phénol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le phénol pénètre rapidement dans l'organisme par toutes les voies, la voie cutanée pouvant être prépondérante en milieu professionnel (que le phénol soit sous forme liquide ou vapeur). La rétention pulmonaire passe de 80 % après le début de l'exposition à 70 % à la fin d'un poste de travail de 8 heures. Une absorption de 35% est rapportée après application cutanée de solution camphrée contenant du phénol.

Le phénol est principalement glucuro- et sulfoconjugué et, pour une moindre part, oxydé en hydroquinone et pyrocatechol. Il est rapidement distribué dans tous les organes mais surtout le foie, les reins et les poumons.

L'élimination est principalement urinaire, sous forme de dérivés glucuro- et sulfoconjugués (excrétés avec un ratio de 3,7 :1 pour une exposition inférieure à 5 ppm). L'élimination est monophasique avec une demi-vie de 3 à 4 heures ; elle est complète en 16 heures (24 heures après exposition par voie cutanée). Des traces de pyrocatechol et d'hydroquinone sont retrouvées dans les urines. Moins de 1 % de phénol est éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée. Il n'y a pas d'accumulation de phénol dans l'organisme au cours de la semaine.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le **dosage du phénol total urinaire** en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique de l'exposition. Cet indicateur n'est pas spécifique.

Les valeurs BEI de l'ACGIH, BLV du SCOEL et BAL du FIOH ont été établies sur la base d'une relation entre les concentrations atmosphériques et urinaires de phénol et correspondent à une exposition moyennée sur 8 heures à 5 ppm (ACGIH) et 2 ppm (SCOEL, FIOH) respectivement (VLEP 8 heures réglementaire contraignante de 2 ppm en France).

Pour une exposition au phénol, la Commission allemande propose une valeur BLW pour le phénol total urinaire (après hydrolyse) à 200 mg/L en fin d'exposition ou fin de poste de travail (BLW ou Biological guidance value: valeur fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles une valeur BAT ne peut être établie. L'observance de cette valeur n'exclut pas un risque d'effets sur la santé) (Voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétations (VBI)).

Le **dosage du phénol total sanguin** a aussi été proposé pour la surveillance biologique des sujets exposés, mais les données sont peu nombreuses.

Interférences - Interprétation

Le dosage du phénol urinaire n'est pas spécifique : une co-exposition au benzène (métabolisé en phénol), à des médicaments (lotions camphrées, pastilles antiseptiques pour la gorge, préparations antiacides) est à prendre en compte.

On évitera toute contamination de l'échantillon.

L'ajustement à la créatinine est recommandé (la concentration dépendant de la diurèse).

Bibliographie spécifique

- Botta A, Michel MP - Actualisation du dosage des phénols urinaires. *Arch Mal Prof.* 1994, 55 (3) : 214-17.

-
- Lewalter J, Leng G - Phenol, Addendum (2003). The MAK-Collection for occupational health and safety, part II : BAT Value Documentations, vol. 4, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, 2005 : 201-05.
 - Phenol. Update 2006. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
 - Phenol and derivatives. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 472-74, 638 p.
 - Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Phenol. SCOEL/SUM/16. European Commission, 2003.
 - Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
 - TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2021. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Phénol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Phénol urinaire : 19 mg/L (95^{ème} percentile) (FIOH, 2013)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ Phénol urinaire : 120 mg/g. de créatinine en fin de poste (SCOEL, 2003)

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ Phénol urinaire (avec hydrolyse) : 250 mg/g. de créatinine en fin de poste (ACGIH, 2006)

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Valeur BLW de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (DFG, 2005)

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ Phénol urinaire : 1,3 mmol/L (soit 120 mg/L) en fin de poste et fin de semaine (FIOH, 2008)

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 94 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 36.0 €
Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 30.0 €
Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 16.5 €
Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage", "Bibliographie" en 2021.

Phtalate de benzyle et de butyle

Famille	Phtalates
Fiche(s) toxicologique(s)	317
Fiche(s) Metropol	168
Numéro CAS principal	85-68-7
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : benzylbutylphtalate, BBP, BBzP, Ester benzylique et butylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique

Dosages disponibles pour cette substance

- Mono-benzylphtalate (MBzP) total urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – Métabolisme Anses, 2017]

Très peu d'informations sont disponibles chez l'homme.

Aucune donnée n'a été retrouvée sur l'absorption par voie respiratoire (même si elle ne peut être exclue en présence d'aérosols). L'absorption par voie cutanée n'est pas quantifiée.

Le métabolisme du BBzP est caractérisé après administration par voie orale. Le BBzP est d'abord hydrolysé par les estérases (présentes notamment dans le tube digestif ou le foie) en monoesters simples et alcools : mono-benzyl-phtalate (MBzP), métabolite principal et butanol, ainsi que, pour une moindre part, en mono-n-butyl-phtalate (MnBP) et en alcool benzylique, métabolites mineurs. Les monoesters sont principalement conjugués à l'acide glucuronique.

Après administration par voie orale chez des volontaires de BBzP (doses de 253 et 506 µg), il est rapidement éliminé dans les urines (dans les 24 heures), 67 et 78 % respectivement sous forme de MBzP et 6%, pour la plus forte dose administrée, sous forme de MnBP (non détecté pour la plus faible dose administrée) Anderson et al., 2001]. Ces deux métabolites sont excrétés, sous forme conjuguée majoritairement (plus de 90 % pour le MBzP urinaire) et libre.

Indicateurs biologiques d'exposition :

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du mono-benzyl-phtalate (MBzP) total urinaire en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés car il s'agit du métabolite principal du butylbenzyl phtalate (BBzP). Il est, de plus, spécifique. Les études de terrain disponibles ne permettent pas d'établir une corrélation entre les concentrations urinaires de MBzP et les concentrations atmosphériques de BBzP ou des effets sur la santé. Le MBzP peut être présent dans les urines de la population générale non professionnellement exposée.

En 2017, le comité d'experts spécialisé VLEP de l'Anses a estimé qu'il n'était pas possible d'établir une VLB (valeur limite biologique) à partir des données disponibles. Une VBR (valeur biologique de référence) a été proposée sur la base des données de l'enquête de santé publique américaine NHANES (2009-2010) (95^{ème} percentile des concentrations urinaires en MBzP dans la population générale adulte), en l'absence de données en France au moment de la publication du rapport [Anses, 2017]. Publiées en 2019, les données de biosurveillance de l'étude française Esteban permettent d'estimer le 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de MBzP total, notamment chez les adultes âgés de 18 à 74 ans (2014-2016) [Santé publique France, 2019] (Voir Renseignements utiles pour le dosage).

Dans une étude évaluant l'exposition aux phtalates chez 155 salariés travaillant dans 8 secteurs industriels différents aux USA entre 2003 et 2005, les moyennes géométriques des concentrations urinaires de MBzP total (libre et conjugué) en fin de poste dépassaient celle observée dans la population générale américaine adulte (NHANES 2001-2002) dans trois secteurs : 70 µg/g de créatinine (minimum-maximum 5,1-438), 40,4 µg/g de créatinine (10,2-125) et 17 µg/g de créatinine (5,8-49,8) dans les secteurs des joints en caoutchouc, bottes en caoutchouc et filtres de véhicules, respectivement [Hines et al., 2009]. Elles étaient significativement supérieures en fin de poste par rapport au milieu de poste dans les deux premiers secteurs.

Des valeurs de Biomonitoring équivalents (BEs) basées sur une approche du risque sanitaire (voir Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation, lien à insérer) pour la concentration de MBzP urinaire ont également été proposées [Aylward et al., 2009] (Voir Renseignements utiles pour le dosage).

Le dosage du mono-n-butyl-phtalate (MnBP) urinaire en fin de poste de travail, métabolite mineur, non détecté lors de faibles expositions, et non spécifique (métabolite commun au phtalate de di-n-butyle), n'est pas retenu pour la SBEP au BBzP. Le MnBP peut être retrouvé dans les urines de la population générale non professionnellement exposée (voir Phtalate de dibutyle).

Interférences - Interprétation :

Interférences – Interprétation [Anses, 2017]

Le caractère ubiquitaire du BBzP dans l'environnement non professionnel (alimentation, cosmétiques, revêtement de sol en vinyle...) est un facteur de variabilité des concentrations urinaires de MBzP.

L'utilisation de flacons en polypropylène (exempts de toute contamination par les phtalates) est préconisée pour les prélèvements urinaires.

Bibliographie spécifique

- Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, Massey RC et al. - A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam.* 2001 ; 18 (12) : 1068-74.
- Aylward LL, Hays SM, Gagné M, Krishnan K - Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009 ; 55 (3) : 259-67.
- Hines CJ, Nilsen Hopf NB, Deddens JA, Calafat AM et al. - Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (1) : 1-17.
- Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Volume Two: NHANES 2011-2016. CDC, March 2021 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le butylbenzyl-phthalate (BBzP). Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. Édition scientifique. Anses, 2017 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2013SA0104Ra.pdf>).

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono-benzylphthalate (MBzP) total urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ MBzP total urinaire : 40 µg/L (30 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) (VBR, ANSES, 2017)

MBzP total urinaire : 32 µg/L (41 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban 2014-2016) (Santé publique France, 2019)

MBzP total urinaire : 38 µg/L (28 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 20 ans) (NHANES 2015-2016) (NHANES, 2021)

MBzP urinaire = 12 mg/L (15 mg/g de créatinine), valeur de Biomonitoring equivalents (Bes) basée sur la Tolerable Daily Intake TDI de 0,5 mg/kg pc.j (EFSA, 2005) (Aylward et al., 2009)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ ---

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 256 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2021.

Phtalate de bis(2-éthylhexyle)

Famille _____ Phtalates

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 161

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 117-81-7

Substances concernées _____

■ **Synonymes :**

DEHP ; Phtalate de di-(2-éthylhexyle) ; Di-2-éthylhexylphtalate

Dosages disponibles pour cette substance

- Mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (5OH-MEHP) urinaire
- Mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate (5oxo-MEHP) urinaire
- Mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP) urinaire
- Mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP) urinaire
- Mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate (2cx-MMHP) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le DEHP pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation (pour plus de 75 %) mais aussi faiblement par voie cutanée (pour 2 à 5 %) ; l'absorption digestive est rapide et importante (de l'ordre de 50 à 75 %).

Le DEHP se distribue dans le foie, le rein, les testicules et le sang.

Le métabolisme du DEHP aboutit à la formation d'une vingtaine de métabolites. Le DEHP est d'abord hydrolysé (par des estérases ou lipases lors d'une ingestion) avec formation du mono(2-éthylhexylphtalate) (MEHP), métabolite majoritaire dans le sang, et du 2-éthylhexanol, lui-même étant rapidement hydrolysé en acide 2-éthylhexanoïque (2-EHA). Puis le MEHP est oxydé en différents métabolites et dans une moindre mesure hydrolysé en acide ortho-phtalique. Le métabolisme oxydatif débute par une hydroxylation de la chaîne éthylhexyl en différentes positions ; il se forme alors des alcools primaires ou secondaires qui sont ensuite oxydés en acides carboxyliques.

Quatre métabolites secondaires du MEHP sont retrouvés dans le sang, chez l'homme : le mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP), le mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (5OH-MEHP), le mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate (5oxo-MEHP) et le mono(2-carboxyméthyl)hexylphtalate (2cx-MMHP). Ces métabolites sont excrétés sous forme conjuguée à l'acide glucuronique pour environ 60 %.

Sous sa forme libre, le DEHP a une demi-vie sanguine courte de l'ordre de 28 minutes ; le MEHP a une première demi-vie sanguine d'environ 30 minutes et une seconde demi-vie supérieure à 3 heures. Les métabolites (5oxo-MEHP, 5OH-MEHP, 5cx-MEPP) ont des demi-vies sanguines comprises entre 2 et 2,5 heures tandis que le 2cx-MMHP présente une demi-vie dans le sang plus longue, d'environ 5 heures.

Les métabolites sont éliminés pour une grande partie dans les urines, avec une cinétique d'élimination biphasique : une première demi-vie de 2 à 3 heures pour les 5 métabolites et une seconde demi-vie de 5 heures pour le MEHP, de 10 heures pour les 5oxo-MEHP et 5OH-MEHP, de 12 à 15 heures pour le 5cx-MEPP et de 24 heures pour le 2cx-MMHP. Une étude sur volontaires a montré que 74,2 % de la dose de DEHP ingérée sont éliminés sous la forme des 5 métabolites : MEHP (7,3 %), 5OH-MEHP (24,7 %), 5oxo-MEHP (14,9 %), 5cx-MEPP (21,9 %) et 2cx-MMHP (5,4 %) ; d'autres auteurs retrouvent de 10 à 25 % de la dose ingérée dans les urines.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du MEHP urinaire en fin de poste de travail et/ou fin de semaine peut être proposé pour le suivi biologique des expositions en milieu professionnel. Ce paramètre est spécifique d'une exposition au DEHP. Il présente cependant une variabilité interindividuelle de l'ordre de 30 %, supérieure à celle des métabolites secondaires ; il peut être utile de le compléter par un dosage en début de poste et début de semaine pour prendre en compte les apports extraprofessionnels. De plus, il existe un risque de surestimation de l'exposition en raison de la transformation possible du DEHP en MEHP au moment du prélèvement. Une corrélation avec l'intensité de l'exposition des jours précédents a été montrée par certains auteurs.

La Commission allemande propose une valeur BLW de 4 mg/g. de créatinine pour la somme des métabolites MEHP + 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP +

5cx-MEPP urinaires (après hydrolyse) en fin de poste, après plusieurs postes.

Dans une étude récente française chez les salariés de 6 entreprises professionnellement exposés au DEHP, des concentrations médianes de MEHP en fin de poste de 29 µg/L (18 µg/g. de créatinine) sont notées avec des variations importantes en fonction des secteurs d'activité : les médianes les plus élevées 55,9 - 52 et 41,9 µg/L (soit 41 - 39,5 et 25,9 µg/g. de créatinine) sont rapportées dans le secteur de l'application de plastisols, la production de granulés à base de DEHP et la fabrication de papiers peints vinyliques respectivement ; des médianes plus basses 18,3 et 5,6 µg/L (soit 12,4 et 4,9 µg/g. de créatinine) sont observées dans le moulage de polymères et la production de DEHP respectivement. L'INRS a proposé pour le MEHP urinaire une valeur guide de 250 µg/L en fin de poste (100 µg/g. de créatinine), valeur basée sur le 95^{ème} percentile des 259 concentrations urinaires dans cette étude.

Le dosage du 5cx-MEPP urinaire en fin de poste de travail (ou fin de période d'exposition) et fin de semaine est préconisé pour la surveillance biologique de l'exposition au DEHP. Avec le 5OH-MEHP, ils représentent les fractions urinaires les plus importantes parmi les 4 métabolites secondaires ; il peut être utile de le compléter par un dosage en début de poste et début de semaine pour prendre en compte les apports extraprofessionnels. Une corrélation avec l'intensité de l'exposition des jours précédents a été montrée. Etant donné sa demi-vie supérieure à 12 heures, il peut s'accumuler (très faiblement) au cours de la semaine de travail. Lors d'un suivi sur plusieurs jours consécutifs, un prélèvement en début de poste peut renseigner sur un effet d'accumulation ou non en cours de semaine et témoigner d'une exposition en toute fin de journée de travail de la veille. Il existe une variabilité interindividuelle de l'ordre de 20 à 25 % pour ce paramètre.

Le CES VLEP recommande ce paramètre comme IBE pertinent, sans VLB chiffrée associée. En effet, les études de terrain n'ont pas permis d'établir de relation entre les concentrations atmosphériques de DEHP et les concentrations urinaires de 5cx-MEPP.

La Commission allemande propose une valeur BLW pour la somme de plusieurs métabolites urinaires (voir dosage du MEHP urinaire).

Dans une étude récente française chez les salariés de 6 entreprises professionnellement exposés au DEHP, des concentrations médianes de 5cx-MEPP en fin de poste de 84 µg/L (50 µg/g. de créatinine) sont observées avec des variations importantes en fonction des secteurs d'activité : les médianes les plus élevées 166,4 - 134,6 et 103,7 µg/L (soit 105,1 - 78,6 et 63 µg/g. de créatinine) sont rapportées dans la production de granulés à base de DEHP, la fabrication de papiers peints vinyliques et le secteur de l'application de plastisols respectivement ; des médianes plus basses 34,3 et 18,8 µg/L (soit 27,7 et 14,3 µg/g. de créatinine) sont observées dans le moulage de polymères et la production de DEHP respectivement. L'INRS a proposé pour le 5cx-MEPP une valeur guide de 500 µg/L en fin de poste (280 µg/g. de créatinine), valeur basée sur le 95^{ème} percentile des 259 dosages urinaires dans cette étude.

Le dosage du 5OH-MEHP urinaire en fin de poste et fin de semaine est utile pour la surveillance biologique et reflète l'exposition récente aux phtalates. Avec le 5cx-MEHP, ils représentent les fractions urinaires les plus importantes parmi les 4 métabolites secondaires ; il peut être utile de le compléter par un dosage en début de poste et début de semaine pour prendre en compte les apports extraprofessionnels. Une corrélation avec l'intensité de l'exposition au DEHP est retrouvée par certains auteurs. Il existe une variabilité interindividuelle de l'ordre de 20 à 25 % pour ce paramètre.

La Commission allemande propose une valeur BLW pour la somme de plusieurs métabolites urinaires (voir dosage du MEHP urinaire).

Des taux urinaires variables de 5OH-MEHP en fin de poste sont rapportés en fonction du secteur d'activité : moyenne géométrique de 97,1 µg/g. de créatinine chez des salariés de la production de film PVC ou de granulés à base de DEHP (Taiwan) ; médianes de 70 et 22,1 µg/g. de créatinine dans la fabrication de bottes en caoutchouc et de phtalates respectivement (Etats-Unis).

Le dosage du 5oxo-MEHP urinaire en fin de poste et fin de semaine est utile pour la surveillance biologique ; il reflète l'exposition récente aux phtalates. Un dosage en début de poste permet d'attester d'une exposition en toute fin de journée de travail la veille ou attester d'une accumulation. Une corrélation avec l'intensité de l'exposition au DEHP est retrouvée par certains auteurs. Ce paramètre est spécifique mais quantitativement moins important que le 5cx-MEPP et le 5OH-MEHP. Il existe une variabilité interindividuelle de l'ordre de 20 à 25 % pour ce paramètre.

La Commission allemande propose une valeur BLW pour la somme de plusieurs métabolites urinaires (voir dosage du MEHP urinaire).

Des taux urinaires variables de 5oxo-MEHP en fin de poste sont rapportés en fonction du secteur d'activité : moyenne géométrique de 77,4 µg/g. de créatinine chez des salariés de la production de film PVC ou de granulés à base de DEHP (Taiwan) ; médianes de 41,3 et 14,8 µg/g. de créatinine dans la fabrication de bottes en caoutchouc et la fabrication de phtalates respectivement (Etats-Unis).

Le dosage du 2cx-MMHP urinaire en fin de poste et fin de semaine a pu être proposé mais étant donné l'absence de donnée en milieu professionnel et le faible pourcentage de DEHP éliminé sous cette forme, ce dosage n'est pas préconisé pour la surveillance biologique des sujets professionnellement exposés.

Le dosage de l'acide 2-éthylhexanoïque urinaire (2-EHA) en fin de poste a pu être proposé par certains auteurs. Dans une étude récente française chez les salariés professionnellement exposés au DEHP, des concentrations médianes de 2-EHA en fin de poste de 70 µg/L (50 µg/g. de créatinine) sont retrouvées. Ce paramètre n'est pas spécifique de l'exposition au DEHP.

Biomonitoring Equivalents (BEs) : pour la somme des métabolites (MEHP + 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP) = 660 µg/L (850 µg/g. de créatinine), (MEHP + 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP + 5cx-MEPP) = 1000 µg/L (1300 µg/g. de créatinine) et (MEHP + 5OH-MEHP + 5oxo-MEHP + 5cx-MEPP + 2cx-MMHP) = 1100 µg/L (1400 µg/g. de créatinine) (sur les urines de 24 heures), issu de la Tolerable Daily Intake (TDI) de l'EFSA de 2005 (Aylward LL, 2009).

Interférences - Interprétation

Les échantillons urinaires doivent être au mieux congelés le plus vite possible à -20°C. On utilisera pour le dosage du MEHP, des tubes de prélèvement

en polypropylène car certains plastiques comme les PVC peuvent contenir du DEHP susceptible de s'hydrolyser en MEHP.

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte de l'alimentation qui est une des sources principales de DEHP dans la population générale (emballages plastifiés et chauffés).

Il faudra tenir compte également d'une possible contamination dans certaines professions de santé par du matériel médical (cathéter par exemple).

Lors de la synthèse du DEHP, le 2-éthylhexanol est utilisé et le 2-EHA retrouvé dans les urines n'est pas forcément lié à la seule exposition au DEHP ; il faudra en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Bibliographie spécifique

- Aylward LL, Hays SM, Gagné M, Krishnan K - Derivation of Biomonitoring Equivalents for di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009 ; 55 (3) : 249-58.
- Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL et al. - Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 ; 216 (2) : 170-74.
- Dirven HA, van den Broek PH, Arends AM, Nordkamp HH et al. - Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 64 (8) : 549-54.
- Fong JP, Lee FJ, Lu IS, Uang SN et al. - Estimating the contribution of inhalation exposure to di(2-ethylhexyl phthalate (DEHP) for PVC production workers, using personal air sampling and urinary metabolite monitoring. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 ; 217 (1) : 102-09.
- Gaudin R, Marsan P, Ndaw S, Robert A, Ducos P - Biological monitoring of exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in six French factories: a field study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 ; 84 (5) : 523-31.
- Gaudin R, Marsan P, Robert A, Ducos P et al. - Biological monitoring of occupational exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate: survey of workers exposed to plastisols. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 ; 81 (8) : 959-66.
- Gaudin R, Marsan P, Ndaw S, Robert A - Surveillance biologique de l'exposition au phtalate de di-(2-éthylhexyle) (DEHP) dans six entreprises françaises. Vu du terrain TF 205. *Réf Santé Trav*. 2013 ; 133 : 29-42. Doc INRS **TF 205**¹¹
- Göen T, Eckert E, Schäferhenrich A, Hartwig A - Allocation of reliable analytical procedures for human biomonitoring published by the DFG Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. *Int J Hyg Environ Health*. 2012 ; 215 (2) : 233-37.
- Hines CJ, Nilsen Hopf NB, Deddens JA, Calafat AM et al. - Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann Occup Hyg*. 2009 ; 53 (1) : 1-17.
- Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J - Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates--determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res*. 2003 ; 93 (2) : 177-85.
- Koch HM, Haller A, Weiss T, Käfferlein HU et al. - Phthalate exposure during cold plastisol application--a human biomonitoring study. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 100-06.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 215 (1) : 26-35.
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res*. 2018 ; 164 : 597-624.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le di(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP). Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2016 : 68 p.
- 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)phthalate (DEHP) [n° CAS : 117-81-7]. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2011 : 131 p.
- Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H et al. - Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res*. 2011 ; 111 (6) : 761-64.

¹¹ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/DMT/TI-TF-205/tf205.pdf>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (5OH-MEHP) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

5OH-MEHP urinaire < 30,4 µg/L (< 47,1 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

5OH-MEHP urinaire < 26,5 µg/L (< 21 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019).

5OH-MEHP urinaire < 30 µg/L (95^{ème} percentile) (Schulz C, 2011) (Göen T, 2012).

5OH-MEHP + 5cx-MEHP urinaires < 50 µg/L (95^{ème} percentile) (Schulz C, 2011).

5oxo-MEHP + 5OH-MEHP urinaires = 750 µg/L pour les hommes > 14 ans et 300 µg/L pour les femmes en âge de procréer (HBM-I allemande) (Schulz C, 2011).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Valeur BLW : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2017).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 294 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €
Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse haute résolution : 270.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono(2-éthyl-5-oxo-hexyl)phtalate (5oxo-MEHP) urinaire*

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

5oxo-MEHP urinaire < 18,5 µg/L (< 29 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

5oxo-MEHP urinaire < 18,2 µg/L (< 13 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019).

5oxo-MEHP urinaire < 20 µg/L (95^{ème} percentile) (Schulz C, 2011) (Göen T, 2012).

5OH-MEHP + 5cx-MEHP urinaires < 50 µg/L (95^{ème} percentile) (Schulz C, 2011).

5oxo-MEHP + 5OH-MEHP urinaires = 750 µg/L pour les hommes > 14 ans et 300 µg/L pour les femmes en âge de procréer (HBM-I allemande) (Schulz C, 2011).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur BLW : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2017).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 292 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse haute résolution : 270.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP) urinaire*

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

MEHP urinaire < 6,2 µg/L (9,6 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

MEHP urinaire < 6,4 µg/L (6 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur BLW : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2017).

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 278 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse haute résolution : 270.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono(5-carboxy-2-éthylpentyl)phtalate (5cx-MEPP) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	5cx-MEPP urinaire = 200 µg/g. de créatinine (sans distinction du statut tabagique) (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2016).
	5cx-MEPP urinaire < 42,7 µg/L (28,8 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019).
	5cx-MEPP urinaire < 30 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Schulz C, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BLW : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2017).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 308 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse haute résolution : 270.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono[(2-carboxyméthyl)hexyl]phtalate (2cx-MMHP) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 308 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse haute résolution : 270.0 €

Historique

Fiche créée en 2013 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage", "Bibliographie" en 2019 et "Renseignements utiles sur la substance" en 2018

Phtalate de dibutyle

Famille	Phtalates
Fiche(s) toxicologique(s)	98
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	84-74-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Phtalate de di-n-butyle ; DBP ; DnBP ; Di-n-butylphtalate

Dosages disponibles pour cette substance

- Mono-n-butyl-phtalate (MnBP) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le di-n-butyl-phtalate (DnBP) pénètre dans l'organisme par inhalation et également par voies cutanée et digestive, mais cette absorption n'est pas quantifiée. Le DnBP se distribue dans tout l'organisme.

Quelle que soit la voie d'absorption, le DnBP est d'abord hydrolysé (avant même son absorption, par une lipase pancréatique, en cas de pénétration par voie digestive) avec formation d'un monoester : le mono-n-butyl-phtalate (MnBP), métabolite principal. Puis le MnBP peut subir une oxydation de sa chaîne latérale avec formation de métabolites secondaires (le mono-3-carboxypropyl-phtalate (MCP) et le mono-3-hydroxy-n-butyl-phtalate (MHBP)) et, dans une moindre mesure, une hydrolyse avec formation d'acide ortho-phtalique.

Les trois principaux métabolites (MnBP, MCP et MHBP) sont excrétés dans les urines. Dans une étude par ingestion de DnBP chez des volontaires, il est montré que le MnBP est éliminé rapidement (environ 64 à 73 % dans les 24 heures), sous forme essentiellement glucuro-conjuguée (94 % du MnBP total urinaire) et libre. La demi-vie du MnBP serait de l'ordre de 4 à 8 h. Les autres métabolites sont éliminés pour une grande partie dans les urines, avec une demi-vie d'élimination de 8 à 48 h.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du MnBP total urinaire en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique (SBEP) des sujets professionnellement exposés car il s'agit du métabolite principal du DnBP. Afin de prendre en compte les apports extraprofessionnels, il peut être utile de compléter par un 2^{ème} dosage en début de poste – début de semaine. En outre, le MnBP est un métabolite commun au DnBP et au benzylbutyl-phtalate.

En raison des nombreuses applications du DnBP et du benzylbutyl-phtalate, le MnBP est mesurable dans les urines de la plupart des individus de la population générale non professionnellement exposée.

Les études de terrain disponibles ne permettent pas d'établir une corrélation entre concentration atmosphérique de DnBP et concentration urinaire de MnBP, ni entre concentrations urinaires de MnBP et effets sur la santé.

Chez 156 travailleurs exposés à différents phtalates dont le DnBP et travaillant dans 8 secteurs industriels différents, les taux de MnBP urinaires en fin de poste variaient d'un facteur 30 entre les différents secteurs. Les médianes des concentrations urinaires de MnBP les plus importantes, de l'ordre de 360 - 400 µg/g. de créatinine (ou 640 à 1 010 µg/L), étaient observées dans les secteurs de la production de phtalates ou de la fabrication de tuyaux en caoutchouc. Dans cette même étude, la médiane des concentrations urinaires de MnBP en fin de poste dans les salons de manucure était de l'ordre de 39 µg/g. de créatinine (ou 38 µg/L), avec des maxima pouvant atteindre 119 µg/g. de créatinine (ou 147 µg/L).

Chez 37 manucures exposées au DnBP, des concentrations urinaires médianes de MnBP en fin de poste étaient de l'ordre de 87 µg/L (avec un 75^{ème} percentile à 160 µg/L) ; l'utilisation d'une ventilation et/ou de gants permet de diminuer ces concentrations de 25 % environ.

Le dosage du MCP urinaire en fin de poste de travail a pu être proposé mais étant donné son manque de spécificité (métabolite commun au di-n-octyl-phtalate) et le peu de données disponibles en milieu professionnel, ce dosage n'est pas retenu pour la SBEP. Le MCP peut être retrouvé dans les urines de la population générale non professionnellement exposée (34 µg/L ou 32 µg/g. de créatinine pour le 95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans).

Chez 156 travailleurs exposés à différents phtalates dont le DnBP et travaillant dans 8 secteurs industriels différents, la médiane des taux de MCP urinaires en fin de poste variait de 1,8 à 6,7 µg/g. de créatinine (ou de inférieur à la limite de détection (LOD) jusque 13,4 µg/L) en fonction des secteurs,

avec des maxima pouvant atteindre 70 µg/g. de créatinine (ou 80 µg/L). A noter que dans cette étude, la médiane des concentrations urinaires de MCPP en fin de poste dans les salons de manucure était inférieure à 1,8 µg/g. de créatinine.

Le dosage du MHPB urinaire en fin de poste de travail a pu être proposé mais étant donné l'absence de donnée en milieu professionnel et en population générale, ce dosage n'est pas préconisé pour la SBEP.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte de l'utilisation de cosmétiques (vernis à ongles, parfums, laques, tous produits en bombes aérosols, ...), des traitements médicamenteux qui peuvent être responsables d'une augmentation des concentrations urinaires de MnBP, du fait de la présence de DnBP dans les excipients, de la prise de compléments alimentaires. Le DBP est un plastifiant (présent dans les colles, poches plastiques, articles en caoutchouc...).

Même si le MnBP est un métabolite mineur du benzylbutyl-phthalate (BBzP) (avec des quantités de MnBP produites lors de l'exposition au BBzP très faibles comparées à celles produites lors de l'exposition au DBP), il faudra en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Dans tous les cas, prendre contact avec le laboratoire ; en effet les prélèvements urinaires doivent être réalisés sur des tubes préalablement testés et ne présentant pas de niveaux détectables de phtalate ; de plus la congélation rapide à -20°C des échantillons urinaires est le plus souvent préconisée.

Bibliographie spécifique

- Aylward LL, Hays SM, Gagné M, Krishnan K - Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009 ; 55 (3) : 259-67.
- Colacino JA, Harris TR, Schechter A - Dietary intake is associated with phthalate body burden in a nationally representative sample. *Environ Health Perspect.* 2010 ; 118 (7) : 998-1003.
- Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3). Note d'accompagnement. Rapport d'étude. ANSES, 2015 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>).
- Hines CJ, Nilsen Hopf NB, Deddens JA, Calafat AM et al. - Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (1) : 1-17.
- Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- Kelley KE, Hernández-Díaz S, Chaplin EL, Hauser R et al. - Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. *Environ Health Perspect.* 2012 ; 120 (3) : 379-84.
- Koch HM, Lorber M, Christensen KL, Pålme C et al. - Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 ; 216 (6) : 672-81.
- Kwapniewski R, Kozaczka S, Hauser R, Silva MJ et al. - Occupational exposure to dibutyl phthalate among manicurists. *J Occup Environ Med.* 2008 ; 50 (6) : 705-11.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).
- Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res.* 2018 ; 164 : 597-624.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs biologiques de référence pour le di-n-butyl-phthalate (DnBP). Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2017 (<https://www.anses.fr/fr/content/vlep-consultation-en-aval-des-expertises>).
- Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T et al. - Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. *Environ Health Perspect.* 2015 ; 123 (10) : 928-34.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono-n-butyl-phthalate (MnBP)* urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

MnBP urinaire < 70 µg/L (50 µg/g. de créatinine) (VBR ANSES, 2017).

MnBP urinaire < 67,2 µg/L (88,2 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

MnBP urinaire < 44,1 µg/L (33 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019).

Biomonitoring Equivalents (BEs) : MnP urinaire (sur les urines de 24 heures) = 0,2 mg/L (0,28 mg/g. de créatinine), issu de la Tolerable Daily Intake (TDI) de l'EFSA de 2005 (Aylward LL, 2009).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 226 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2016 - Mise à jour des parties "Bibliographie" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2019, "Renseignements utiles sur la substance" en 2017.

Phtalate de diéthyle

Famille _____ Phtalates

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 84-66-2

Substances concernées _____
▪
▪ **Synonymes :**
DEP ; Diéthylphtalate

Dosages disponibles pour cette substance

- Mono-éthyl-phtalate (MEP) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le diéthylphtalate (DEP) peut pénétrer dans l'organisme par inhalation, par ingestion et par voie cutanée mais cette absorption n'est pas quantifiée. Le DEP se distribue dans tout l'organisme.

Quelle que soit la voie d'absorption, le DEP est d'abord hydrolysé (par une lipase pancréatique dès avant l'absorption, en cas de pénétration par voie digestive) avec formation d'un monoester : le mono-éthyl-phtalate (ou phtalate de monoéthyle ou MEP), métabolite principal. Puis le MEP peut subir une oxydation de sa chaîne latérale avec formation de métabolites secondaires, ainsi qu'une hydrolyse avec formation d'acide ortho-phtalique.

Ces métabolites (MEP et acide ortho-phtalique) sont excrétés dans les urines, le MEP étant éliminé sous formes glucuro- et sulfo-conjuguées. Une faible partie est probablement éliminée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination du MEP serait de l'ordre de 3-4 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le **dosage du MEP urinaire** en fin de poste de travail est proposé pour la surveillance biologique (SBEP) des sujets professionnellement exposés. Afin de prendre en compte les apports extraprofessionnels, il peut être utile de compléter par un 2^{ème} dosage en début de poste – début de semaine. Il existe, pour un même individu, une grande variabilité des taux de MEP urinaire dans la journée, avec des taux plus bas le matin et un pic en milieu de journée.

En raison de la large utilisation du DEP, en particulier dans les cosmétiques, le MEP est mesurable dans les urines de la plupart des individus de la population générale.

Chez 156 travailleurs exposés à différents phtalates dont le DEP et travaillant dans 8 secteurs industriels différents, les concentrations urinaires de MEP en fin de poste variaient d'un facteur 12 entre les différents secteurs : médianes des concentrations urinaires de MEP plus importantes dans les secteurs de la production de phtalates, de l'ordre de 430 µg/g. de créatinine (ou 1 270 µg/L), avec des maxima pouvant atteindre 4 500 µg/g. de créatinine (ou 10 900 µg/L). Dans cette même étude, la médiane des concentrations urinaires de MEP en fin de poste dans les salons de manucure était de l'ordre de 183 µg/g. de créatinine (ou 196 µg/L), avec des maxima en fin de poste pouvant atteindre 1 580 µg/g. de créatinine (ou 1 100 µg/L) ; les taux de MEP urinaires augmentant entre le milieu du poste et la fin de poste.

Interférences – Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte surtout de l'utilisation de cosmétiques (verniss à ongles, laques, parfums, tous produits bombes aérosols, ...) et de certaines préparations biocides susceptibles de contenir du DEP (insecticides mais aussi désinfectants, anti-arachnides...).

Il faudra également tenir compte des traitements médicamenteux qui peuvent être responsables d'une augmentation des concentrations urinaires de MEP du fait de la présence de DEP dans les excipients de très nombreuses formulations, de la prise de compléments alimentaires, voire de l'alimentation (végétaux).

Dans tous les cas, prendre contact avec le laboratoire ; en effet les prélèvements urinaires doivent être réalisés sur des tubes préalablement testés et ne présentant pas de niveaux détectables de phtalate ; de plus la congélation rapide à -20°C des échantillons urinaires est le plus souvent préconisée.

Bibliographie spécifique

-
- Aylward LL, Hays SM, Gagné M, Krishnan K - Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009 ; 55 (3) : 259-67.
 - Calafat AM, McKee RH - Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates [diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate] as a case study. *Environ Health Perspect.* 2006 ; 114 (11) : 1783-789.
 - Colacino JA, Harris TR, Schechter A - Dietary intake is associated with phthalate body burden in a nationally representative sample. *Environ Health Perspect.* 2010 ; 118 (7) : 998-1003.
 - Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3). Note d'accompagnement. Rapport d'étude. Maisons-Alfort : ANSES ; 2015 (<https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>).
 - Hines CJ, Nilsen Hopf NB, Deddens JA, Calafat AM et al. - Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (1) : 1-17.
 - Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
 - Johns LE, Cooper GS, Galizia A, Meeker JD - Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environ Int.* 2015 ; 85 : 27-39.
 - Kelley KE, Hernández-Díaz S, Chaplin EL, Hauser R et al. - Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. *Environ Health Perspect.* 2012 ; 120 (3) : 379-84.
 - Koch HM, Lorber M, Christensen KL, Pålme C et al. - Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 ; 216 (6) : 672-81.
 - National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
 - Preau JL Jr, Wong LY, Silva MJ, Needham LL et al. - Variability over 1 week in the urinary concentrations of metabolites of diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate among eight adults: an observational study. *Environ Health Perspect.* 2010 ; 118 (12) : 1748-754.
 - Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).
 - Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D et al. - Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res.* 2018 ; 164 : 597-624.
 - Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T et al. - Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. *Environ Health Perspect.* 2015 ; 123 (10) : 928-34.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Mono-éthyl-phtalate (MEP) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ MEP urinaire < 402 µg/L (610 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans) (Esteban, 2019).

MEP urinaire < 448 µg/L (393 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019).

Biomonitoring Equivalents (BEs) : MEP urinaire (sur les urines de 24 heures) = 18 mg/L (23 mg/g. de créatinine), issu de la Reference Dose ou RfD de l'USEPA de 1993 (Aylward LL, 2009).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 194 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 €

Historique

Fiche créée en 2016 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2019, "Renseignements utiles sur la substance" en 2016.

Platine et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-06-4
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Platine urinaire
- Platine sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption du platine dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

Le platine est absorbé par voies pulmonaire et très faiblement digestive (la résorption digestive des sels insolubles est quasi nulle).

Il est transporté sous forme liée aux hématies et aux protéines et se distribue dans les poumons, les reins et les os. La demi-vie plasmatique est biphasique : une première demi-vie de 36-66 heures et une seconde beaucoup plus longue pouvant atteindre plusieurs mois ou années.

Le platine est éliminé principalement dans les fèces et lentement dans les urines (30 à 40 % en 2 jours), avec un pic atteint vers la 10^{ème} heure après la fin de l'exposition (le retour aux valeurs de base se fait en plusieurs dizaines de jours), et une demi-vie d'environ 50 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du platine urinaire en fin de semaine de travail constitue un bon indicateur d'exposition au platine en milieu industriel. Reflet de l'exposition de la semaine, l'excrétion urinaire semble bien corrélée aux concentrations atmosphériques. Ce paramètre est à privilégier même s'il est soumis à une plus grande variabilité individuelle que le platine sanguin.

Chez des employés d'une usine de production de catalyseurs, pour des concentrations atmosphériques moyennes de 2,5 µg/m³ (platine total) ou 0,6 µg/m³ (platine soluble), les concentrations de platine sont en moyenne de 1,86 µg/L dans les urines, le matin du dernier jour de la semaine. Dans une étude récente en Afrique du Sud, dans une raffinerie de métaux précieux, chez 40 salariés exposés à du platine sous forme soluble, les concentrations urinaires de platine de début de poste sont de 0,29 µg/g. de créatinine (0,42 µg/L) (médiane) chez les 89 sujets directement exposés et de 0,09 µg/g. de créatinine (0,1 µg/L) chez les 29 sujets indirectement exposés (limite de détection de la méthode à 0,1 µg/L). Les taux maximum atteints de platine urinaires sont de 3 µg/g. de créatinine (5,40 µg/L).

Le dosage du platine urinaire est également utile pour la surveillance de salariés exposés à des cytostatiques à base de platine (sels de platine) comme le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine.

Des taux de platine urinaire de 0,8 à 4,6 ng/L (en fin de poste - fin de semaine, début de poste - début de semaine, début de poste - fin de semaine) sont mesurés chez des préparateurs de pharmacies hospitalières utilisant des isolateurs à pression positive ; ces taux ne diffèrent pas de ceux retrouvés chez les témoins de l'étude. Il n'y a pas de différence constatée entre les taux du lundi et vendredi avant le poste, et ceux du vendredi après le poste.

Dans une étude française, le platine urinaire est indétectable (< 5 ng/L) chez des personnels de santé réalisant des procédures de CHIP (chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale) à base d'oxaliplatine (prélèvement le matin après la procédure).

Dans une étude française récente, chez 10 personnels de santé participant à des procédures de CHIP (5) et PIPAC (5), près de la moitié des échantillons urinaires (recueil des urines de 24 heures) (18/32 échantillons pour les CHIP ; 33/66 échantillons pour les PIPAC) sont inférieurs à la limite de quantification (LQ à 10 ng/L). La médiane des concentrations de platine urinaires est inférieure à la LQ pour les 2 procédures CHIP et PIPAC, avec des concentrations allant jusque 87 ng/L pour les CHIP et 136 ng/L pour les PIPAC.

Le dosage du platine sanguin (sur sang total) en fin de semaine a été proposé ; ce marqueur serait le témoin de l'exposition ancienne et de la charge corporelle.

Chez des employés d'une usine de production de catalyseurs, pour des concentrations atmosphériques moyennes de 2,5 µg/m³ (platine total) ou 0,6 µg/m³ (platine soluble), les concentrations de platine sont en moyenne de 0,38 µg/L dans le sang, le matin du dernier jour de la semaine.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte du relargage possible de platine à partir des prothèses mammaires surtout mais aussi dentaires, ou à partir de pacemakers. L'excrétion urinaire de platine dépend également de l'intensité de l'exposition au trafic routier.

La méthode par ICP-MS beaucoup plus sensible est à privilégier.

Les concentrations plasmatiques de platine restent supérieures chez des patients anciennement traités par sels de platine par rapport à des patients témoins, jusqu'à 20 ans après le traitement.

Bibliographie spécifique

- Benemann J, Lehmann N, Bromen K, Marr A et al. - Assessing contamination paths of the German adult population with gold and platinum. The German Environmental Survey 1998 (GerES III). *Int J Hyg Environ Health*. 2005 ; 208 (6) : 499-508.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol*. 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelever T et al. - Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet*. 2000 ; 355 (9209) : 1075-76.
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Kibby T - A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2017 ; 14 (3) : 159-74.
- Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R et al. - Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol*. 2011 ; 103 (1) : 6-9.
- Kopp B, Crauste-Manciet S, Guibert A, Mourier W et al. - Environmental and biological monitoring of platinum-containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. 2013 ; 57 (3) : 374-83.
- Linde SJL, Franken A, du Plessis JL - Urinary excretion of platinum from South African precious metals refinery workers. *Occup Environ Med*. 2018 ; 75 (6) : 436-42.
- Munker S, Kilo S, Röß C, Jeitner P et al. - Exposure of the German general population to platinum and rhodium - Urinary levels and determining factors. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 ; 219 (8) : 801-10.
- Ndaw S, Hanser O, Kenepekian V, Vidal M et al. - Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. Biomonitoring and surface contamination. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 171-76.
- Niezborala M - Toxicité des métaux précieux. Or, argent, platine, palladium. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-pathologie professionnelle 16-003-M-60. Paris : Elsevier ; 1996 : 6 p.
- Nygren O, Lundgren C - Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997 ; 70 (3) : 209-14.
- Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Cristaudo A et al. - Biomonitoring of a worker population exposed to platinum dust in a catalyst production plant. *Occup Environ Med*. 2005 ; 62 (1) : 27-33.
- Platinum. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 166, 638 p.
- Poupeau C, Roland C, Bussièrès JF - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *J Can Pharm Hosp*. 2016 ; 69 (5) : 376-87.
- Schierl R, Fries HG, van de Weyer C, Fruhmann G - Urinary excretion of platinum from platinum industry workers. *Occup Environ Med*. 1998 ; 55 (2) : 138-40.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 215 (1) : 26-35.
- Villa AF, El Balkhi S, Aboura R, Sageot H et al. - Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health*. 2015 ; 53 (1) : 28-37.
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C - Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*. 2004 ; 207 (1) : 69-73.

Bibliographie générale

■

Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Platine urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Platine urinaire : 0,05 µg/L (0,08 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [1]

Platine urinaire : 0,02 µg/L (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 69 ans); valeur RV₉₅ : 0,01 µg/L (95^{ème} percentile dans un échantillon de sujets sans prothèse dentaire), étude GerES 1997-1999 (Wilhem M, 2004; Schulz C, 2011)

Platine urinaire : 0,06 µg/L (95^{ème} percentile) (Hoët P, 2013)

Platine urinaire : 0,02 µg/g de créatinine (Munker S, 2016)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ indifférent

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 195 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 100.0 €, prix moyen 54.84 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Platine sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Platine sanguin total : 0,008 µg/L (95^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013)

Platine plasmatique : 0,04 µg/L (95^{ème} percentile) (Cesbron A, 2013)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ indifférent

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 195 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 43.4 €

Historique

Création de la fiche

2003

Dernière mise à jour

▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2019
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Plomb et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 59

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7439-92-1

Substances concernées _____

■ **Composés :**

Chromate de plomb (7758-97-6) ; Monoxyde de plomb (1317-36-8) ;
Sulfate de plomb (7446-14-2) ; Tétraoxyde de plomb (1314-41-6) ;
Acétate de plomb (301-04-2) ; Sulfate de plomb tribasique (12202-17-4) ;
Tétraoxysulfate de pentaploomb (12065-90-6) ; Tétraméthyle de plomb (75-74-1) ;
Tétraéthyle de plomb (78-00-2)

■

Dosages disponibles pour cette substance

- Plombémie - Plomb sanguin
- Protoporphyrines zinc (PPZ) intraérythrocytaires
- Protoporphyrines intraérythrocytaires
- Acide delta aminolévulinique (ALA U) urinaire
- Plomb urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – Métabolisme [ATSDR 2020, Anses 2019, Klotz 2017]

Plomb et dérivés inorganiques

L'absorption du plomb dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

L'absorption des vapeurs de plomb se fait par voie respiratoire, celle des poussières inhalées se fait par voies respiratoire et surtout digestive. Environ 30 à 50% du plomb inhalé sont absorbés, selon la granulométrie des particules, leur solubilité et la ventilation des personnes exposées.

Les particules de diamètre médian < 1 µm sont celles qui peuvent se déposer dans les alvéoles où elles sont susceptibles d'être absorbées ; leur passage systémique est d'autant plus important qu'elles sont plus hydrosolubles ou acido-solubles. Les particules de diamètre supérieur à 2,5 µm se déposent dans les voies respiratoires ciliées (nasopharynx et région trachéo-bronchique), elles sont drainées vers le carrefour aéro-digestif et, finalement, dégluties.

En pratique, dans la plupart des situations d'exposition professionnelle, l'absorption des poussières est principalement digestive. Chez l'adulte, environ 3 à 10 % de la dose ingérée sont absorbés, principalement au niveau du duodénum. Un mécanisme de transport actif saturable serait en partie impliqué. L'absorption est augmentée par le jeûne, la carence martiale, les régimes pauvres en calcium et par la vitamine D. Elle est d'autant plus importante que les particules ingérées sont plus solubles et plus petites.

Le passage transcutané des dérivés inorganiques du plomb est très faible (< 0,5 %) si la peau est intacte. La pénétration des poussières déposées sur la peau des mains est digestive, résultant du contact main-bouche et de la contamination d'aliments ou d'objets portés à la bouche.

L'élévation de la plombémie débute dès la 1^{ère} journée d'exposition et atteint après un mois (lors d'ingestion) et 50 heures (lors d'inhalation) un plateau proportionnel au niveau d'exposition ; l'atteinte d'un plateau peut prendre près de 120 jours lors d'expositions prolongées à des niveaux élevés.

La distribution du plomb dans l'organisme se fait selon un modèle tri-compartimental (sang, tissus mous et os), avec des cinétiques d'élimination différentes : environ 30 jours dans le sang et les tissus mous et de 10 à 30 ans dans le tissu osseux. A l'état d'équilibre (120 jours après le début de l'exposition), le plomb sanguin (Pbs) ne représente que 1 à 2 % de la quantité présente dans l'organisme. Dans le sang, lorsque la plombémie est inférieure à 400 µg/L, 99 % du plomb se trouvent dans les hématies. La fraction plasmatique augmente un peu aux plus fortes concentrations. Les tissus mous contiennent 5 % de la dose interne et la plus grande partie du plomb biologiquement actif. Chez l'adulte, près de 95 % du plomb présent dans l'organisme se trouvent dans l'os. Le plomb fixé sur l'os trabéculaire est, comme celui des tissus mous, biologiquement actif et facilement mobilisable. Le plomb lié à l'os compact constitue l'essentiel du plomb osseux ; il ne produit pas d'effet toxique et ses mouvements sont très lents, couplés à ceux du calcium. En conséquence, sa concentration augmente avec l'âge. Il est redistribué, en cas de déplétion des autres compartiments et par tous les phénomènes entraînant une déminéralisation : grossesse, allaitement, ostéoporose, immobilisation prolongée, tumeur osseuse... Le plomb traverse facilement la barrière placentaire. A la naissance, les plombémies de la mère et de l'enfant sont très voisines.

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75 %) et fécale (15-20 %). La demi-vie d'élimination du plomb est très augmentée en cas d'insuffisance rénale. Il existe également une faible excrétion via les phanères et la sueur ainsi que via le lait maternel (la concentration de plomb dans le lait maternel représente entre 10 et 50 % de la plombémie).

A l'arrêt de l'exposition, la cinétique d'élimination du plomb sanguin qui dépend essentiellement de la charge corporelle, est polyphasique : après une exposition unique, la première période a une demi-vie très brève (30 minutes à quelques heures), elle correspond à une phase de distribution ; pendant la seconde période, qui correspond à l'élimination du plomb des tissus mous, le temps de demi décroissance de la plombémie est d'environ 30-35 jours ; pendant la phase terminale, qui correspond à l'élimination du plomb osseux, la demi-vie est supérieure à 10 ans. De plus, la demi-vie d'élimination du plomb sanguin s'allonge avec la durée de l'exposition (en théorie : pour une durée d'exposition de 1 an la demi-vie sera de l'ordre de 270 jours ; pour une durée d'exposition de 30 ans elle sera d'environ 450 jours).

Dérivés organiques

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour le plomb tétraméthyle et tétraéthyle. Les dérivés organiques sont absorbés par toutes les voies et métabolisés en partie en plomb inorganique (déalkylation oxydative via le système des cytochromes P450). La majorité du plomb tétraéthyle est excrété dans les urines sous forme de plomb diéthyle (et en moindre partie plomb triéthyle) et plomb inorganique. Après exposition par inhalation, les composés tétraalkylés sont également éliminés dans l'air exhalé.

Indicateurs biologiques d'exposition

Plomb et dérivés inorganiques

Certains tests sont le témoin de l'exposition : plombémie, plomburie spontanée ou provoquée, plomb osseux. D'autres sont les témoins des répercussions sur l'organisme : acide delta aminolévulinique urinaire (ALA U), protoporphyrines intraérythrocytaires (PPE) en particulier sous forme de protoporphyrines zinc (PPZ), mais aussi de protoporphyrines libres (coproporphyrinurie...).

* Indicateurs d'exposition ou de dose interne

- **La plombémie** (sur sang total) est le meilleur indicateur d'exposition au plomb des semaines précédentes, lorsque l'exposition est stable. La relation plomb sanguin et concentration en plomb atmosphérique est linéaire (au moins lorsque cette dernière est < à 50 µg/m³). La VLEP-8h réglementaire et contraignante pour le plomb est de 100 µg/m³. La plombémie est une mesure ponctuelle témoignant de l'exposition récente ; elle ne mesure pas la charge en plomb de l'organisme (puisque la plombémie ne représente que 1 % de la charge corporelle). A distance de tout contact avec le plomb, elle sous-estime le pool de plomb ; dans les jours qui suivent une contamination massive, elle le surévalue. Elle s'élève dès le début de l'exposition (J1), elle varie en fonction des pics d'exposition pour atteindre un état d'équilibre trois mois après le début de l'exposition (quand cette dernière est stable).

La valeur limite biologique (VLB) de 180 µg/L proposée par l'ANSES est basée sur la relation avec les effets neurocomportementaux. Des valeurs biologiques de référence (VBR) de 85, 60 et 45 µg/L respectivement chez les hommes, les femmes et les femmes susceptibles de procréer sont également proposées, correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs mesurées dans la population générale française (données de l'étude française ENNS [Fréry] disponibles au moment du rapport). Pour les femmes susceptibles de procréer, l'Anses recommande de ne pas dépasser la VBR de 45 µg/L dans la mesure où il n'est pas possible d'identifier un seuil sans effet sur la reproduction (risque accru d'avortements précoces, prématurité, petit poids à la naissance, retard de développement post-natal observé pour des plombémies < 100 µg/L) [Anses]. Publiées en 2020, les données de l'étude Esteban (2014-2016) permettent d'estimer le 95ème percentile de la plombémie parmi les adultes âgés de 18 à 74 ans à 59, 39 et 28 µg/L respectivement chez les hommes, les femmes et les femmes en âge de procréer dans la population générale française [Santé publique France, 2020].

Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) pour la plombémie, établies pour protéger vis-à-vis des effets neurologiques, ont également été proposées par d'autres organismes : le RAC, Echa (Union européenne), la DFG (Allemagne), l'ACGIH (Etats-Unis), le FIOH (Finlande) (voir Renseignements utiles pour le dosage de Plombémie - Plomb sanguin).

La valeur BLW (voir Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation) de la Commission allemande DFG pour le plomb sanguin (200 µg/L pour les hommes et les femmes > 45 ans, pas de valeur définie pour les femmes < 45 ans) a été supprimée en 2021.

D'après les données biométriologiques du HSL (5 876 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de plombémie est de 310 µg/L chez des sujets professionnellement exposés.

- **La plomburie spontanée** est un médiocre indicateur de l'exposition au plomb inorganique et de sa dose interne.

- **La plomburie provoquée** par l'EDTA calcicodisodique est un bon indicateur de la dose interne de plomb. Elle en reflète le pool biologiquement actif. Elle permet d'identifier les individus qui peuvent bénéficier d'un traitement chélateur. L'épreuve de plomburie provoquée n'est, toutefois, pas sans danger, parce qu'elle entraîne une rapide redistribution du plomb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications neurologiques et rénales de l'intoxication, si un traitement chélateur ne faisait pas immédiatement suite au test. Cet examen complémentaire ne pouvant être effectué que dans des centres médicaux spécialisés, il convient d'en limiter les indications.

- **La concentration osseuse du plomb** mesurée, *in vivo*, par fluorescence X est un excellent indicateur de la dose interne de plomb. Mesurée dans l'os spongieux (calcanéum, par exemple), elle reflète le pool biologiquement actif ; mesurée dans l'os compact (zone médiane du tibia, par exemple), c'est un indicateur de la charge corporelle totale de plomb. Les mesurages entraînent une irradiation inférieure à celle d'un examen radiographique classique. Cependant, cette technique appartient encore au domaine de la recherche.

* Indicateurs d'effets précoces

Le plomb inhibe plusieurs des enzymes intervenant dans la synthèse de l'hème, en particulier la déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALA), l'hème synthétase et à un moindre degré, la coproporphyrinogène décarboxylase, entraînant une élévation de la concentration urinaire de l'ALA et de la coproporphyrine et de la concentration érythrocytaire de protoporphyrine et de son chélate de zinc, la protoporphyrine-zinc (ZPP). Ces indicateurs d'effets ne sont pas suffisamment sensibles pour un dépistage d'effets précoces liés au plomb.

- **La protoporphyrine érythrocytaire (PPE) ou sa fraction liée au zinc (PPZ)** sont des indicateurs de l'exposition des mois précédents (95 % des protoporphyrines sont liées au zinc). La PPZ est l'indicateur à utiliser de préférence à la PPE, car il est plus facile et moins coûteux à mesurer. La PPZ est fortement corrélée à la plombémie lorsque celle-ci est comprise entre 350 et 800 µg/L ; pour des plombémies de l'ordre de 500 µg/L, la PPZ avoisine 20 µg/g. Hb (pour certains 7 µg/g. Hb). En cas d'exposition stable et prolongée, la PPZ est un bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif. La PPZ s'élève plus tardivement que l'ALA urinaire, de 2 à 3 semaines après le début de l'exposition, mais dès que la plombémie atteint 200 µg/L et n'augmente plus au-delà d'une plombémie de 900 µg/L ; les concentrations diminuent lentement (en 2 à 4 mois après l'arrêt de l'exposition, voire 1 année). Les résultats devront toujours être exprimés en µg/g. Hb. Chez les individus qui ne sont pas exposés au plomb, la PPZ est inférieure à 3 µg/g. d'hémoglobine. Le principal inconvénient pratique de cet indicateur est l'interférence avec la carence martiale qui augmente la PPZ. Le déficit en fer est rare dans la population d'adultes masculins qui constitue l'essentiel de la population de travailleurs exposés au plomb.

- **L'ALA urinaire** est le témoin des effets sur l'organisme après une exposition récente : c'est un bon test en milieu professionnel en cas de forte exposition brève ou accidentelle. La porphyrie aiguë intermittente, la tyrosinémie héréditaire et, à un moindre degré, les maladies hépatiques et le stress, quelle qu'en soit la cause, peuvent aussi augmenter l'ALA U. En cas d'exposition intense, il s'élève précocement dès la deuxième semaine et est bien corrélé à la plombémie quand celle-ci atteint 600 µg/L. Sa sensibilité est médiocre : l'ALA commence à s'élever que lorsque la plombémie atteint 350 µg/L et se normalise rapidement (dans les 15 jours) à l'arrêt de l'exposition. En pratique, ce n'est plus un indicateur assez sensible pour être utile à la surveillance des travailleurs exposés au plomb quand leur plombémie est inférieure aux valeurs limites réglementaires.

- **L'ALA-déshydratase (ALAD)** catalyse la condensation de deux molécules d'ALA, aboutissant à la production de porphobilinogène. La plombémie n'entraînant pas d'inhibition de l'ALAD est inférieure à 100 µg/L. Le blocage de l'enzyme est complet lorsque la plombémie est au moins égale à 900 µg/L. La corrélation avec la plombémie n'est acceptable qu'en dessous de 400 à 600 µg/L (selon la méthode de dosage de l'ALAD). D'autres métaux que le plomb inhibent cette enzyme et la conservation des prélèvements est difficile. Tous ces inconvénients expliquent que cet indicateur ne soit plus aujourd'hui recommandable, au moins pour un dépistage, un diagnostic ou un suivi individuel et de routine.

Dérivés organiques

Le dosage du plomb sanguin n'est pas un bon indicateur.

Le dosage du plomb urinaire est le paramètre le mieux corrélé à l'exposition au plomb tétraméthyle et tétraéthyle. Au-delà de 200 µg/L de plomb urinaire, des signes d'intoxications apparaissent.

Interférences - Interprétation

Le dosage de la plombémie nécessite une parfaite technique de prélèvement étant donné le risque de contamination de l'échantillon : les prélèvements doivent être faits en dehors des locaux de travail, chez des sujets douchés ne portant pas leurs vêtements de travail (un dosage le lundi matin est préférable). La peau doit être parfaitement lavée avant le prélèvement (sang total non coagulé, non décanté) qui sera fait avec un dispositif d'aspiration sous vide dans un tube garanti sans plomb (bouchon compris) sur anticoagulant (EDTA ou héparine). Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les modalités de prélèvements (tubes spéciaux) et d'acheminement et les pièges à éviter.

D'un point de vue médico-légal, les dosages doivent impérativement être faits par des laboratoires accrédités depuis le 1^{er} janvier 2012 (arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du code du travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés et aux conditions d'accréditation des laboratoires chargés des analyses).

Dans l'interprétation des résultats de plombémie, on tiendra compte du sexe (plombémie plus élevée chez les hommes), de l'âge (plombémie augmentant avec l'âge), des sources d'exposition extra-professionnelle liées à l'environnement (gaz d'échappement), à l'alimentation (eau potable peu calcaire dans des conduites en plomb, alcool, aliments acides conservés dans des récipients émaillés), aux loisirs (tir en salle, restauration de vieilles peintures...) ; le tabagisme actif et passif est capable d'augmenter la plombémie par la contamination main-bouche, la présence de plomb dans les cigarettes, ou l'élévation de l'hématocrite entraînant une augmentation de la capacité de transport du plomb par le sang. La spéciation est également à prendre en compte, la biodisponibilité des différentes formes de plomb (oxyde, métal, silicate), auxquelles le salarié est exposé, étant variable. L'incertitude associée à l'analyse (qui doit respecter les critères de performance fixés par la norme NF EN ISO 15189) doit être prise en compte dans l'interprétation (voir la rubrique "Questions-réponses" dès la page d'accueil de Biotox).

Le prélèvement d'ALA urinaire est sensible à la lumière.

Une carence en fer, une anémie hémolytique ou un trouble du métabolisme de l'hémoglobine et des porphyrines peuvent entraîner une augmentation de la PPZ. Si l'analyse de la PPZ est faite par hématofluorométrie, un résultat élevé de carboxyhémoglobine entraîne une sous-estimation de la PPZ.

Bibliographie spécifique

- Annexe 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for lead and its compounds at the workplace. 11 June 2020. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/oels-activity-list>).

- Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ - A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect.* 2005 ; 113 (12) : 1669-674.
- Bergdahl IA, Skerfving S - Biomonitoring of lead exposure-alternatives to blood. *J Toxicol Environ Health A.* 2008 ; 71 (18) : 1235-43.
- Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. - Lead and its compounds (except lead arsenate, lead chromate and alkyl lead compounds) – Addendum for re-evaluation of the BLW. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2019. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 ; Vol 5(4) (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Borjesson J, Gerhardsson L, Schutz A, Mattsson S et al. - In vivo measurements of lead in fingerbone in active and retired lead smelters. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997 ; 69 (2) : 97-105.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Lead and its compounds. Adopted 11 June 2020. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/oels-activity-list>)
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p (<https://www.santepubliquefrance.fr/>).
- Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission - Lead and its compounds (except lead arsenate, lead chromate and alkyl lead compounds) – Addendum for re-evaluation of the BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2020. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 ; Vol 5(4) (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D et al. - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Labat L, Olichon D, Poupon J, Bost M et al. - Variabilité de la mesure de la plombémie pour de faibles concentrations proches du seuil de 100 µg/L : étude multicentrique. *Ann Toxicol Anal.* 2006 ; XVIII (4) : 297-304.
- Lead. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 104-32, 638 p.
- Lead, Elemental and inorganic. Update 2017. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Lee BK, Ahn KD, Lee SS, Lee GS et al. - A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 ; 73 (5) : 298-304.
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J - Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231 (2) : 179-93.
- Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T et al. - Critical dose of lead affecting delta-aminolevulinic acid levels. *J Occup Health.* 2003 ; 45 (4) : 209-14.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Oleko A, Fillol C, Balicco A, Bidondo ML et al. – Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 53 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- Pierre F, Vallayer C, Baruthio F, Peltier A et al. - Specific relationship between blood lead and air lead in the crystal industry. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002 ; 75 (4) : 217-23.
- Pillière F - Biométrie. In: Hervé-Bazin B, Courtois B, Goutet P, Guillemin M et al. - Le risque cancérigène du plomb. Evaluation du risque cancérigène lié à l'exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques. Avis d'experts. Les Ulis : EDP Sciences ; 2004 : 105-54, 356 p.
- Sakai T - Biomarkers of lead exposure. *Ind Health.* 2000 ; 38 (2) : 127-42.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).¹²
¹² <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>
- Schaller KH, Bolt HM - Lead and its compounds, addendum (except lead - arsenate, lead chromate and alkyllead compounds). The MAK-Collection for occupational health and safety, part II : BAT Value Documentations, vol. 4, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA ; 2005 : 79-86.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure

indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

- Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel. Le plomb et ses composés inorganiques. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2019 (<https://www.anses.fr/fr/content/v-lep-consultation-en-aval-des-expertises> ¹³).
- ¹³ <https://www.anses.fr/fr/content/vlep-consultation-en-aval-des-expertises>

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Plombémie - Plomb sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte

Plomb sanguin : 85 µg/L chez l'homme et 60 µg/L chez la femme (45 µg/L chez la femme susceptible de procréer) (Valeur VBR, Anses 2019)

Plomb sanguin : 45 µg/L (Valeur BGV, RAC Echa, 2020)

Plomb sanguin : 40 µg/L (hommes) et 30 µg/L (femmes) (Pour une exposition au plomb et ses composés (sauf arséniate de plomb, chromate de plomb et composés alkylés du plomb) (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (Valeur BAR, DFG, 2019)

Plomb sanguin : 59 µg/L chez l'homme et 39 µg/L chez la femme (28 µg/L chez la femme en âge de procréer) (95^{èmes} percentiles dans la population française d'adultes de 18 à 74 ans) (Programme Esteban, 2014-2016) [Santé publique France, 2020]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Plomb sanguin : 180 µg/L (moment de prélèvement indifférent) (VLB ANSES, 2019)

VLB réglementaire (Code du travail) :

"Art. R. 4412-160 - Un suivi individuel renforcé des travailleurs est assuré soit si l'exposition à une concentration de plomb dans l'air est supérieure à 0,05 mg/m³, calculée comme une moyenne pondérée en fonction du temps sur une base de huit heures, soit si une plombémie supérieure à 200 µg/L de sang pour les hommes ou 100 µg/L de sang pour les femmes est mesurée chez un travailleur".

"Art. R. 4412-152 - Pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés, les valeurs limites biologiques à ne pas dépasser sont fixées à 400 µg/L de sang pour les hommes et 300 µg/L de sang pour les femmes".

VBI européennes (BLV)

Pour une exposition au plomb et à ses composés inorganiques : Plomb sanguin : 150 µg/L (Valeur BLV, RAC Echa, 2020)

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Pour une exposition au plomb élément et à ses composés inorganiques : Plomb sanguin : 200 µg/L, moment non critique (Note : les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de donner naissance à un enfant dont la plombémie dépasse la valeur guide de 50 µg/L des Centers for Disease Control) (ACGIH, 2017)

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Pour une exposition au plomb et ses composés (sauf arséniate de plomb, chromate de plomb et composés alkylés du plomb) : plomb sanguin : 150 µg/L (Valeur BAT, DFG, 2021)

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

avant le début du poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 207 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 16.2 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 16.2 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 9.0 € à 18.9 €, prix moyen 16.27 €

Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 16.2 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Protoporphyrines zinc (PPZ) intraérythrocytaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	PPZ < 3 µg/g. Hb (45 µg/100 ml) (HSL 2013).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent (après 1 mois d'exposition)
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 mmol/L = 625 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Détecteur de fluorescence : de 10.0 € à 18.83 €, prix moyen 15.49 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Protoporphyrines intraérythrocytaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Valeurs retenues dans le tableau des maladies professionnelles n° 1 du RG (Journal Officiel du 11 octobre 2008) : - Pour le syndrome biologique : plombémie > 80 µg/100 ml associée à une concentration érythrocytaire de protoporphyrine zinc > 20 µg/g. Hb.
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent (après 1 mois d'exposition)
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 560 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 18.9 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide delta aminolévulinique (ALA U) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	En France : ALA urinaire < 4 mg/g. de créatinine (Pillière F, 2004).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 mmol/L = 131 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 32.0 € Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 10.0 € à 18.9 €, prix moyen 14.53 € Méthode Spectrophotométrie : 13.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Plomb urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Plomburie spontanée < 2,8 µg/L (< 2,2 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Hoët P, 2013) Plomb urinaire < 1,4 µg/L (< 1,1 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019) Plomb urinaire < 3,76 µg/L (< 2,79 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Nisse C, 2017)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au plomb tétraéthyle et tétraméthyle : Plomb total urinaire = 50 µg/L en fin de poste de travail (cette valeur s'applique aussi pour les mélanges de plomb tétraéthyle et tétraméthyle) (dernière modification 2008) Pour une exposition au plomb tétraéthyle : Plomb diéthyle urinaire = 25 µg/L en fin de poste de travail (dernière modification 2008)
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 207 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 16.2 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 9.0 € à 18.83 €, prix moyen 16.1 € Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 16.2 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage", "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en

2021

Polychlorobiphényles

Famille	Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	194
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	1336-36-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : PCB ; Biphényles chlorés

Dosages disponibles pour cette substance

- Polychlorobiphényles dioxine like sanguins
- Polychlorobiphényles indicateurs sanguins

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Les polychlorobiphényles (PCB) forment un groupe de polluants ubiquitaires et persistants dont la toxicité varie en fonction du nombre d'atomes de chlore et de la conformation des molécules dans l'espace (209 congénères).

Certains congénères de PCB (les plus fortement chlorés) sont proches des dioxines par leur mode d'action (capacité à se lier au même récepteur cellulaire (Ah) et sont appelés **PCB dioxine-like (PCB-DL)**. Parmi ceux-ci, 12 sont considérés comme les plus toxiques (4 ortho : 77, 81, 126 et 169 ; et 8 non-ortho : 105, 114, 118, 123, 156, 157, 167 et 189).

Les autres PCB sont des PCB non dioxine-like (PCB-NDL).

Plusieurs congénères de PCB sont appelés **PCB indicateurs** car ils représentent près de 80 % des PCB totaux : le plus souvent les 118, 138, 153 et 180 mais aussi les 28, 52 et 101 (tous sauf le PCB 118 sont des PCB-NDL).

Ils peuvent pénétrer dans l'organisme principalement par voie digestive par le biais des aliments riches en graisses comme les poissons (surtout pour les PCB-NDL), crustacés, produits laitiers (pour plus de 90 % de l'exposition totale). En milieu professionnel les voies d'exposition sont la voie digestive principalement (par le biais de mains souillées, de défaut d'hygiène) et les voies cutanée et respiratoire. L'absorption digestive est importante tandis que l'absorption cutanée est faible.

Ils s'accumulent dans les tissus riches en lipides (graisse, foie...). La concentration des PCB est à peu près constante dans la fraction lipidique de tous les tissus et liquides biologiques, chez un même individu. Dans le sang, les PCB sont associés aux lipoprotéines. Le passage placentaire est facile.

Ils sont biotransformés en métabolites hydroxylés, qui peuvent être glucuro- ou sulfoconjugués par la suite, éliminés dans les selles et de façon moins importante dans les urines, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Les métabolites hydroxylés des congénères faiblement chlorés (mono à tétra chlorés) sont plus facilement conjugués et éliminés dans les urines ; alors que ceux des congénères fortement chlorés sont éliminés via la bile après conjugaison et ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux et le plasma. La demi-vie plasmatique des PCB s'organise selon deux phases : une première phase rapide d'une quinzaine de jours et une deuxième phase de plusieurs années (1 à 40 ans, par exemple 4,5 ans pour le PCB 28). Pour certains composés, des concentrations plasmatiques supérieures à celles des témoins sont mesurées chez des salariés anciennement exposés (fabrication de condensateurs, mines) 30 ans environ après arrêt de l'exposition. L'excrétion lactée est excellente.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages des PCB plasmatiques ont un intérêt dans la surveillance de salariés exposés ; les PCB les moins chlorés (< 4 atomes de chlore) seraient plus le reflet de l'exposition récente que de la charge corporelle. Les plus chlorés (> 4 atomes de chlore) reflètent l'intensité de l'exposition passée et la quantité stockée dans l'organisme.

Une bonne corrélation existe entre les concentrations plasmatiques et les concentrations dans le tissu graisseux des PCB. Des variations individuelles des taux de PCB sanguins peuvent être importantes d'une semaine à l'autre.

Le dosage des PCB dioxine-like (PCB-DL) plasmatiques (ou sériques) est proposé pour la surveillance des salariés exposés. Il est réalisé le matin à jeun avant la prise de poste, en fin de période d'exposition. Ce paramètre paraît mieux corrélé aux effets (proches de ceux des dioxines).

Les PCB indicateurs peuvent être dosés **dans le sérum ou le plasma**. Le prélèvement doit être effectué au mieux le matin à jeun avant la prise de poste, à la fin de la semaine de travail.

Dans une étude allemande chez des salariés d'une entreprise de décontamination - élimination de matériels contaminés par les PCB, les concentrations plasmatiques de 19 congénères (dont 6 PCB indicateurs) ont été mesurées ; le 95^{ème} percentile de la somme des PCB indicateurs (PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180) est à 63 µg/L (médiane à 3,7 µg/L ; maximum à 236 µg/L) et pour la somme des PCB-DL (105, 118, 156, 157, 167, 189), le 95^{ème} percentile est à 20 µg/L (médiane à 1 µg/L).

Dans une étude italienne chez des salariés de la métallurgie (fonderies d'acier et d'aluminium), la médiane de la somme des concentrations sériques des PCB indicateurs (dont les PCB 28, 52, 101, 138, 153 et 180) est de 3 µg/L (0,7-8,4 µg/L) et celle de la somme des PCB-DL de 0,7 µg/L (0,6-2 µg/L).

Des taux plasmatiques plus élevés (95^{ème} percentile à 0,352 µg/L, 0,091 µg/L et 0,046 µg/L pour les PCB 28, 52 et 101) que ceux de la population générale ont été retrouvés chez des sujets travaillant dans des bâtiments contaminés par des PCB indicateurs (28, 52, 101).

En cas de situation accidentelle, il peut être préconisé de prélever un échantillon de sang vers le 8^{ème} jour.

Le dosage des PCB urinaires a été proposé mais il n'existe pas de données lors d'expositions professionnelles.

Le dosage des métabolites hydroxylés (OH-PCB) urinaires semble bien corrélé avec les concentrations des congénères parents et des dérivés hydroxylés plasmatiques, mais les données sont encore peu nombreuses.

Interférences - Interprétation

En dehors de toute exposition professionnelle, la présence dans un groupe d'individus donnés d'un certain profil de congénères et la proportion respective de chaque congénère dans le profil étudié dépend du mode d'alimentation, de l'environnement et des variations métaboliques individuelles.

Les PCB les plus fréquemment retrouvés dans la population générale (ou PCB indicateurs) sont les 2, 4, 5, 3', 4'-pentachlorobiphényle (PCB 118), 2, 4, 5, 2', 4', 5'-hexachlorobiphényle (PCB 153), 2, 3, 4, 2', 4', 5'-hexachlorobiphényle (PCB 138) et 2, 4, 5, 2', 3', 4', 5'-heptachlorobiphényle (PCB 180).

Des taux de l'ordre de 1,2 µg/g. de lipides (95^{ème} percentile) pour les PCB totaux [somme de 3-PCB - non dioxine-like (138, 158, 180) x 1,7] sont observés dans la population française.

Les concentrations de PCB augmentent avec l'âge, la perte récente de poids (libération dans la circulation des PCB présents dans les tissus adipeux) et, de façon variable selon les études avec le BMI ; en cas d'hyperlipémie, on note une augmentation des taux de PCB.

Généralement on peut exprimer les résultats en µg/L ou ng/g. de lipides pour les PCB indicateurs ; 1 ng/L de sérum correspond à 160-200 pg/g. de lipides (ou 0,16-0,2 ng/g. de lipides) pour un taux de matière grasse de 0,5 % et une prise d'essai de 10 mL de sérum.

Pour les 12 PCB dioxine-like, on exprimera les résultats en pg/g. de lipides ou en pg TEQ (Equivalent Toxique)/g. de lipides.

Des précautions particulières doivent être prises lors du prélèvement et du transport des échantillons et lors de leur réception.

Un contact préalable avec le laboratoire effectuant les dosages s'avère indispensable dans tous les cas. Les prélèvements (d'un volume pouvant représenter de 20 à 80 ml de sang), effectués sur le patient à jeun depuis au moins 8h et transférés sur tube spécial devront être transportés congelés à -20°C. On se méfiera d'une contamination du prélèvement. Ces dosages d'un coût élevé et techniquement délicats, doivent être effectués dans des laboratoires expérimentés.

Leurs résultats sont également délicats à interpréter.

Pour les dosages des PCB dioxine-like voir également la fiche substance dioxines-furanes.

Bibliographie spécifique

- Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S et al. - Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere*. 2005 ; 61 (3) : 413-21.
- Devoto E, Fiore BJ, Millikan R, Anderson HA et al. - Correlations among human blood levels of specific PCB congeners and implications for epidemiologic studies. *Am J Ind Med*. 1997 ; 32 (6) : 606-13.
- Diphényles polychlorés. In: Lauwerys RR. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2007 : 610-16, 1252 p.
- Fostinelli J, Catalani S, Gaia A, De Palma G et al. - Assessment of residual exposure to PCBs in metallurgy. *Med Lav*. 2017 ; 108 (3) : 174-86.
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : InVS ; 2013 : 178 p. (www.invs.sante.fr).

- Fréry N, Zeghnoun A, Sarter H, Falq G et al. - Etude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Rapport d'étude. Saint-Maurice : InVS ; 2009 : 228 p.
- Gladen BC, Longnecker MP, Schechter AJ - Correlations among polychlorinated biphenyls, dioxins, and furans in humans. *Am J Ind Med.* 1999 ; 35 (1) : 15-20.
- Haines DA, Khoury C, Saravanabhavan G, Werry K et al. - Human biomonitoring reference values derived for persistent organic pollutants in blood plasma from the Canadian Health Measures Survey 2007-2011. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (4) : 744-56.
- Kotsas H, Pekari K, Riala R, Back B et al. - Worker exposure to polychlorinated biphenyls in elastic polysulphide sealant renovation. *Ann Occup Hyg.* 2004 ; 48 (1) : 51-55.
- Polychlorinated biphenyls. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 380-86, 638 p.
- Quinete N, Esser A, Kraus T, Schettgen T - Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in human urine in a highly occupationally exposed German cohort: New prospects for urinary biomarkers of PCB exposure. *Environ Int.* 2016 ; 97 : 171-79.
- Reference and HBM Values. Human Biomonitoring Commission (HBM Commission), 2015 (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission-hbm-commission>).
- Schettgen T, Gube M, Esser A, Alt A, Kraus T - Plasma polychlorinated biphenyls (PCB) levels of workers in a transformer recycling company, their family members, and employees of surrounding companies. *J Toxicol Environ Health A.* 2012 ; 75 (8-10) : 414-22.
- Schettgen T, Alt A, Esser A, Kraus T - Current data on the background burden to the persistent organochlorine pollutants HCB, p,p'-DDE as well as PCB 138, PCB 153 and PCB 180 in plasma of the general population in Germany. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 ; 218 (4) : 380-85.
- Schettgen T, Alt A, Preim D, Keller D, Kraus T - Biological monitoring of indoor-exposure to dioxin-like and non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in a public building. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 116-21.
- Schettgen T, Alt A, Schikowsky C, Esser A et al. - Human biomonitoring of polychlorinated biphenyls (PCBs) in plasma of former underground miners in Germany - A case-control study. *Int J Hyg Environ Health.* 2018 ; 221 (7) : 1007-1011.
- Seegal RF, Fitzgerald EF, Hills EA, Wolff MS et al. - Estimating the half-lives of PCB congeners in former capacitor workers measured over a 28-year interval. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011 ; 21 (3) : 234-46.
- Turci R, Finozzi E, Catenacci G, Marinaccio A et al. - Reference values of coplanar and non-coplanar PCBs in serum samples from two Italian populations groups. *Toxicol Lett.* 2006 ; 162 (2-3) : 250-55.
- Wittsiepe J, Fürst P, Wilhelm M - The 2005 World Health Organization re-evaluation of TEFs for dioxins and dioxin-like compounds--what are the consequences for German human background levels? *Int J Hyg Environ Health.* 2007 ; 210 (3-4) : 335-39.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Polychlorobiphényles dioxine like sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	- PCB-DL sériques (12 congénères) : 17,4 pg TEQ/g. de lipides (95 ^{ème} percentile) (Fréry N, 2009).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	le matin avant le poste
Facteur de conversion _____	-
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse haute résolution : 375.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Polychlorobiphényles indicateurs sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<p>Somme des 6 PCB indicateurs plasmatiques (28, 52, 101, 138, 153, 180) < 722 ng/g. de lipides (< 4977 ng/L) (95^{ème} percentile) (Fréry N, 2013).</p> <p>Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (Valeur BAR) (dernière modification 2012) :</p> <ul style="list-style-type: none">- PCB 28 plasmatique = 0,02 µg/L,- PCB 52 plasmatique < 0,01 µg/L,- PCB 101 plasmatique < 0,01 µg/L. <p>Somme des 3 PCB indicateurs sériques (à jeun) (138, 153, 180) < 1 µg/L chez les sujets non professionnellement exposés < 50 ans ; < 1,8 µg/L chez les sujets > 50 ans (95^{ème} percentile) (FIOH 2014).</p> <p>Somme des PCB indicateurs sériques (138, 153, 180) x 2 = 3,5 µg/L pour les femmes en âge de procréer (HBM-I allemande) (HBM, 2012).</p>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	Somme des 6 PCB indicateurs plasmatiques (28, 52, 101, 138, 153, 180) = 15 µg/L (moment non fixé) (dernière modification 2015).
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	le matin avant le poste
Facteur de conversion _____	-
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse en tandem : 50.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse haute résolution : 375.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2018, "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016

2-Propanol

Famille	Alcools aliphatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	66
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	67-63-0
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Alcool isopropylique ; Isopropanol

Dosages disponibles pour cette substance

- Acétone sanguine
- Acétone urinaire
- Isopropanol sanguin
- Isopropanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Rapidement absorbé par voies respiratoire (environ 50 % du 2-propanol inhalé est absorbé), digestive et cutanée, l'isopropanol est distribué dans tout l'organisme. Sa demi-vie sanguine varie de 2 à 6 heures.

Il est métabolisé par oxydation dans le foie avec formation d'acétone (demi-vie sanguine du 2-propanol < 10 heures et de l'acétone 22 heures), éliminée dans l'air expiré et dans les urines (la demi-vie d'élimination urinaire de l'acétone lors d'exposition au 2-propanol n'est pas connue). Une partie de l'isopropanol est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré et dans les urines.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage de l'isopropanol dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est bien corrélé aux concentrations atmosphériques au-delà de 50 ppm. Pour une exposition à 400 ppm des concentrations urinaires de l'ordre de 3,7 mg/L sont retrouvées. Il est absent des urines des sujets non professionnellement exposés. Cependant, même pour des expositions voisines de 40 ppm, il peut être non détectable en raison d'une grande variabilité individuelle.

Le dosage de l'acétone dans les urines en fin de poste de travail et/ou en fin de semaine a été proposé pour la surveillance biologique. Ce dosage est non spécifique car ce métabolite peut être retrouvé chez des sujets non exposés et chez ceux exposés à l'acétone. Ce paramètre est sensible, utilisable dès que la concentration atmosphérique atteint 70 ppm (ce qui correspond à 20 mg/L d'acétone urinaire en fin de poste). Le BEI de l'ACGIH est basé sur une relation avec les concentrations atmosphériques.

Les dosages de l'acétone dans le sang et dans l'air expiré en fin de poste de travail ont été proposés pour la surveillance biologique. Les taux sanguins d'acétone, le plus souvent sur sang total sont bien corrélés aux taux d'acétone de l'air expiré.

Le dosage de l'isopropanol dans le sang en fin de poste de travail a pu être proposé, mais pour des expositions de l'ordre de 200 ppm les concentrations sanguines étaient inférieures au seuil de détection (1 mg/L). Ce dosage est donc d'une utilité limitée.

Le dosage de l'isopropanol dans l'air expiré apparaît bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la journée et aux concentrations d'acétone dans le sang et dans l'air expiré. Pour une exposition à 400 ppm, les concentrations dans l'air expiré sont d'environ 200 ppm. Il existe de grandes variations en fonction du sexe, avec des concentrations jusqu'à 10 fois plus élevées dans l'air expiré chez l'homme.

Interférences - Interprétation

Les taux sanguins et urinaires d'acétone sont très influencés par toutes les situations où l'oxydation des acides gras est accrue (jeûne, exercice prolongé, exposition au froid) mais aussi par certaines pathologies (diabète). La consommation d'alcool diminue les taux d'acétone sanguins et urinaires ; une co-exposition à l'acétone les augmente.

On utilisera de préférence un tube en verre totalement rempli. Le dosage de l'acétone devra être réalisé par chromatographie en phase gazeuse (et non à la bandelette).

Bibliographie spécifique

- Ernstgard L, Sjogren B, Warholm M, Johanson G - Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 2. 2-propanol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003 ; 193 (2) : 158-67.
- Isopropanol (2-propanol, isopropyl alcohol). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 423-27, 638 p.
- Kawai T, Yasugi T, Horiguchi S, Uchida Y et al. - Biological monitoring of occupational exposure to isopropyl alcohol vapor by urinalysis for acetone. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990 ; 62 (5) : 409-13.
- 2-Propanol. Update 2006. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Sethre T, Läubli T, Hangartner M, Bérode M et al. - Isopropanol and methylformate exposure in a foundry: exposure data and neurobehavioural measurements. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 ; 73 (8) : 528-36.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acétone sanguine*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acétone sanguine < 2 mg/L (95 ^{ème} percentile) (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acétone sanguine = 25 mg/L en fin de poste (dernière modification 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 8.1 € à 27.0 €, prix moyen 17.55 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 38.9 € à 42.0 €, prix moyen 40.45 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acétone urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acétone urinaire < 2 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acétone urinaire = 40 mg/L en fin de poste et fin de semaine (dernière modification 2006).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acétone urinaire = 25 mg/L en fin de poste (dernière modification 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 10.83 € à 38.9 €, prix moyen 24.87 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Isopropanol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 60 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 13.5 € à 32.4 €, prix moyen 24.9 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 44.3 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Isopropanol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 60 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 10.83 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

2-Propoxyéthanol

Famille	Glycols et dérivés
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	2807-30-9
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Éthylène glycol n-propyléther ; EGnPE ; Éthylène glycol monopropyl éther ; Ether monopropylque de l'éthylène glycol ; Propyl glycol

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide n-propoxyacétique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Bien que peu volatil, l'EGnPE peut cependant être absorbé par voie pulmonaire sous forme d'aérosols et très probablement par voie cutanée ; chez le rat, l'absorption percutanée est rapide et importante.

Chez le rat, l'EGnPE est métabolisé principalement en acide n-propoxyacétique, éliminé dans les urines sous forme libre ou conjuguée à la glycine, et en éthylène glycol, ces métabolites représentant respectivement 42-60 %, 24-38 % et 14 % de la quantité totale de métabolites retrouvés dans les urines. La cinétique d'élimination varierait en fonction de la quantité absorbée d'EGnPE, suggérant la saturation du métabolisme ou de l'excrétion.

Indicateurs biologiques d'exposition

L'**acide n-propoxyacétique urinaire** pourrait constituer un bon marqueur de l'exposition, compte tenu des données obtenues chez l'animal. Le prélèvement est à effectuer en fin de poste et de préférence en fin de semaine de travail.

Pour des expositions à des préparations contenant pour certaines d'entre elles du 2-propoxyéthanol chez des salariés municipaux (maintenance, nettoyage), les concentrations urinaires de l'acide n-propoxyacétique étaient toutes inférieures à 1 mmol/mol de créatinine (soit environ 1 mg/g de créatinine) (détectable dans seulement 1/3 des échantillons).

Cet indicateur est très peu quantifié (2,2 % des dosages seulement supérieurs à la LOQ) chez les sujets de plus de 18 ans non professionnellement exposés en France.

Bibliographie spécifique

- Ben-Brik E, Jerome L, Arnaud I, Yous S et al. - Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxyacetic acids. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004 ; 77 (5) : 368-72.
- Boatman RJ, Knaak JB - Ethers of ethylene glycol and derivatives. In : Bingham E, Cohns B, Powell CH. *Patty's Toxicology*, 5^{ème} Edition, John Wiley & Sons. 2001 ; 7 : 73-270.
- Imprégnation de la population française par les éthers de glycol. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-ethers-de-glycol-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>).
- INSERM - Ethers de glycol. Quels risques pour la santé ? Expertise collective, les éditions INSERM, 1999, 348 pages.
- Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France, 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>).

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide n-propoxyacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	fin de semaine
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 118 mg/L
Intervalle de coût	_____	coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2019

Sélénium et composés

Famille _____ Métalloïdes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 150

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7782-49-2

Substances concernées _____ ■ **Composés :**

Séléniure d'hydrogène (7783-07-5) ; Dioxyde de sélénium (7446-08-4) ;
Oxychlorure de sélénium (7791-23-3) ; Acide sélénieux (7783-00-8) ;
Sélénite de sodium (10102-18-8)

■

Dosages disponibles pour cette substance

- Sélénium sanguin
- Sélénium urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le sélénium est un oligoélément essentiel. L'absorption du sélénium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. La voie pulmonaire est la principale voie d'entrée en milieu industriel avec une rétention de l'ordre de 40 à 60 % ; de la même façon, l'absorption digestive varie avec les dérivés (elle est plus importante pour les dérivés organiques : triméthylsélénium, sélénométhionine, sélélocystéine que pour les dérivés minéraux : sélérites et séléniates) ; l'absorption cutanée est possible.

Le sélénium est transporté fixé aux globules rouges et aux protéines plasmatiques ; il se distribue dans le foie, les reins et la rate ; 40 à 50 % du pool total de l'organisme sont incorporés dans les muscles striés sous forme de sélénométhionine.

Le métabolisme du sélénium emprunte différentes voies selon la forme chimique : réduction du sélérite par le glutathion cellulaire en séléniure, incorporation du séléniure aux sélénoprotéines (sélénoprotéine P, glutathion peroxydase, 5'-iodothyronine désiodase) via la sélélocystéine, méthylation du séléniure en divers métabolites qui sont ensuite éliminés (monométhylsélénol, triméthylsélénonium, séléniure de diméthyle, diséléniure de diméthyle) ; le métabolisme de la sélénométhionine produit principalement des dérivés monométhylés.

Les demi-vies d'élimination varient en fonction de la forme chimique : après ingestion de sélérite à doses thérapeutiques, l'élimination du sélénium est triphasique, avec des demi-vies égales à un jour, 8-20 jours, 65-116 jours. Cependant la voie d'élimination principale semble dépendre de la quantité absorbée ; elle est urinaire, fécale ou pulmonaire, sous forme libre ou de dérivés méthylés.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le sélénium plasmatique (ou sérique) serait utile pour évaluer l'exposition récente (2 à 3 jours) ; en cas d'exposition stable, les taux de sélénium sériques reflètent plutôt l'exposition à plus long terme (normalisation des taux après 15 jours de non exposition). Il existe de larges variations intra et interindividuelles des taux plasmatiques de sélénium.

Les corrélations entre concentration plasmatique de sélénium et concentration atmosphérique ne sont pas toujours bonnes.

Des concentrations sériques moyennes de l'ordre de 148 et 100 µg/L ont été mesurées respectivement dans un groupe de sujets occupés à la vulcanisation du caoutchouc et dans un groupe contrôle. Des taux médians de sélénium plasmatique après le poste de 118 µg/L sont retrouvés chez des salariés de la production de sélénium (raffinage).

Dans une étude allemande récente (dans une entreprise du retraitement du sélénium), lors d'une exposition au sélénium (médiane des concentrations à 319 µg/m³) (TLV-TWA à 20 µg/m³ pour les composés de sélénium), les concentrations sanguines totales de sélénium, immédiatement en fin de poste, sont de 105 µg/L (médiane) chez les 17 salariés (77 µg/L chez les 20 témoins). Après 2 à 5 semaines sans exposition, les taux de sélénium sanguins avaient significativement diminué (médiane à 86 µg/L). Aucune corrélation entre les concentrations atmosphériques et sanguines n'est notée.

Les dosages urinaires de sélénium plutôt en fin de poste et fin de semaine sont utiles pour la surveillance de l'exposition chronique. Ce paramètre est plus sensible que le sélénium plasmatique mais est soumis à de larges variations individuelles (variations circadiennes). Les corrélations entre

concentrations urinaires de sélénium et concentrations atmosphériques ne sont pas toujours bonnes. Les taux augmentent durant la semaine de travail, pour se normaliser 8 jours après l'arrêt de l'exposition ; ils semblent bien corrélés aux concentrations plasmatiques. Des taux médians de sélénium urinaire variant de 75 à 105 µg/g. de créatinine en fin de poste (ou début de poste) sont retrouvés chez des salariés de la production de sélénium (raffinage) ; les taux de sélénium urinaire de début et fin de poste ne diffèrent pas significativement.

Le sélénium intraérythrocytaire refléterait l'exposition chronique et apparaît bien corrélé avec l'ancienneté de l'exposition : la concentration intraérythrocytaire est en moyenne 30 % plus élevée que la concentration du sang total.

Dans une étude allemande récente (dans une entreprise du retraitement du sélénium), lors d'une exposition au sélénium (médiane des concentrations à 319 µg/m³) (TLV-TWA à 20 µg/m³ pour les composés de sélénium), les concentrations intraérythrocytaires de sélénium, immédiatement en fin de poste, sont de 63,4 µg/L (médiane des 17 salariés) versus 53,3 µg/L chez les 20 témoins. Aucune corrélation n'est retrouvée entre sélénium sanguin total et sélénium intraérythrocytaire. Après 2 semaines sans exposition, les taux de sélénium intraérythrocytaire n'avaient pas diminué (médiane à 6 µg/L).

Interférences - Interprétation

On se méfiera d'une contamination par voie percutanée. Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Dans la population générale les principales sources de sélénium sont l'alimentation et la pollution atmosphérique ; il existe de larges variations individuelles des taux de sélénium urinaire.

Pour le dosage du sélénium sérique/plasmatique, il faut impérativement éviter l'hémolyse qui relarguerait le sélénium intraérythrocytaire.

Bibliographie spécifique

- Barceloux DG - Selenium. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999 ; 37 (2) : 145-72.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
- Göen T, Schaller B, Jäger T, Bräu-Dümler C et al. - Biological monitoring of exposure and effects in workers employed in a selenium-processing plant. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015 ; 88 (5) : 623-30.
- Greiner A, Göen T, Hildebrand J, Feltes R et al. - Low internal exposure and absence of adverse effects in workers exposed to high air levels of inorganic selenium. *Toxicol Lett.* 2018 ; 298 : 141-49.
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Hauroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- Hoët P - Sélénium et ses composés. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-002-S-10. Paris : Elsevier ; 2013 : 10 p.
- Selenium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 167-72, 638 p.
- Sanchez-Ocampo A, Torres-Perez J, Jimenez-Reyes M - Selenium levels in the serum of workers at a rubber tire repair shop. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996 ; 57 (1) : 72-75.
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C - Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 2004 ; 207 (1) : 69-73.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Sélénium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Sélénium plasmatique/sérique 100 µg/L, moment de prélèvement non fixé (valeur BAR, DFG, 2020) [G1]
	Sélénium sanguin : 234 µg/L (95 ^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G2]
	Sélénium sérique : 156 µg/L (95 ^{ème} percentile chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2015-2016 [G2]
	Sélénium sanguin total : 142 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]
	Sélénium plasmatique : 110 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au Sélénium et ses composés inorganiques : Sélénium sérique : 150 µg/L (moment non fixé) (valeur BAT, DFG, 2010) [G1]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 79 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 27.0 € Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : de 16.2 € à 81.0 €, prix moyen 43.2 € Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 36.0 €, prix moyen 27.35 € Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Sélénium urinaire*

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

Sélénium urinaire : 61 µg/L (82 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G3]

Sélénium urinaire : 30 µg/g de créatinine en fin de poste, pour une exposition au long cours après plusieurs postes (valeur BAR, DFG, 2020) [G1]

Sélénium urinaire : 62 µg/L (33 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Hoët P, 2013]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ Sélénium urinaire : en fin de poste et fin de semaine (valeur non définie) (dernière modification 2008)

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 79 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 27.0 €

Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 81.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 42.0 €, prix moyen 26.57 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2019
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Sévoflurane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	28523-86-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Fluorométhyl-2,2,2-trifluoro-1-trifluorométhyléthyl éther

Dosages disponibles pour cette substance

- Sévoflurane urinaire
- Hexafluoroisopropanol urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

La principale voie d'absorption du sévoflurane, anesthésique volatil, est la voie respiratoire. Il se distribue dans tout l'organisme (foie, rein, cerveau, glande thyroïde, muscle et graisse). Il est métabolisé au niveau hépatique principalement en hexafluoroisopropanol (HFIP) et en ions fluor (F-) (ou fluorures), pour environ 2 à 5 %. De 95 à 98 % du sévoflurane absorbé sont éliminés dans l'air expiré. Le HFIP est un métabolite stable, rapidement conjugué à l'acide glucuronique puis éliminé dans les urines. La fraction non conjuguée (< 15 % du HFIP total) est éliminée dans l'air expiré. La demi-vie d'élimination du sévoflurane urinaire est de 3 heures, celle du HFIP de 19 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du sévoflurane dans les urines de fin de poste apparaît être un bon indicateur de l'exposition de la journée au sévoflurane et plus particulièrement de l'exposition en fin de poste. Ce paramètre spécifique, sensible (absent des urines des sujets non exposés) et bien corrélé à l'intensité de l'exposition serait à privilégier. Cependant il existe de grandes variations individuelles. Pour une exposition moyenne en sévoflurane de l'ordre de 2 ppm et 0,5 ppm (valeurs recommandées par le NIOSH en 1977 pour les anesthésiques halogénés utilisés seuls ou en association avec du protoxyde d'azote), les concentrations de sévoflurane urinaire en fin de poste sont de 3,9 µg/L et 1,4 µg/L respectivement. Ce paramètre est intéressant même pour des expositions faibles de l'ordre de 0,17 ppm, avec des taux de sévoflurane urinaire en fin de poste à 0,7 µg/L (il est détectable même pour des expositions avoisinant 0,04 ppm).

Une étude italienne retrouve, chez les personnels de bloc opératoire, pour des niveaux d'exposition faible au sévoflurane (de 0,007 à 0,9 ppm, médiane de 0,03 ppm) des taux de sévoflurane urinaire en fin de poste de < 0,1 à 17,3 µg/L, avec une médiane de 0,2 à 2,8 µg/L dans les différents établissements.

Le dosage de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) dans les urines de fin de poste a été proposé par certains auteurs ; il refléterait l'exposition du jour précédent. La corrélation entre ce paramètre et les concentrations atmosphériques est bonne même pour des expositions faibles (< 0,026 ppm) ; par contre sa sensibilité est moins bonne et les modalités de prélèvement plus complexes que pour le sévoflurane urinaire.

Pour une exposition au sévoflurane de l'ordre de 2 ppm et 0,5 ppm, les concentrations de HFIP urinaire en fin de poste sont en moyenne de 0,5 et 0,16 mg/L respectivement.

Une étude italienne retrouve, chez les personnels de bloc opératoire, (exposition médiane de 0,03 ppm) des taux de HFIP urinaire en fin de poste de < 1 à 550 µg/L, avec une médiane de 13 à 110 µg/L en fonction de l'établissement.

Certains auteurs proposent comme valeur biologique admissible pour l'hexafluoroisopropanol urinaire en fin de poste, un taux de 0,8 mg/L soit 1,2 mg/g. de créatinine (pour une exposition à 2 ppm de sévoflurane).

Le dosage de sévoflurane et d'hexafluoroisopropanol (HFIP) dans l'air expiré a été proposé mais peu de données sont disponibles.

Le dosage des fluorures urinaires ne paraît pas être un bon marqueur de l'exposition au sévoflurane. Il manque de spécificité et est soumis à de larges variations individuelles.

Interférences - Interprétation

Le dosage du HFIP urinaire est influencé par le tabagisme.

Pour le dosage du sévoflurane urinaire, il faudra se méfier d'une contamination de l'échantillon.

Bibliographie spécifique

- Accorsi A, Barbieri A, Raffi GB, Violante FS - Biomonitoring of exposure to nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and halothane by automated GC/MS headspace urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (8) : 541-48.
- Accorsi A, Morrone B, Domenichini I, Valenti S et al. - Urinary sevoflurane and hexafluoro-isopropanol as biomarkers of low-level occupational exposure to sevoflurane. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (5) : 369-78.
- Accorsi A, Valenti S, Barbieri A, Raffi GB et al. - Proposal for single and mixture biological exposure limits for sevoflurane and nitrous oxide at low occupational exposure levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003 ; 76 (2) : 129-36.
- Ansalone CM, Sarciotti G, Crespi V et al. - Messa a punto di un metodo di misura del sevoflurano urinario per il monitoraggio biologico della esposizione a basse concentrazioni. *G Ital Med Lav Ergon*. 2004 ; 26 (4 suppl.) : 20-21.
- Behne M, Wilke HJ, Harder S - Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999 ; 36 (1) : 13-26.
- Fustinoni S, Pasini R, Strangi F, Valla C et al. - Air and biomonitoring of occupational exposure to anesthetic gases in the health care workers of a large hospital in Milan. *G Ital Med Lav Ergon*. 2012 ; 34 (3 Suppl.) : 278-79.
- Gentili A, Accorsi A, Pigna A, Bachiocco V et al. - Exposure of personnel to sevoflurane during paediatric anaesthesia: influence of professional role and anaesthetic procedure. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 ; 21 (8) : 638-45.
- Ghimenti S, Tabucchi S, Bellagambi FG, Lomonaco T et al. - Determination of sevoflurane and isopropyl alcohol in exhaled breath by thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry for exposure assessment of hospital staff. *J Pharm Biomed Anal*. 2015 ; 106 : 218-23.
- Haufroid V, Gardinal S, Licot C et al. - Biological monitoring of exposure to sevoflurane in operating room personnel by the measurement of hexafluoroisopropanol and fluoride in urine. *Biomarkers*. 2000 ; 5 (2) : 141-51.
- Imbriani M, Zadra P, Negri S, Alessio A et al. - Biological monitoring of occupational exposure a sevoflurane. *Med Lav*. 2001 ; 92 (3) : 173-80.
- Sevoflurane. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 370-73, 638 p.
- Scapellato ML, Carrieri M, Maccà I, Salamon F et al. - Biomonitoring occupational sevoflurane exposure at low levels by urinary sevoflurane and hexafluoroisopropanol. *Toxicol Lett*. 2014 ; 231 (2) : 154-60.
- Tanguay C, Legris M, Bussièrès JF - Exposition professionnelle aux gaz anesthésiques pour inhalation - Partie 2. *Bull Inf Toxicol*. 2013 ; 29 (3) : 98-121.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Sévoflurane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 $\mu\text{mol/L}$ = 200 $\mu\text{g/L}$
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 49.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Hexafluoroisopropanol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 280 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 €

Historique

Fiche créée en 2005 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Bibliographie" en 2016 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2017

Styrène

Famille	Hydrocarbures aromatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	2
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	100-42-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Vinylbenzène ; Ethénylbenzène ; Phényléthylène

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide mandélique urinaire
- Acide phénylglyoxylique urinaire
- Styrène urinaire
- Styrène sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Une mention peau est proposée par le CES VLEP de l'ANSES.

Le styrène est absorbé en milieu industriel surtout par inhalation de façon rapide, sous forme de vapeurs (plus de 60 % du produit inhalé sont absorbés), et par voie cutanée, de façon non négligeable pour la forme liquide (et moins de 5 % pour les vapeurs).

Le styrène est largement distribué, principalement dans les tissus graisseux.

Il est métabolisé en majeure partie dans le foie par les mono-oxygénases à cytochrome P450 principalement en styrène-7,8-oxyde (composé au potentiel génotoxique) mais aussi en styrène-1,2-oxyde et styrène-3,4-oxyde.

Le styrène-7,8-oxyde est détoxifié ensuite selon 2 voies métaboliques distinctes :

- principalement (pour plus de 95 % de la quantité totale de styrène absorbé) transformation par hydrolyse en styrène glycol puis oxydation rapide (via l'alcool- et l'aldéhyde-déshydrogénases) en acide mandélique (AM) qui peut donner lui-même naissance à l'acide phénylglyoxylique (PG) et, pour une très faible part, en acide benzoïque et acide hippurique ;

- et pour 1 % de la quantité totale de styrène absorbé, conjugaison au glutathion et production des acides phénylhydroxyéthylmercapturiques sous la forme de leurs différents diastéréoisomères : formes R et S.

Les styrène-1,2-oxyde et styrène-3,4-oxyde sont transformés en 2- et 4-vinylphénols respectivement. Ce dernier, excrété sous forme glucuro- ou sulfo-conjuguée, représente 0,5-1 % des métabolites excrétés.

Le styrène induit son propre métabolisme.

Le styrène sanguin atteint un plateau dans la 2^{ème} moitié du poste de travail de 8 heures. La demi-vie du styrène sanguin est biphasique : 0,6 heure et 13 heures.

Environ 95 % du styrène absorbé sont excrétés dans les urines sous forme des métabolites AM (85 %) et PG (10 %), le ratio acide mandélique/acide phénylglyoxylique urinaire pouvant varier avec le temps et selon les niveaux d'exposition.

L'élimination pulmonaire du styrène inchangé représente moins de 4 % ; une très faible quantité est éliminée sous forme inchangée dans les urines et la sueur (< 1 %).

L'élimination des AM et PG est biphasique : demi-vies respectivement de 4-9 heures / 17-26 heures pour l'AM et de 10 / 26 heures pour le PG. Les concentrations sont maximales en fin de poste. L'élimination du styrène est quasi totale en 4 jours ; une accumulation minimale est possible tout au long de la semaine.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage des acides mandélique (AM) et phénylglyoxylique (PG) urinaires en fin de poste de travail et en fin de semaine de travail sont le témoin de l'exposition du jour même mais aussi de la semaine (du fait de la possible accumulation d'AM au cours de la semaine de travail) et sont valables au niveau d'un groupe de travailleurs, en raison des larges variations individuelles.

Le dosage combiné des deux métabolites est à privilégier car il permet d'explorer complètement cette voie métabolique (AM + PG représentent à eux seuls plus de 90 % de la quantité de solvant absorbé) et de s'affranchir des problèmes d'instabilité du PG dans l'urine qui se transforme en AM. Les concentrations d'AM augmentent dès le début de l'exposition (2^{ème} heure) pour atteindre un pic à la fin du poste de travail. Au-delà de 150 ppm, le métabolisme du styrène arrive à saturation et le dosage de l'AM + PG n'est plus adéquat. AM et PG sont des indicateurs non spécifiques de l'exposition au styrène.

Les dosages d'AM + PG et d'AM seul sont bien corrélés à l'intensité de l'exposition, tandis que le dosage du PG seul (qui ne représente que 10 % des métabolites) l'est moins bien. Pour certains auteurs, la somme des AM et PG urinaires apparaît également bien corrélée aux effets neurologiques (altération de l'audition et dyschromatopsie).

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES (AM + PG urinaires) est basée sur une exposition à la VLEP-8h réglementaire et contraignante de 100 mg/m³ (23,3 ppm). Les prélèvements doivent être réalisés en fin de poste et fin de semaine (reflet de l'exposition de la semaine).

Chez des salariés du secteur des polyesters renforcés aux fibres de verre exposés au styrène (niveaux médians de 24 à 94 mg/m³), les médianes des concentrations urinaires d'AM + PG sont de 7,3 à 331 mg/g de créatinine en fin de poste.

La concentration moyenne de AM + PG urinaires (101 prélèvements analysés) chez des salariés du même secteur en France est de 83 [6-1106] mg/g de créatinine en fin de semaine et fin de poste ; elle est influencée par la concentration en début de semaine et début de poste, la proximité avec la source d'émission, le procédé (le procédé en moule ouvert plus exposant que le travail en moule fermé), le contenu en styrène des résines. Les expositions sont nettement inférieures dans d'autres secteurs (effectif faible) avec des concentrations urinaires moyennes de AM + PG de 5 [1,2-41,4] mg/g de créatinine dans la production de polymères thermoplastiques ; 1,8 [1-3,6] mg/g de créatinine dans les garages (utilisation de mastics ou peintures contenant du styrène) ; 20,6 [8-71,5] mg/g de créatinine dans la réparation *in situ* de canalisations avec une résine thermodurcissable à base de styrène.

Le dosage du styrène dans les urines immédiatement en fin de poste de travail est recommandé comme indicateur biologique d'exposition : ce serait le paramètre le mieux corrélé aux concentrations atmosphériques de styrène, spécifique, non influencé par l'exposition à d'autres solvants (reflet de l'exposition du jour même). Il n'est pas influencé par les co-expositions à d'autres solvants ou à l'alcool.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h réglementaire et contraignante de 100 mg/m³.

Chez 13 vernisseurs et 8 employés de l'industrie des matières plastiques renforcées exposés au styrène (concentrations atmosphériques médianes de 3,4 et 18,2 mg/m³ respectivement), les concentrations médianes de styrène urinaire en fin de poste sont de 4,3 [1,8-53,6] µg/L et 7,5 [2,1-29,7] µg/L respectivement.

Le dosage du styrène sanguin veineux immédiatement en fin de journée de travail reflète l'exposition du jour même. Ce dosage spécifique est à utiliser comme test de confirmation en complément du dosage des métabolites urinaires. Une bonne corrélation existe entre les concentrations de styrène sanguin, de styrène urinaire et l'intensité de l'exposition. Par contre le styrène sanguin est mal corrélé avec la durée de l'exposition. Le BEI de l'ACGIH a été supprimé en 2015 ; il était accompagné d'une notation SQ "semi quantitative" (voir "Questions-réponses" en page d'accueil).

Le dosage du styrène dans l'air expiré, immédiatement en fin de poste de travail, reflèterait l'exposition très récente, mais pose le problème de la conservation et du transport de l'échantillon.

Le dosage urinaire des acides phénylhydroxyéthylmercapturiques spécifiques : N-acétyl-S-(1-phényl-2-hydroxyéthyl)-L-cystéine et N-acétyl-S-(2-phényl-2-hydroxyéthyl)-L-cystéine a été proposé ; ce marqueur spécifique du styrène, mais soumis à de larges variations individuelles, est bien corrélé à l'intensité de l'exposition ainsi qu'à l'excrétion urinaire des acides mandélique et phénylglyoxylique ; cependant il ne s'agit pas encore d'une méthode utilisable en routine.

Le dosage du 4-vinylphénol urinaire en fin de poste de travail a pu être proposé pour la surveillance de salariés exposés. Ce paramètre semble bien corrélé à l'intensité de l'exposition ainsi qu'à l'excrétion urinaire de AM + PG. Mais il s'agit d'un métabolite extrêmement minoritaire dont le dosage n'est pas recommandé pour des expositions faibles (interférence avec le tabagisme).

Le dosage du styrène salivaire a été proposé comme indicateur mais les données sont insuffisantes.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation du dosage des acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires, on tiendra compte de la charge de travail (activité physique), de l'absorption cutanée, des médicaments (certains médicaments sont susceptibles d'inhiber le métabolisme du styrène), de la co-exposition à des solvants métabolisés en AM (éthylbenzène, phénylglycol, styrène glycol, styrèneoxyde...), de l'exposition à d'autres solvants (acétone, toluène, xylènes...) du fait d'une inhibition compétitive des systèmes enzymatiques. L'ajustement à la créatinine pour AM + PG urinaires est nécessaire.

Une consommation d'alcool en milieu de poste inhibe le métabolisme et retarde l'élimination de l'acide mandélique de 3 heures environ et diminue jusque 3 fois le taux d'acide mandélique urinaire. La consommation d'alcool devra être évitée le jour du prélèvement.

Il existe une variabilité inter-individuelle dans l'excrétion des métabolites urinaires du styrène du fait du polymorphisme génétique des enzymes

impliquées qui pourrait expliquer des taux plus bas retrouvés chez certains individus dans un groupe homogène d'exposition.

Le dosage du PG doit être fait idéalement dans les 48 heures car il se dégrade rapidement en se transformant en AM.

Des précautions sont à prendre lors du recueil urinaire pour le dosage de styrène urinaire pour la contamination des échantillons : prélèvements réalisés au mieux en dehors des locaux de travail, après une douche et changement de vêtements. Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons en verre presque complètement remplis et fermés avec un bouchon en polytétrafluoroéthylène.

Dans l'interprétation des résultats du styrène veineux, il faudra systématiquement tenir compte de l'absorption cutanée, d'une éventuelle contamination, de la charge physique, de la technique de dosage.

* marque française déposée par l'INRS.

Bibliographie spécifique

- Apostoli P, Alessandro G, Plaacidi D, Alessio L - Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71 (7) : 445-52.
- Bonanni RC, Gatto MP, Paci E, Gordiani A et al. - Biomonitoring for exposure assessment to styrene in the fibreglass reinforced plastic industry: determinants and interferences. *Ann Occup Hyg*. 2015 ; 59 (8) : 1000-11.
- Brugnone F, Perbellini L, Wang GZ, Maranelli G et al. - Blood styrene concentrations in a "normal" population and in exposed workers 16 hours after the end of the workshift. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (2) : 125-30.
- Carbonari D, Mansi A, Proietto AR, Paci E et al. - Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes on the levels of urinary biomarkers of styrene exposure. *Toxicol Lett*. 2015 ; 233 (2) : 156-62.
- De Rosa E, Cellini M, Sessa G, Scapellato ML et al. - The importance of sampling time and coexposure to acetone in the biological monitoring of styrene-exposed workers. *Appl Occup Environ Hyg*. 1996 ; 11 : 471-75.
- Fustinoni S, Campo L, Manini P, Buratti M et al. - An integrated approach to biomonitoring exposure to styrene and styrene-(7,8)-oxide using a repeated measurements sampling design. *Biomarkers*. 2008 ; 13 (6) : 560-78.
- Ghittori S, Maestri L, Imbriani M, Capodaglio E et al. - Urinary excretion of specific mercapturic acids in workers exposed to styrene. *Am J Ind Med*. 1997 ; 31 (5) : 636-44.
- Gobba F, Galassi C, Ghittori S, Imbriani M et al. - Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1993 ; 19 (3) : 175-82.
- Linhart I, Mraz J, Dabrowska L, Malis M et al. - Vinylphenylmercapturic acids in human urine as biomarkers of styrene ring oxidation. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (2) : 260-65.
- Manini P, De Palma G, Andreoli R, Goldoni M et al. - Determination of urinary styrene metabolites in the general Italian population by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004 ; 77 (6) : 433-36.
- Persoons R, Richard J, Hervé C, Montlevier S et al. - Biomonitoring of styrene occupational exposures: Biomarkers and determinants. *Toxicol Lett*. 2018 ; 298 : 99-105.
- Prado C, Marin P, Simon P, Periago JF - SPE-GC-MS for the sampling and determination of unmetabolized styrene in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006 ; 830 (1) : 18-24.
- Richard J, Maitre A, Hervé C, Marques M et al. - Surveillance biologique de l'exposition professionnelle au styrène : déterminants de l'exposition et recommandations de prévention. *Arch Mal Prof Environ*. 2017 ; 78 (3) : 262-71.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- Styrene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 261-86, 638 p.
- Styrene. Update 2015. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- 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 styrène. [no CAS : 100-42-5]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2010 : 81 p.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition pour le styrène en vue de la construction de valeurs limites biologiques. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2014 : 78 p.

Bibliographie générale

-
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
 - List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide mandélique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 3 mg/g de créatinine (95^{ème} percentile) (VBR Anses, 2014) [Anses, 2014]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

_____ Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste (de préférence en fin de semaine) (VLB Anses, 2014) [Anses, 2014]

VBI européennes (BLV)

_____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

_____ Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 150 mg/g de créatinine en fin de poste (proposition de modification 2022) [ACGIH, 2022]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

_____ Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2002)

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

_____ Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 1,2 mmol/L (soit 180 mg/L) en début de poste, fin de semaine (dernière modification < 2007)

Moment dans la semaine

_____ fin de semaine

Moment dans la journée

_____ fin de poste

Facteur de conversion

_____ 1 mmol/L = 152 mg/L

Intervalle de coût

_____ Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.0 €

_____ Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 43.1 €

_____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 €

_____ Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 33.1 € à 47.0 €, prix moyen 39.75 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide phénylglyoxylique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 3 mg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2014) [Anses, 2014]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste (de préférence en fin de semaine) (VLB ANSES, 2014) [Anses, 2014]
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acide phénylglyoxylique + acide mandélique urinaires : 150 mg/g de créatinine en fin de poste (proposition de modification 2022) [ACGIH, 2022]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 600 mg/g de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2002)
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Acide mandélique + acide phénylglyoxylique urinaires : 1,2 mmol/L (soit 150 mg/L) en début de poste et fin de semaine (dernière modification < 2007)
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 151 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 13.5 € Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 43.1 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 33.1 € à 43.0 €, prix moyen 38.42 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - détection en ultraviolet : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Styrène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Styrène urinaire : 40 µg/L en fin de poste (quel que soit le jour de la semaine) (VLB ANSES, 2014) [Anses, 2014]
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Styrène urinaire : 20 µg/L en fin de poste (proposition de modification 2022) [ACGIH, 2022]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 104 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Styrène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 104 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none">Renseignements utiles sur la substanceRenseignements utiles pour le dosageBibliographie	

Tétrachloroéthylène

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	29
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	127-18-4
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Perchloroéthylène ; Perchloréthylène ; Tétrachloroéthène

Dosages disponibles pour cette substance

- Tétrachloroéthylène sanguin
- Tétrachloroéthylène urinaire
- Acide trichloroacétique urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le tétrachloroéthylène est un liquide volatil, principalement et rapidement absorbé par voie respiratoire (90 % au début puis 50 % après 8 heures) ; l'absorption par voie cutanée du tétrachloroéthylène sous forme liquide peut être significative (de près de 50 % de celle par voie inhalatoire) (l'absorption des vapeurs est faible de l'ordre de 1 %).

Il se distribue dans tous les organes et particulièrement les graisses où il s'accumule.

Le tétrachloroéthylène sanguin atteint un pic vers la 6^{ème} heure pour des expositions faibles (1 ppm) ; il est éliminé avec des demi-vies de 12-16 heures puis 34-40 heures et 55 heures.

La majorité (80 à 100 %) du tétrachloroéthylène absorbé est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré, tandis qu'une faible fraction est métabolisée, principalement par voie oxydative via les cytochromes P450, essentiellement dans le foie selon un processus saturable (saturation à partir de 50 ppm), mais aussi par la voie de conjugaison au glutathion principalement dans le foie (avec production de métabolites réactifs). La métabolisation aboutit à la formation majoritairement d'acide trichloroacétique (TCA), pour environ 2 à 3 % de la dose absorbée, mais aussi pour une infime fraction de trichloroéthanol (TCOH). La demi-vie du TCA sanguin est de l'ordre de 75 à 90 heures.

Le tétrachloroéthylène est éliminé principalement (> 80 %) et rapidement sous forme inchangée dans l'air expiré et en petites quantités dans les urines sous forme de TCA (moins de 3 %). L'élimination du tétrachloroéthylène sous forme inchangée dans les urines est négligeable (< 0,03 %). Le TCA est éliminé dans les urines avec une demi-vie de 45 à 60 heures, d'où une accumulation tout au long de la semaine.

Le tétrachloroéthylène s'accumule dans l'organisme (deux jours sans exposition n'entraîne pas une élimination complète du tétrachloroéthylène).

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du tétrachloroéthylène sur sang total, prélèvement réalisé environ 16 heures après l'arrêt de l'exposition, est le paramètre à privilégier, reflet de l'exposition de la semaine précédente (étant donné la chute rapide en fin d'exposition des taux de tétrachloroéthylène sanguin, un prélèvement en fin d'exposition n'est pas préconisé). Cet indicateur est spécifique et sensible mais les concentrations varient en fonction de la charge de travail et de la masse grasseuse. Il est bien corrélé aux concentrations atmosphériques (même pour des concentrations de l'ordre de 5 ppm). Pour des expositions moyennes à la VLEP-8h de 20 ppm, la concentration de tétrachloroéthylène sanguin est de l'ordre de 500 µg/L (moyenne des concentrations de plusieurs études).

La VLB de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm.

La valeur limite biologique (BLV) du SCOEL est établie sur la base d'une relation avec l'exposition à 20 ppm pendant 8 heures.

Pour la Commission allemande, lors d'expositions de l'ordre de 50 et 10 ppm, les concentrations de tétrachloroéthylène sur sang total 16 heures après la fin de poste sont respectivement de 1 et 0,2 mg/L (valeurs EKA).

Le dosage du tétrachloroéthylène dans les urines en fin de poste et fin de semaine a également été proposé. Cet indicateur est spécifique et sensible. Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires et sanguines de tétrachloroéthylène, même pour des expositions inférieures à 10 ppm ; pour une exposition atmosphérique moyenne de l'ordre de 7 ppm, les concentrations urinaires moyennes de tétrachloroéthylène en fin de poste en milieu de semaine serait de l'ordre de 30 µg/L. On se méfiera d'une contamination du prélèvement.

La VLB de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm.

Le dosage du tétrachloroéthylène dans l'air de fin d'expiration, prélèvement réalisé en fin de semaine - début de poste, est bien corrélé avec l'exposition du jour précédent. Le prélèvement en fin de poste n'est pas conseillé en raison de la chute très rapide des taux dès la 30^{ème} minute. Cet indicateur spécifique est très influencé par la charge de travail ; de plus, il existe des difficultés de conservation et de standardisation du prélèvement.

Le tétrachloroéthylène dans l'air de fin d'expiration est proposé par l'ACGIH comme BEI avec une valeur de 3 ppm avant le poste de travail (dernière modification 2009). Le SCOEL a établi une valeur limite biologique (BLV) à 3 ppm avant le dernier poste de la semaine (2009).

Le dosage de l'acide trichloroacétique dans le sang, en fin de poste et fin de semaine de travail, est bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la semaine ; cet indicateur n'est cependant pas spécifique (trichloroéthylène, méthylchloroforme...), peu utile pour des expositions faibles (< 10 % de la VLEP-8h réglementaire et contraignante de 20 ppm) et ne présente pas d'avantage par rapport au dosage du tétrachloroéthylène sanguin.

Le dosage d'acide trichloroacétique (TCA) urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail reflète l'exposition de la semaine. Cependant, ce métabolite ne représente qu'une faible fraction de la quantité absorbée, la voie métabolique explorée est rapidement saturée à partir de 50 ppm et de grandes variations individuelles existent (nécessité de répéter le prélèvement). La corrélation entre les taux de TCA urinaire et l'intensité de l'exposition n'est pas très bonne, notamment pour des expositions inférieures à la VLEP car de nombreux facteurs interfèrent : âge, métabolisme, co-exposition (trichloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane, tétrachloroéthane). Les taux de TCA urinaire sont beaucoup plus faibles que lors de l'exposition au trichloroéthylène ; ces taux sont maximaux dans les 24 premières heures après l'arrêt de l'exposition. Ce marqueur biologique n'est que de peu d'utilité au niveau individuel lors d'expositions inférieures à la VLEP.

Le BEI de l'ACGIH a été supprimé pour ce paramètre en 2008.

Interférences - Interprétation

Pour le dosage du tétrachloroéthylène sanguin et urinaire, afin d'éviter toute contamination, le prélèvement devra être effectué dans une atmosphère propre. Le prélèvement de tétrachloroéthylène sanguin sera fait sur tube en verre à bouchon téflon sur une peau bien nettoyée.

La charge de travail accroît de façon importante l'absorption du tétrachloroéthylène.

L'exposition simultanée à d'autres solvants (ou la prise de médicaments inhibiteurs enzymatiques) peut entraîner une inhibition du métabolisme du tétrachloroéthylène (avec baisse des métabolites urinaires).

Il existe un polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation du tétrachloroéthylène qui pourrait expliquer des taux plus bas de métabolites retrouvés chez certains individus dans un groupe d'exposition similaire (GES).

Bibliographie spécifique

- Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL et al. - Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 ; 216 (2) : 170-74.
- Furuki K, Ukai H, Okamoto S, Takada S et al. - Monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene by analysis for unmetabolized tetrachloroethene in blood and urine in comparison with urinalysis for trichloroacetic acid. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 ; 73 (4) : 221-27.
- Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Roccatto L et al. - Perchloroethylene in alveolar air, blood, and urine as biologic indices of low-level exposure. *J Occup Environ Med*. 2003 ; 45 (11) : 1152-157.
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Larvor X, Bedry R, Brochard P, Favarel-Garrigues JC - Perchloréthylène et nettoyage à sec. *Arch Mal Prof*. 1998 ; 59 (2) : 127-28.
- Maître A, Bérode M, Cuisse V, Stoklov M - Métabolites urinaires du trichloréthylène : comparaison des résultats d'analyses de trois laboratoires. *Arch Mal Prof*. 2002 ; 63 (7) : 588-89.
- McKernan LT, Ruder AM, Petersen MR, Hein MJ et al. - Biological exposure assessment to tetrachloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Environ Health*. 2008 ; 7 (12) : 1-10.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. CDC, January 2019 (www.cdc.gov/exposurereport/).
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). SCOEL/SUM/133. European Commission, 2009 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6409&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).

-
- Tetrachloroethylene. Update 2009. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
 - Tetrachloroethylene (perchloroethylene). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 350-60, 638 p.
 - TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
 - Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel. Le perchloroéthylène. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2019 : 87 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Tétrachloroéthylène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Tétrachloroéthylène sanguin < 0,1 µg/L (95^{ème} percentile des sujets de plus de 20 ans) (NHANES, 2019)

Tétrachloroéthylène sanguin = 0,12 µg/L (VBR ANSES, 2019)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

Tétrachloroéthylène sanguin = 500 µg/L en début de poste et fin de semaine (VLB ANSES, 2019)

VBI européennes (BLV)

Tétrachloroéthylène sanguin = 0,4 mg/L avant le dernier poste de la semaine (dernière modification 2009)

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

Tétrachloroéthylène sanguin = 0,5 mg/L avant le poste de travail (dernière modification 2009)

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Valeur BAT : Tétrachloroéthylène sanguin = 200 µg/L 16h après la fin de l'exposition (dernière modification 2017)

Valeur EKA : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2009)

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

fin de semaine ou indifférent

Moment dans la journée

début de poste

Facteur de conversion

1 mmol/L = 166 mg/L

Intervalle de coût

Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €

Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 20.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Tétrachloroéthylène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Tétrachloroéthylène urinaire = 0,40 µg/L (VBR ANSES, 2019)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Tétrachloroéthylène urinaire = 50 µg/L en fin de poste et fin de semaine (VLB ANSES, 2019)
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 166 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trichloroacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide trichloroacétique urinaire < 8,1 µg/L (< 8,7 µg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Bevan R, 2013)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 163 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 10.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 13.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trichloroacétique sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 163 mg/L
Intervalle de coût _____	coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage" et Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Tétrachlorométhane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	8
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	56-23-5
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Tétrachlorure de carbone

Dosages disponibles pour cette substance

- Tétrachlorométhane sanguin
- Tétrachlorométhane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1]

La VLEP-8 heures réglementaire contraignante est assortie de la mention "peau". Une mention signalant le risque de passage percutané est également proposée par la Commission allemande DFG et l'ACGIH [G1, G2].

Le tétrachlorométhane est rapidement absorbé par voies respiratoire et digestive mais aussi cutanée. L'absorption par voie respiratoire est estimée à 60%. Chez des volontaires, après immersion du pouce dans du tétrachlorométhane non dilué pendant 30 minutes, du tétrachlorométhane est détecté dans l'air expiré dans les 10 minutes suivant l'immersion, la concentration augmentant pendant l'exposition et dans les 10-30 minutes après l'exposition, puis diminue rapidement [2].

Après absorption, le tétrachlorométhane est largement distribué, principalement au niveau du tissu adipeux, le foie, la moelle osseuse.

Il est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, avec production de radical trichlorométhyle. Le radical trichlorométhyle peut subir plusieurs réactions : 1) liaison aux lipides microsomaux et aux protéines ; 2) formation de chloroforme ; 3) dimérisation pour former de l'hexachloroéthane ; 4) déchloration réductrice supplémentaire avec formation de monoxyde de carbone (voie anaérobie). Le radical trichlorométhyle peut également être oxygéné en radical trichlorométhylperoxyde qui se décompose en phosgène, hydrolysé par la suite en dioxyde de carbone (voie aérobie).

Le tétrachlorométhane est excrété principalement dans l'air exhalé et les fécès et, pour une moindre part, dans les urines. Après administration de 2,5 mg de tétrachlorométhane radiomarqué au cours d'une unique inspiration chez des volontaires (retenue pendant 20 secondes pour augmenter l'absorption), 33% de la dose administrée sont retrouvés dans l'air exhalé dans l'heure, le taux d'excrétion urinaire est de moins de 0,01% par minute [3].

Indicateurs biologiques d'exposition

Le tétrachlorométhane sanguin en fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, a été proposé comme indicateur biologique d'exposition. Cet indicateur est bien corrélé aux concentrations atmosphériques de tétrachlorométhane [4].

La valeur BAT proposée par la Commission allemande DFG pour le tétrachlorométhane de 3,5 µg/L de sang total [5] correspond à une exposition au tétrachlorométhane de 0,5 ppm pendant 8 heures (valeur MAK [1]) sur la base de données pharmacocinétiques [6]. En raison des données limitées, cette valeur doit être considérée comme provisoire.

Le tétrachlorométhane urinaire en fin de poste est corrélé avec les concentrations atmosphériques et sanguines de tétrachlorométhane dans une étude réalisée chez 55 travailleurs exposés au tétrachlorométhane [4] mais les données sont insuffisantes pour proposer une valeur biologique d'interprétation.

Le dosage du tétrachlorométhane dans l'air expiré présente des inconvénients liés aux difficultés de standardisation du prélèvement.

[1] VLEP-8h réglementaire contraignante en France : 1 ppm

Interférences - Interprétation

Lors des prélèvements pour dosage de tétrachlorométhane sanguin ou urinaire, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination

externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche. Les tubes doivent être remplis au maximum afin de minimiser les pertes du solvant par évaporation.

Bibliographie spécifique

1. Toxicological Profile for Carbon tetrachloride. ATSDR, 2005 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. Stewart RD, Dodd HG. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroéthylène, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Am Ind Hyg Assoc J. 1964 ; 25: 439-46.
3. Morgan A, Black A, Belcher DR. The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. Ann Occup Hyg. 1970 ; 13(4): 219-33.
4. Ghittori S, Saretto G, Imbriani M - Biological monitoring of workers exposed to carbon tetrachloride vapor. Appl Occup Environ Hyg . 1994 ; 9 : 353-57.
5. Bolt HM. Tetrachloromethane, addendum. The MAK-Collection Part II: BAT Value Documentations, Vol. 4. DFG, 2005 (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
6. Paustenbach DJ, Clewell HJ, Gargas ML, Andersen ME (1988) A physiologically based pharmacokinetic model for inhaled carbon tetrachloride. Toxicol Appl Pharmacol 96: 191–211.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Tétrachlorométhane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Tétrachlorométhane sanguin : 3,5 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeur BAT, DFG 2003) [G1]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 154 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 50.5 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 21.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Tétrachlorométhane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 154 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2022
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Tétrahydrofurane

Famille	Autres dérivés hydrocarbonés
Fiche(s) toxicologique(s)	42
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	109-99-9
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : THF

Dosages disponibles pour cette substance

- Tétrahydrofurane sanguin
- Tétrahydrofurane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le tétrahydrofurane (THF) est absorbé principalement par voie respiratoire (60 à 70 % de la quantité inhalée sont absorbés) mais aussi par voies cutanée (surtout pour la forme liquide) et digestive.

Quelle que soit la voie d'entrée, le passage sanguin est rapide et important (mais n'a jamais été précisément quantifié). Sa distribution dans l'organisme est mal connue.

Il en est de même de son métabolisme qui est probablement cytochrome P450 dépendant et aboutirait à la formation de gamma-butyrolactone et d'acide gamma-hydroxybutyrique.

Le THF est pour une part éliminé sous forme inchangée dans les urines avec une élimination maximale vers la 8^{ème} heure et une demi-vie d'élimination de 2,5 heures (élimination totale en 24 heures) et dans l'air expiré.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du THF dans le sang en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique car ce dosage est spécifique et sensible. De plus le THF est absent du sang des sujets non exposés. On se méfiera d'une contamination du prélèvement.

Ce paramètre est moyennement corrélé à l'intensité de l'exposition et soumis à de grandes variations dans les 2 heures qui suivent la fin du poste.

Le dosage du THF dans les urines dans l'heure qui suit en fin de poste de travail est le témoin de l'exposition du jour même. Ce paramètre est le mieux corrélé à l'intensité de l'exposition mais aussi aux concentrations de THF sanguin. Ce paramètre est sensible, spécifique, absent des urines des sujets non exposés.

La valeur américaine de 2 mg/L du THF urinaire correspond à une TLV-TWA de 50 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante).

Le dosage du THF dans l'air expiré immédiatement en fin de poste a aussi été proposé : cependant ce dosage est complexe, mal corrélé à l'intensité d'exposition et très dépendant de la charge de travail et du tabagisme ; de plus il doit être réalisé rapidement après le prélèvement. En conséquence, ce dosage est de peu d'utilité pour un monitoring biologique.

Bibliographie spécifique

- Ong CN, Chia SE, Phoon WH, Tan KT - Biological monitoring of occupational exposure to tetrahydrofuran. *Br J Ind Med.* 1991 ; 48 (9) : 616-21.
- Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Tetrahydrofuran. SCOEL/SUM/12. European Commission, 1992 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3825&langId=en>).
- Tetrahydrofuran. Update 2008. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Tetrahydrofuran (diethylene oxide). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 551-59, 638 p.

-
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Tétrahydrofurane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 72 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Tétrahydrofurane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Tétrahydrofurane urinaire = 2 mg/L en fin de poste (dernière modification 2008).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Tétrahydrofurane urinaire = 2 mg/L en fin de poste (dernière modification 2005).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 72 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : de 10.83 € à 38.9 €, prix moyen 24.87 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020 et "Renseignements utiles sur la substance" en 2016

Thallium et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-28-0

Substances concernées _____

- **Composés :**
 - Sulfate de thallium (10031-59-1) ; Acétate de thallium (563-68-8)
 -

Dosages disponibles pour cette substance

- Thallium urinaire
- Thallium sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH signalant le risque de passage percutané.

L'absorption du thallium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. L'absorption des dérivés hydrosolubles du thallium est rapide et importante quelle que soit la voie (pulmonaire, digestive ou cutanée).

Le thallium se diffuse rapidement dans tous les tissus et est stocké dans de nombreux organes, principalement le foie et les reins. Dans le sang le thallium est essentiellement (70 %) intra-érythrocytaire ; sa demi-vie sanguine est de plusieurs jours. Dans les tissus, le thallium suit les mouvements du potassium.

Le thallium est éliminé principalement dans les urines de façon lente, variable d'un jour à l'autre (permettant ainsi le dosage du thallium plusieurs semaines après l'arrêt de l'exposition) mais aussi pour une moindre part par voie fécale, par les phanères et la sueur. La demi-vie d'élimination du thallium serait d'environ 3 à 12 jours et peut s'allonger jusqu'à 30 jours en cas d'intoxication.

Indicateurs biologiques d'exposition

Pour le thallium sanguin, il n'existe pas de donnée concernant l'intérêt de ce dosage.

Les concentrations urinaires de thallium, prélèvement réalisé en fin de poste et fin de semaine (ou au début de la semaine suivante) reflètent la quantité absorbée. Peu de données permettent de corréler l'intensité de l'exposition et les concentrations de thallium sanguin et urinaire.

Le HSL, chez des sujets professionnellement exposés, retrouve que 90 % des taux de thallium urinaire sont inférieurs à 0,5 µmol/mol de créatinine (soit < 1 µg/L). Le taux de thallium urinaire serait un meilleur reflet de l'exposition que celui du thallium sanguin.

Interférences - Interprétation

On se méfiera d'une contamination de l'échantillon. Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Bibliographie spécifique

- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Garnier R - Thallium. In: Baud F, Garnier R (Eds) - Toxicologie clinique. 6^{ème} édition. Paris : Lavoisier Médecine Sciences ; 2017 : 1197-200, 1654 p.

-
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* 2013 ; 51 (4) : 839-49.
 - Jouannique V, Bertin C, Conso F - A propos d'un cas d'intoxication par le thallium dans un laboratoire de minéralogie. *Arch Mal Prof.* 1993 ; 54 (7) : 594-96.
 - Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
 - Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M - Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2011 ; 215 (1) : 26-35.
 - Thallium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 174-75, 638 p.

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Thallium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Thallium urinaire : 0,5 µg/L (0,7 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2]

Thallium urinaire : 0,5 µg/L (0,4 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

Thallium urinaire : 0,5 µg/L (0,4 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Hoët et al., 2013]

Thallium urinaire : 5 µg/L (HBM-I allemande) [Schulz C, 2011]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____

Thallium urinaire : fin de poste, fin de semaine (sans valeur définie) (dernière mise à jour 2012)

Moment dans la semaine _____

fin de semaine

Moment dans la journée _____

fin de poste

Facteur de conversion _____

1 µmol/L = 204 µg/L

Intervalle de coût _____

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 34.42 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Thallium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Thallium sanguin : 0,14 µg/L (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____

valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____

fin de semaine

Moment dans la journée _____

fin de poste

Facteur de conversion _____

1 µmol/L = 204 µg/L

Intervalle de coût _____

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 33.89 €

Historique

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2017
▪ Renseignements utiles pour le dosage	2022
▪ Bibliographie	2022

Titane et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 291

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-32-6

Substances concernées _____

- **Composés :**
Tétrachlorure de titane (7550-45-0) ; Dioxyde de titane (13463-67-7) ;
Carbure de titane (12070-08-5)

Dosages disponibles pour cette substance

- Titane sanguin
- Titane urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le titane n'est pas considéré comme un oligo-élément essentiel, cependant la charge corporelle chez l'adulte est d'environ 15 mg, apportés principalement par l'alimentation. L'absorption du titane dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. En milieu professionnel, le titane peut être absorbé par inhalation de poussières pour le métal, le dioxyde et le carbure, ou de fumées ou de vapeurs pour le tétrachlorure. Environ 1/3 de la quantité inhalée est retenu par les poumons, sous forme de dépôts dans l'espace interstitiel des parois alvéolaires. Les composés solubles du titane sont bien absorbés par voie orale, contrairement aux dérivés insolubles.

Le titane se concentre principalement dans les poumons, la rate, les surrénales, les muscles striés, le foie et le rein. Il traverserait la barrière placentaire. La demi-vie d'élimination serait très longue, de l'ordre de plusieurs mois, voire années.

L'élimination du titane est mal connue, en particulier on ne connaît pas la part respective de l'élimination rénale, qui serait prépondérante, et de la part fécale.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du titane urinaire pourrait constituer un marqueur de l'exposition. Compte-tenu de la cinétique du titane, le moment du prélèvement est indifférent.

Le dosage du titane sanguin est peu documenté. La valeur de référence pour la population générale non professionnellement exposée est de 1 µg/L (95^{ème} percentile), mais la limite de quantification des laboratoires pour le dosage du titane sanguin est supérieure à cette valeur.

Bibliographie spécifique

- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R et al. - Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ*. 1990 ; 95 : 89-105.
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J - Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett*. 2014 ; 231 (2) : 179-93.
- Murthy L, Dankovic DA, Murthy RC - Titanium, zirconium and hafnium. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH. *Patty's Toxicology*, 5^{ème} Edition, John Wiley & Sons. 2001 ; 2 : 679-83.
- Zeiner M, Ovari M, Zaray G, Steffan I - Selected urinary metal reference concentrations of the Viennese population - urinary metal reference values (Vienna). *J Trace Elem Med Biol*. 2006 ; 20 (4) : 240-44.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Titane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	indifférent
Facteur de conversion	_____	1 nmol/L = 48 ng/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 32.4 € Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Titane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	Titane urinaire < 12,19 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Morton J, 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	indifférent
Facteur de conversion	_____	1 nmol/L = 48 ng/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 42.0 €, prix moyen 38.53 € Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 32.4 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015

Toluène-2,4-diamine et Toluène-2,6-diamine

Famille _____ Amines aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 95-80-7

Substances concernées _____

- **Composés :**
2-Méthyl-m-phénylènediamine (823-40-5) ; 2,6-Diaminotoluène (823-40-5) ;
2-Méthyl-1,3-benzènediamine (823-40-5) ; 1,3-Diamino-2-méthylbenzène (823-40-5) ;
2,6-TDA (823-40-5)
- **Synonymes :**
2,4-diaminotoluène ; 4-méthyl-1,3-benzènediamine ; 4-méthyl-m-phénylènediamine ;
1,3-diamino-4-méthylbenzène ; 2,4-TDA

Dosages disponibles pour cette substance

- 2,4 et 2,6- Toluènediamines urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Les 2,4-toluènediamine et 2,6-toluènediamine peuvent pénétrer dans l'organisme par voie pulmonaire (poudre, aérosols, vapeurs si à l'état fondu...) et pour une moindre part par voie cutanée.

Elles sont acétylées et pour une faible part N-oxydées pour former des hydroxylamines.

Après absorption, les 2,4-toluènediamine (2,4-TDA) et 2,6-toluènediamine (2,6-TDA) sont éliminées essentiellement par voie urinaire, sous forme acétylée. Il n'existe pas de donnée sur les demi-vies d'élimination urinaires des 2,4- et 2,6-TDA suite à une exposition aux 2,4- et 2,6-TDA.

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage des 2,4-TDA et 2,6-TDA (après hydrolyse) dans les urines recueillies pendant les 4 heures suivant la fin du poste serait le meilleur reflet de l'exposition de la demi-journée précédant le prélèvement. Le recueil des urines avant le poste de fin de semaine de travail refléterait plutôt l'exposition cumulée des jours précédents. Ce paramètre, très sensible, est le plus souvent bien corrélé à l'intensité de l'exposition ; cette corrélation n'est pas toujours retrouvée en raison notamment de l'influence de la charge de travail, de la pénétration percutanée...

Le 2,4-TDA urinaire (après hydrolyse) est proposé comme valeur BAR (valeur de référence de la population en âge de travailler non professionnellement exposée) par la Commission allemande, sans valeur définie.

Pour la Commission allemande, lors d'une exposition à des concentrations en 2,4-TDA de l'ordre de 0,01 mg/m³, les concentrations urinaires de 2,4-TDA total en fin de poste (ou fin d'exposition) avoisinent 13 µg/g. de créatinine (3-29) ; et pour 0,0025 mg/m³, elles sont proches de 6 µg/g. de créatinine (valeur EKA).

Le dosage sanguin des adduits aux protéines (à l'albumine et/ou l'hémoglobine), moment de prélèvement indifférent, a pu être proposé, reflet de l'exposition de la semaine précédente. Mais les données sur le sujet sont encore limitées.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats on tiendra compte de l'absorption percutanée et de la charge de travail.

Remarques : Le dosage des 2,4-TDA et 2,6-TDA dans les urines reflètent également l'exposition au diisocyanate de toluylène (TDI).

La 2,5-toluènediamine (ou para-toluènediamine) est la toluènediamine la plus fréquemment utilisée notamment comme colorant en coiffure.

Bibliographie spécifique

-
- Lewalter J - 2,4-Toluyene Diamine. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft – The MAK-Collection Part IV : BAT Value Documentations, Vol 5. Weinheim : Wiley-VCH Verlag. 2010 : 187-195.
 - Lind P, Dalene M, Tinnerberg H, Skarping G - Biomarkers in hydrolysed urine, plasma and erythrocytes among workers exposed to thermal degradation products from toluene diisocyanate foam. *Analyst*. 1997 ; 122 (1) : 51-56.
 - 2,4-toluylenediamine ; 2,6-toluylenediamine. BUA report 192. Août 1995 ; 1998, 177 p.
 - Toluene-2,4-diamine. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 404-17, 638 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de 2,4 et 2,6-Toluènediamines urinaires

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur EKA de la Commission allemande pour le 2,4-Toluènediamine : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification < 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 124 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 20.25 €

Historique

Fiche créée en 2010 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles pour le dosage" en 2015, "Renseignements utiles sur la substance" et "Bibliographie" en 2014

Toluène

Famille	Hydrocarbures aromatiques
Fiche(s) toxicologique(s)	74
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	108-88-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Toluol ; Méthylbenzène

Dosages disponibles pour cette substance

- Acide hippurique urinaire
- Acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaire
- Ortho-crésol urinaire
- Toluène sanguin
- Toluène urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané, ainsi qu'une mention peau proposée par le CES VLEP de l'ANSES pour le toluène.

Le toluène pénètre dans l'organisme par voie pulmonaire (environ 40 à 60 % du toluène inhalé sont absorbés), mais aussi par voie cutanée, de façon non négligeable à l'état liquide, et possiblement par voie digestive.

Le toluène se distribue dans les graisses, le foie, les poumons et dans le système nerveux central où il s'accumule. La concentration de toluène sanguin est maximale 2 heures après le début de l'exposition. Les demi-vies du toluène sanguin sont de quelques minutes, 3 à 12 heures et 40 heures.

Environ 7 à 20 % du toluène inhalé sont éliminés inchangés dans l'air expiré, tandis que 60 à 80 % sont métabolisés dans le foie par hydroxylation pour former de l'alcool benzylique et de l'acide benzoïque puis conjugaison à la glycine pour former de l'acide hippurique ; une très faible part (< 1 %) est métabolisée en ortho, méta et paracrésol. Des métabolites mineurs (acides S-benzylmercapturique et S-p-toluymercapturique) sont également formés et éliminés dans les urines.

L'acide hippurique est éliminé dans les urines, 65 % dans les 4 premières heures et 80 % dans les 20 heures ; son élimination est totale en 24 heures (demi-vie d'élimination de 3 à 5 heures environ).

Le pic d'élimination de l'ortho-crésol apparaît entre 1 et 2 heures après le début de l'exposition ; il représente moins de 1 % de la quantité absorbée et est éliminé dans les urines avec une demi-vie d'élimination biphasique : 3-4 heures et 22 heures (sa cinétique d'élimination est soumise à une très grande variabilité). Le toluène libre urinaire représenterait moins de 0,1 % du toluène absorbé (pic d'élimination à la fin de l'exposition) ; sa demi-vie est biphasique : 1-2 heures et 5 à 22 heures. Le toluène s'accumule dans l'organisme tout au long de la semaine de travail.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du toluène urinaire en fin de poste de travail est très intéressant pour la surveillance biologique, reflet de l'exposition de la journée de travail. La corrélation avec les concentrations atmosphériques est bonne même à de faibles expositions (< 5 ppm) et meilleure qu'avec l'ortho-crésol ou l'acide hippurique urinaires.

Parmi les paramètres urinaires, le toluène urinaire est le paramètre le plus sensible et spécifique, intéressant pour des expositions faibles (< 5 ppm), soumis à une moins forte variabilité interindividuelle que l'ortho-crésol, mais nécessite quelques précautions simples lors du prélèvement.

Pour une exposition de l'ordre de 20 ppm, les concentrations urinaires de toluène en fin de poste de travail seraient de l'ordre de 30 µg/L pour une activité physique moyenne et de 15 µg/L au repos.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Le dosage du toluène sanguin (au mieux sur sang total) prélèvement réalisé en début de poste et fin de semaine, 16 heures après la fin de l'exposition reflète l'exposition de la veille et de la semaine entière. Les taux sanguins diminuant très rapidement dès la fin de l'exposition, les prélèvements en fin de poste ne sont pas conseillés (sauf s'ils sont réalisés immédiatement en fin de poste). Ce dosage est spécifique de l'exposition au toluène et très sensible pour de faibles expositions de l'ordre de 3 ppm.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Le dosage de l'ortho-crésol urinaire en fin de poste de travail (et fin de semaine) est le reflet de l'exposition du jour même et est bien corrélé à l'intensité de l'exposition. La sensibilité de ce paramètre est moyenne et ne permet d'apprécier que des expositions supérieures à 10 ppm. Ce paramètre est moins sensible que le toluène sanguin et urinaire, mais s'avère plus spécifique que l'acide hippurique urinaire. Ce dosage permet de confirmer l'exposition en cas de doute. La différence entre le BEI de l'ACGIH et le BAT de la DFG pour l'o-crésol urinaire est liée à une différence d'évaluation des données et à des différences analytiques (hydrolyse forte pour les allemands de la DFG).

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Le dosage de l'acide hippurique urinaire est de moins en moins utilisé, car il ne permet d'apprécier que des expositions fortes (> 50 ppm) auxquelles il est bien corrélé. Pour de faibles expositions et à l'échelle d'un individu, cet indicateur n'est pas fiable en raison des variations individuelles du métabolisme et de sa faible spécificité.

Le dosage de l'acide S-benzylmercapturique (S-BMA) dans les urines de fin de poste de travail a été proposé comme biomarqueur d'exposition. Ce paramètre est bien corrélé à l'exposition au delà de 4 ppm. Pour des concentrations moyennes dans l'air de 8 ppm (et 17 ppm respectivement), les concentrations urinaires moyennes de S-BMA en fin de poste avoisinent 6 µg/g. de créatinine (et 32 µg/g. de créatinine respectivement). Il n'est pas spécifique puisqu'il peut provenir de la biotransformation des composés benzyles (comme l'acétate de benzyle ou l'alcool benzylique contenus dans les cosmétiques). Il n'existe que peu de données sur la cinétique d'élimination du S-BMA.

Le dosage du toluène dans l'air expiré, immédiatement en fin de poste de travail, bien corrélé à l'exposition, peut éventuellement être utilisé comme test de confirmation de l'exposition car il est spécifique. Ce dosage pose le problème de la reproductibilité des méthodes de prélèvement.

Interférences - Interprétation

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme du toluène : certains médicaments (paracétamol) et certains solvants à fortes doses (styrène, benzène, xylènes, trichloroéthylène) inhibent le métabolisme du toluène.

La consommation d'alcool concomitante à l'exposition inhibe le métabolisme du toluène (augmentation des concentrations de toluène sanguin et urinaire, mais aussi de S-BMA urinaire) tandis que la consommation chronique d'alcool induit le métabolisme du toluène.

Le tabac augmente les concentrations surtout d'o-crésol urinaire ; son influence sur les concentrations de toluène urinaire doit être prise en compte lors d'expositions faibles (< 2 ppm).

L'activité physique augmente les concentrations urinaires de toluène et d'ortho-crésol (x 2) et de toluène sanguin (x 3).

L'ortho-crésol est un produit du métabolisme endogène ; l'exposition à des crésols (résines, brai de houille...) peut entraîner une augmentation des crésols urinaires.

L'acide hippurique urinaire est un métabolite commun à d'autres substances : éthylbenzène, styrène, acide benzoïque d'origine alimentaire (conservateur), métabolisme des acides aminés.

Pour le dosage du toluène sanguin ou urinaire, il faut privilégier le prélèvement sur tube en verre (ou éventuellement polyéthylène ou polypropylène pour l'urine, sous réserve d'un transfert sur tube en verre), complètement rempli avec un bouchon polytétrafluoroéthylène. On se méfiera d'une contamination de l'échantillon.

La correction sur la créatininurie n'est pas pertinente pour le toluène urinaire.

Bibliographie spécifique

- Brugnone F, Gobbi M, Ayyad K, Giuliani C et al. - Blood toluene as a biological index of environmental toluene exposure in the "normal" population and in occupationally exposed workers immediately after exposure and 16 hours later. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 66 (6) : 421-25.
- Ducos P, Berode M, Francin 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.
- Fustinoni S, Mercadante R, Campo L - Self-collected urine sampling to study the kinetics of urinary toluene (and o-cresol) and define the best sampling time for biomonitoring. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009 ; 82 (6) : 703-13.
- Fustinoni S, Mercadante R, Campo L, Scibetta L et al. - Comparison between urinary o-cresol and toluene as biomarkers of toluene exposure. *J Occup Environ Hyg*. 2007 ; 4 (1) : 1-9.
- Hopf NB, Kirkeleit J, Bratveit M, Succop P et al. - Evaluation of exposure biomarkers in offshore workers exposed to low benzene and toluene concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 ; 85 (3) : 261-71.
- Ikeda M, Ukai H, Kawai T, Inoue O et al. - Changes in correlation coefficients of exposure markers as a function of intensity of occupational exposure

to toluene. *Toxicol Lett.* 2008 ; 179 (3) : 148-54.

- Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L et al. - Validity of new biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 ; 83 (3) : 341-56.
- Maestri L, Ghittori S, Imbriani M - Determination of specific mercapturic acids as an index of exposure to environmental benzene, toluene, and styrene. *Ind Health.* 1997 ; 35 (4) : 489-501.
- Ogawa M, Sasahara T - A pilot study on the stability of toluene in blood from workers. *J Occup Med Toxicol.* 2012 ; 7 (1) : 24.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Toluene. SCOEL/SUM/18. European Commission, 2001 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3816&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Toluene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 218-41, 638 p.
- Toluene. Update 2010. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Truchon G, Tardif R, Brodeur J - o-Cresol: a good indicator of exposure to low levels of toluene. *Appl Occup Environ Hyg.* 1999 ; 14 (10) : 677-81.
- Ukai H, Kawai T, Inoue O, Maejima Y et al. - Comparative evaluation of biomarkers of occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ; 81 (1) : 81-93.
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition au toluène et fixation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : ANSES ; 2011 : 67 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide hippurique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide hippurique urinaire < 1,5 g/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (Lauwerys RR, 2001).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 179 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 13.5 € à 40.0 €, prix moyen 31.06 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide S-benzylmercapturique (S-BMA) urinaire < 22 µg/g. de créatinine (95 ^{ème} percentile) (Lovreglio P, 2010).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 287 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 46.2 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Ortho-crésol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	o-crésol urinaire = 50 µg/g. de créatinine chez les non-fumeurs (= 250 µg/g. de créatinine chez les fumeurs) (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	o-crésol urinaire = 300 µg/g. de créatinine en fin de poste et fin de semaine (VLB ANSES) (dernière modification 2011).
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	o-crésol urinaire (avec hydrolyse) = 0,3 mg/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2010).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BAT : o-crésol urinaire (après hydrolyse) = 1,5 mg/L en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine ou indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 108 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 58.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur de fluorescence : 50.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - détection en ultraviolet : 18.9 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Toluène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Toluène sanguin = 1 µg/L (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Toluène sanguin = 20 µg/L en début de poste et fin de semaine (VLB ANSES) (dernière modification 2011).
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Toluène sanguin = 0,02 mg/L avant le dernier poste de la semaine (dernière modification 2010).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BAT : Toluène sanguin = 600 µg/L immédiatement en fin d'exposition (dernière modification 2009).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Toluène sanguin = 500 nmol/L (soit 46 µg/L) avant le poste, le dernier jour de la semaine. Pour des expositions occasionnelles le prélèvement est effectué le matin du jour suivant l'exposition (dernière modification 2009).
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 92 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 20.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Toluène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Toluène urinaire = 0,4 µg/L (95 ^{ème} percentile) (VBR ANSES, 2011).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	Toluène urinaire = 30 µg/L en fin de poste (VLB ANSES) (dernière modification 2011).
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Toluène urinaire = 0,03 mg/L en fin de poste (dernière modification 2010).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BAT : Toluène urinaire = 75 µg/L en fin de poste (dernière modification 2017).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 92 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2017

o-Toluidine

Famille _____ Amines aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 197

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 95-53-4

Substances concernées _____

- **Synonymes :**
o-Aminotoluène ; 1-Amino-2-méthylbenzène ; 2-Méthylbenzèneamine

Dosages disponibles pour cette substance

- Méthémoglobine sanguine

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [Ochsmann, 2021]

Il existe une mention de l'ACGIH et de la DFG signalant le risque de passage percutané.

L'o-toluidine est absorbée par voie respiratoire et cutanée.

Son métabolisme n'est pas complètement caractérisé. Les principales voies métaboliques sont l'oxydation du noyau aromatique, la N-acétylation et la N-oxxydation. Cette dernière voie serait responsable la formation de méthémoglobine, d'adduits à l'hémoglobine et à l'ADN.

L'o-toluidine est éliminée rapidement dans les urines sous forme inchangée, N-acétylée, N-hydroxylée et, pour une faible part, sous formes glucuro- ou sulfo-conjuguée.

Indicateurs biologiques d'exposition

L'absorption cutanée de l'o-toluidine pouvant être significative, la surveillance biologique est particulièrement intéressante pour apprécier l'intensité de l'exposition.

Le dosage urinaire de l'o-toluidine totale (libre et conjugée, après hydrolyse) en fin de poste de travail, reflet de l'exposition de la journée, serait à privilégier pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Dans une étude réalisée chez 46 employés de l'industrie chimique du caoutchouc exposés à l'aniline et l'o-toluidine (concentrations atmosphériques moyennes en o-toluidine de 412 µg/m³), les concentrations urinaires moyennes d'o-toluidine en fin de poste mais aussi en début de poste étaient supérieures à celles de 27 travailleurs non exposés (98,7 versus 2,8 µg/L en fin de poste ; 15,4 versus 1,2 µg/L en début de poste), suggérant une possible accumulation liée à l'exposition au cours des postes précédents. Dans le groupe exposé, les concentrations urinaires moyennes d'o-toluidine en fin de poste sont supérieures chez les fumeurs (132 µg/L chez les fumeurs versus 80 µg/L chez les non-fumeurs) [Ward et al., 1996].

La Commission allemande DFG a proposé en 2009 une valeur BAR pour l'o-toluidine urinaire (après hydrolyse) de 2 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste chez les non-fumeurs [Klotz, 2021 ; Ochsmann, 2021]. Elle correspond au 95^{ème} percentile des valeurs mesurées en population générale, sur la base notamment d'une étude réalisée en Allemagne [Kutting 2009].

Le taux de méthémoglobine est un indicateur d'effet biologique ayant été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition à des agents méthémoglobinisants. C'est un indicateur non spécifique et non quantitatif. Il a également l'inconvénient de nécessiter un prélèvement immédiatement en fin de poste et une analyse dans l'heure suivant le prélèvement en raison de son instabilité.

Une méthémoglobinémie supérieure à 1,5 % suggère une exposition à un agent méthémoglobinisant. Un dosage réalisé avant toute exposition peut être utile pour l'interprétation d'un résultat après exposition [Leng and Bolt, 2016].

Le dosage des adduits à l'hémoglobine paraît bien corrélé aux concentrations d'o-toluidine urinaire et reflète l'exposition des 4 mois précédents (durée de vie des globules rouges d'environ 120 jours). Les données sont encore insuffisantes pour proposer une valeur biologique d'interprétation pour cet indicateur.

Interférences - Interprétation

Des expositions significatives à l'o-toluidine peuvent résulter de l'utilisation de certains colorants capillaires, le traitement par prilocaïne (anesthésique

local dont le métabolisme conduit à la formation d'o-toluidine) et le tabagisme [IARC].

De nombreuses substances peuvent induire une méthémoglobinémie : composés aromatiques aminés ou nitrés en milieu professionnel (aniline et dérivés, nitrobenzène), nitrites, nitrates, naphthalène, médicaments (benzocaïne, dapson), suppléments alimentaires, colorants, engrais... Elle peut également être observée dans certaines affections comme les méthémoglobinémies congénitales. Le prélèvement sanguin sur anticoagulant doit être rapidement transporté au laboratoire pour analyse dans l'heure suivant le prélèvement (lors de la conservation le taux de méthémoglobine dans l'échantillon peut augmenter ou diminuer, en fonction de l'agent méthémoglobinisant).

Bibliographie spécifique

- Klotz K – o-Toluidine – Addendum for re-evaluation of the BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2012. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Leng G, Bolt HM – Methemoglobin-forming substances. BAT documentation 2016. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2016 (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H et al. - Monoarylamines in the general population--a cross-sectional population-based study including 1004 Bavarian subjects. Int J Hyg Environ Health. 2009 ; 212(3) : 298-309.
- Methemoglobin inducers. Update 2020. In: Documentation of the TLVs and BEIs. 9th Edition. Cincinnati : ACGIH; 2021.
- Ochsmann E. –o-Toluidine - Evaluation of a BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2010. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- ortho-Toluidine. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F. IARC, 2012 (<https://monographs.iarc.who.int/>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.
- Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW et al. - Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88(15) : 1046-52.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de Méthémoglobine sanguine

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Méthémoglobine sanguine : 1,3 % de l'hémoglobine (95 ^{ème} percentile) [ACGIH Documentation, 2020]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition à des agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine : 5 % de l'hémoglobine pendant le poste ou en fin de poste (ACGIH, 2020) [ACGIH, 2021]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition à des agents méthémoglobinisants : Méthémoglobine sanguine : pas de valeur définie ; prélèvement en fin d'exposition ou fin de poste (Valeur BAT, 2007) [DFG]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement en fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 1,6 g/100
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : de 6.75 € à 13.2 €, prix moyen 8.7 € Méthode Mesure de la carboxyhémoglobine : de 6.75 € à 10.8 €, prix moyen 8.43 €

Renseignements utiles pour le dosage de o-Toluidine urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	o-Toluidine urinaire (après hydrolyse): 0,2 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste chez les non-fumeurs (95 ^{ème} percentile des valeurs mesurées dans la population générale adulte) (valeur BAR, 2009) [DFG]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 107 µg/L
Intervalle de coût	coût indéterminé

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2022

1,1,1-Trichloroéthane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	26
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	71-55-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Méthylchloroforme

Dosages disponibles pour cette substance

- Trichloroéthane urinaire
- Trichloroéthane sanguin
- Acide trichloroacétique urinaire
- Trichloroéthanol urinaire
- Trichloroéthanol sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [Bolt et al., 2020]

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le 1,1,1-trichloroéthane pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation de vapeurs (25 à 40 % de la quantité inhalée sont absorbés avec une rétention pulmonaire diminuant avec la durée de l'exposition) et beaucoup plus faiblement par voie cutanée (< 0,1 % pour les vapeurs).

Il est en majeure partie (environ 90 %) éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré avec des demi-vies de 1,5 et 32 heures (détectable jusqu'à 7 jours après une exposition unique). La demi-vie du 1,1,1-trichloroéthane sanguin est triphasique : 4, 12 et plus de 26 heures.

Seule une faible fraction (environ 10 % de la dose absorbée) est métabolisée avec formation de trichloroéthanol (TCOH) (2 à 5 %) puis d'acide trichloroacétique (TCA) (1 à 2 %) excrétés par voie urinaire. Le TCOH est facilement conjuguée, principalement avec l'acide glucuronique. De petites quantités de TCOH sont éliminées par voie respiratoire. La demi-vie d'élimination urinaire du TCOH est de 10-15 heures (avec un pic atteint à la fin de l'exposition), celle du TCA est de 70-100 heures, d'où accumulation possible tout au long de la semaine.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du 1,1,1-trichloroéthane dans les urines, en fin de poste de travail, après au moins 2-3 journées consécutives de travail dans des conditions habituelles, reflète l'exposition du jour du prélèvement et des journées précédentes. C'est un indicateur spécifique qui apparaît bien corrélé aux concentrations atmosphériques. C'est un meilleur indicateur d'exposition que le TCA et le TCOH urinaires. La VLEP-8h réglementaire et contraignante pour le trichloroéthane est de 100 ppm.

Le dosage du 1,1,1-trichloroéthane dans le sang (au mieux sur sang total) en début de poste et en fin de semaine, moins soumis à des variations individuelles que les métabolites urinaires, est le témoin de l'exposition de la veille. Il est bien corrélé aux concentrations atmosphériques.

La valeur BAT de la Commission allemande a été établie sur la base de la corrélation entre les concentrations sanguines et atmosphériques de 1,1,1-trichloroéthane et correspond à la valeur MAK de 100 ppm [Bolt et al., 2020].

Le dosage du 1,1,1-trichloroéthane dans l'air de fin d'expiration avant le poste de fin de semaine, après au moins 2 jours d'exposition pour prendre en compte la bioaccumulation (ou 16 heures après la fin de l'exposition), est un indicateur biologique intéressant, bien corrélé aux concentrations atmosphériques, spécifique de l'exposition au 1,1,1-trichloroéthane. L'influence de la variabilité de métabolisme individuelle est négligeable mais l'exercice physique peut entraîner une augmentation modérée (10-12 %) des concentrations alvéolaires de 1,1,1-trichloroéthane.

Une valeur BEI de 20 ppm pour le 1,1,1-trichloroéthane dans l'air de fin d'expiration, avant le poste en fin de semaine de travail a été établie par l'ACGIH en 2020.

Les concentrations des métabolites trichlorés, trichloroéthanol (TCOH) total (libre et conjugué) sanguin et urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail et **acide trichloroacétique (TCA) urinaire** en fin de semaine de travail, peuvent être utilisées comme témoins de l'exposition.

L'exposition de la semaine précédente sera au mieux appréciée par le dosage du TCA urinaire, celle des deux jours précédents par le dosage du TCOH sanguin ou urinaire. Ces dosages ne sont pas spécifiques et sont soumis à de grandes variations individuelles. De plus, une très faible fraction du 1,1,1-trichloroéthane est métabolisée et éliminée sous forme de métabolites.

Les valeurs BEI de l'ACGIH pour le trichloroéthanol sanguin et urinaire et pour l'acide trichloroacétique urinaire ont été supprimées en 2020.

Interférences - Interprétation

Le TCA est un métabolite commun au trichloroéthylène, tétrachloroéthane, perchloréthylène, hydrate de chloral et le TCOH un métabolite commun au trichloroéthylène et au tétrachloroéthane. Une consommation régulière et modérée d'alcool augmente la formation de TCOH et de TCA d'environ 40%. L'excrétion urinaire de TCOH est plus importante chez les hommes que chez les femmes (intermédiaire chez les femmes ayant une contraception orale).

Bibliographie spécifique

- Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. 1,1,1-Trichloroethane – Addendum for re-evaluation of the BAT value. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2019. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 ; 5(3) : Doc062.
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html
- Imbriani M, Ghittori S - Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure: a review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (1) : 1-19.
- Kaneko T, Wang PY, Sato A - Enzymes induced by ethanol differently affect the pharmacokinetics of trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane. *Occup Environ Med*. 1994 ; 51 (2) : 113-19.
- Methyl chloroform. Update 2001. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Mizunuma K, Kawai T, Horiguchi S, Ikeda M - Urinary methylchloroform rather than urinary metabolites as an indicator of occupational exposure to methylchloroform. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67 (1) : 19-25.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- Tay P, Pinnagoda J, Sam CT, Ho SF et al. - Environmental and biological monitoring of occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane. *Occup Med*. 1995 ; 45 (3) : 147-50.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2021. Cincinnati : ACGIH ; 2021 : 276 p.
- 1,1,1-Trichloroethane (methylchloroform). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 329-40, 638 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthane urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Trichloroéthane urinaire = 700 µg/L en fin de poste (ACGIH, 2020) [ACGIH, 2021]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 133 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Trichloroéthane sanguin = 275 µg/L en début du poste suivant, après plusieurs postes (valeur BAT, DFG 2018) [DFG]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	début de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 133 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 20.25 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trichloroacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	indifférent
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 163 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 10.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 13.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthanol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 149 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 13.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthanol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	fin de semaine
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 149 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 13.5 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2021

Trichloroéthylène

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	22
Fiche(s) Metropol	410 ; 412 ; 413
Numéro CAS principal	79-01-6
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">▪▪ Synonymes : Trichloroéthène ; Trichlorure d'éthylène

Dosages disponibles pour cette substance

- Trichloroéthylène urinaire
- Acide trichloroacétique urinaire
- Trichloroéthanol urinaire
- Trichloroéthylène sanguin
- Trichloroéthanol sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1, 2]

La VLEP-8 heures réglementaire contraignante est assortie de la mention "peau". Une mention signalant le risque de passage percutané est également proposée par plusieurs organismes, dont l'Anses, la Commission allemande DFG, le SCOEL [2,3] [G1].

Le trichloroéthylène (TCE) est rapidement absorbé, quelle que soit la voie d'exposition (respiratoire, cutanée ou orale). La voie pulmonaire est la principale voie de pénétration en milieu professionnel : 37 à 64% de la quantité inhalée sont absorbés. L'absorption dépend de la concentration inhalée, de la durée d'exposition et du débit ventilatoire (lié à la charge physique de travail). La pénétration cutanée est importante pour le TCE sous forme liquide, alors que la voie cutanée contribue peu à l'absorption de vapeurs de TCE. Le TCE est bien absorbé par voie digestive (exceptionnelle en milieu professionnel).

La concentration sanguine de TCE augmente rapidement après le début de l'exposition avec un pic à 2 heures, puis diminue rapidement à l'arrêt de l'exposition. Un modèle d'élimination triphasique a été proposé avec des demi-vies de 2,4 minutes, 24,5 minutes et 3,5 heures.

Le TCE est distribué dans tout l'organisme. Composé lipophile, il est surtout stocké dans le tissu adipeux, mais aussi le foie, les reins, les systèmes nerveux et cardiovasculaire.

Une grande partie du TCE inhalé (40 à 75 %) est métabolisée, principalement dans le foie. La voie oxydative implique le cytochrome P450 et conduit à la formation d'un intermédiaire oxygéné (complexe trichloroéthylène oxydé-P450) instable puis à la formation de chloral et d'hydrate de chloral. L'hydrate de chloral peut être réduit en trichloroéthanol (TCOH)(30 à 40%) ou oxydé en acide trichloroacétique (TCA) (10 à 20%), métabolites majeurs. Le trichloroéthanol est ensuite en partie glucuroconjugué. L'acide trichloroacétique est partiellement métabolisé en acide dichloroacétique. L'intermédiaire oxygéné peut également générer de l'oxyde de trichloroéthylène, puis du chlorure de dichloroacétyle et de l'acide dichloroacétique. Ce dernier est métabolisé en acides monochloroacétique ou glyoxylique, conduisant à la formation d'acide oxalique et de CO₂, métabolites mineurs. Le TCE est également, pour une moindre part, transformé par conjugaison au glutathion en S-(1,2-dichlorovinyl)glutathion ou S-(2,2-dichlorovinyl)glutathion (isomères 1,2- et 2,2-DCVG), puis en S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine/S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (1,2- et 2,2-DCVC), conduisant à la formation soit de N-acétyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine/N-acétyl-S-(2,2-dichlorovinyl)-L-cystéine (N-acétyl-1,2- et N-acétyl-2,2-DCVC), soit de S-dichlorovinylthiol (voie métabolique impliquée dans la néphrotoxicité du TCE).

Les demi-vies d'élimination du TCOH et du TCA sanguins sont de 10-13 heures et 70-100 heures respectivement (liaison aux protéines plasmatiques pour le TCA).

Le TCE est éliminé sous forme inchangée dans l'air exhalé (10 à 20% de la dose absorbée), les concentrations dans l'air exhalé diminuant très rapidement dans les premières minutes qui suivent l'arrêt de l'exposition.

Les métabolites sont principalement éliminés dans les urines, environ 40-45% sous forme de TCOH, 18-24% sous forme de TCA, 4% sous forme d'acide monochloroacétique, et pour une moindre part dans les fèces. La demi-vie urinaire du TCOH est de 12-40 heures, celle du TCA de 40-100 heures. Très peu de données sont disponibles sur la cinétique d'élimination du TCE inchangé dans les urines.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le trichloroéthylène (TCE) urinaire en fin de poste est un indicateur spécifique, bien corrélé avec les concentrations atmosphériques.

La valeur limite biologique (VLB) proposée par l'Anses est établie sur la base de la relation entre les concentrations atmosphériques et urinaires de TCE observée dans une étude de terrain [4]. Elle correspond à la VLEP-8h pragmatique de 40 mg/m³ (7 ppm) proposée par l'Anses [1] et basée sur un effet autre que le cancer (néphrotoxicité) [2].

Une valeur biologique de référence (VBR) est également proposée par l'Anses correspondant au 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de TCE chez 120 sujets adultes de la population générale italienne (estimé à partir de la médiane et de la gamme de concentrations) [5]. L'Anses alerte toutefois sur la représentativité de cette valeur qui représente 13% de la VLB alors que les concentrations atmosphériques de TCE dans l'environnement sont inférieures de plusieurs ordres de grandeur à la VLEP-8h pragmatique ayant servi à l'élaboration de la VLB.

L'acide trichloroacétique (TCA) urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition de la semaine. Cet indicateur n'est pas spécifique (métabolite commun au 1,1,1-trichloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane, hydrate de chloral, tétrachloroéthylène).

La VLB proposée par l'Anses est établie sur la base de la relation entre les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations urinaires de TCA [6, 7] et correspond à la VLEP-8h pragmatique de 40 mg/m³ [2].

Des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles sont établies par d'autres organismes, toujours sur la base de la relation avec l'exposition externe :

- des valeurs EKA sont fixées par la Commission allemande DFG pour le TCA urinaire : 1,2-12-20 mg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours, correspondant à une exposition à des concentrations atmosphériques de TCE de 3,3-33-55 mg/m³ respectivement (valeurs EKA, DFG, 2010) [8]. Elles sont basées sur la relation avec l'exposition externe observée dans une étude chez des volontaires, extrapolée aux plus faibles doses 9, 10.

- la valeur BLV du SCOEL correspond à une exposition à 10 ppm (54,7 mg/m³) de TCE pendant 8 heures [3].

- la valeur BEI de l'ACGIH correspond à une exposition à la TLV-TWA de 10 ppm (54,7 mg/m³) [11].

Des valeurs biologiques d'interprétation issues de la population générale sont proposées :

- la VBR recommandée par l'Anses [2] correspond au 95^{ème} percentile des valeurs mesurées dans une étude en population générale au Royaume-Uni [12].

- la valeur BAR proposée par la Commission allemande est basée sur des données plus anciennes [8].

Le trichloroéthanol (TCOH) urinaire en fin de poste et fin de semaine de travail peut également être corrélé avec la concentration atmosphérique de TCE. Cet indicateur n'est pas spécifique (métabolite commun au 1,1,1-trichloroéthane, 1,1,2,2-tétrachloroéthane, hydrate de chloral).

La VLB proposée par l'Anses est établie sur la base de la relation entre les concentrations atmosphériques de TCE et les concentrations urinaires de TCOH [6, 7] et correspond à la VLEP-8h pragmatique de 40 mg/m³ [2].

Le trichloroéthylène sanguin et dans l'air expiré en fin de poste sont des indicateurs spécifiques. Ils ont notamment été proposés pour confirmer une exposition, par exemple en cas de doute sur la nature des dérivés chlorés. Les données sont insuffisantes pour établir une corrélation entre concentrations sanguines et atmosphériques de TCE. Le dosage du TCE dans l'air exhalé présente des inconvénients liés aux difficultés de standardisation du prélèvement. De plus, en raison de la diminution rapide de la concentration dans le sang et l'air exhalé dans les premières minutes après l'arrêt de l'exposition, le moment de prélèvement en fin d'exposition doit être strictement respecté.

Les valeurs BEI de l'ACGIH pour ces deux indicateurs, sans valeur définie, sont ainsi accompagnées d'une notation SQ "semi quantitative" (voir rubrique « Questions-réponses ») [11].

La somme des concentrations de TCA et TCOH urinaires ne présente pas d'avantage par rapport à celle de chacun des deux métabolites. Ils sont issus de la même voie métabolique mais présentent des cinétiques différentes (demi-vie d'élimination plus longue pour le TCA).

Le TCA et le TCOH sanguins, outre le caractère invasif des prélèvements, ne présentent aucun avantage par rapport aux indicateurs urinaires correspondants.

La N-acétyl-DCVC urinaire, issue de la voie métabolique impliquée dans la néphrotoxicité du TCE, est un indicateur potentiellement intéressant mais les données disponibles sont limitées.

[1] VLEP réglementaire contraignante de 10 ppm (54,7 mg/m³)

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats, il faudra tenir compte de :

- co-expositions à des substances ayant comme métabolites communs le TCA (1,1,1-trichloroéthane, tétrachloroéthylène, 1,1,2-tétrachloroéthane, hydrate de chloral) ou le TCOH (mêmes hydrocarbures aliphatiques chlorés, à l'exception du tétrachloroéthylène ; cependant le trichloroéthylène est une impureté possible de certains tétrachloroéthylènes techniques).
- co-exposition à des substances capables d'inhiber ou d'induire les monooxygénases à cytochrome P450 (CYP2E1 en particulier) pouvant interférer avec le métabolisme du TCE. C'est le cas de nombreux médicaments et aussi de substances chimiques très fréquemment présentes sur les lieux de travail (éthanol, isopropanol, acétone, toluène, diméthylformamide...).
- la consommation d'alcool : la prise habituelle induit le métabolisme du TCE (induction du CYP2E1) alors que la prise concomitante peut être responsable d'inhibition compétitive de la biotransformation par l'alcool déshydrogénase. Il est préconisé de ne pas consommer de l'alcool le jour du prélèvement et de prendre en compte une éventuelle consommation habituelle.
- facteurs individuels physiologiques: des variations métaboliques sont observées en fonction du sexe (ratio TCOH/TCA dans les urines plus élevé chez les hommes).

Lors des prélèvements pour dosage de TCE urinaire ou sanguin, des précautions doivent être prises pour éviter une contamination externe de l'échantillon : prélèvement dans un local non pollué, après lavage des mains, changement de vêtements et douche. Les prélèvements doivent être faits dans des flacons en verre avec bouchon PTFE, remplis au maximum afin de minimiser les pertes du solvant par évaporation.

Bibliographie spécifique

- Toxicological Profile for Trichloroethylene. ATSDR, 2019 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Le trichloroéthylène. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort; ANSES; 2021 : 114 p (<https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-reference>).
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Trichloroethylene. SCOEL/SUM/142. European Commission, 2009.
- Imbriani M, Niu Q, Negri S, Ghittori S - Trichloroethylene in urine as biological exposure index. *Ind Health*. 2001; 39 (3): 225-30.
- 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.
- Ogata M, Shimada Y, Taguchi T. A new microdetermination method used in an analysis of the excretion of trichloro-compounds in the urine of workers exposed to trichloroethylene vapour. *Ind Health*. 1987; 25(3): 103-12.
- Ikeda M, Otsuji H, Imamura T, Komoike Y. Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med*. 1972 Jul; 29(3): 328-33.
- Csanády G, Göen T. Addendum to Trichloroethylene. BAT Value Documentation, 2011. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA ; 2016.
- Laparé S, Tardif R, Brodeur J - Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air. II. 1,1,1-Trichloroethane and trichloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995; 67 (6): 375-94.
- Csanády GA, Göen T, Klein D, Drexler H et al. Trichloroacetic acid in urine as biological exposure equivalent for low exposure concentrations of trichloroethene. *Arch Toxicol*. 2010 Nov; 84(11): 897-902.
- Trichloroethylene. 2008. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati: ACGIH; 2021.
- Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL et al. - Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health*. 2013; 216 (2): 170-74.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthylène urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Trichloroéthylène urinaire : 1,5 µg/L (VBR Anses, 2021) [2]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) : Trichloroéthylène urinaire : 10 µg/L en fin de poste (VLB Anses, 2021) [2]
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 131 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Acide trichloroacétique urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acide trichloroacétique urinaire : 9 µg/g de créatinine (8 µg/L) (VBR Anses, 2021) [2] Acide trichloroacétique urinaire : 0,07 mg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (Valeur BAR, DFG, 2010) [G1]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) : Acide trichloroacétique urinaire : 15 mg/g de créatinine (21 mg/L) en fin de poste et fin de semaine (VLB Anses, 2021) [2]
VBI européennes (BLV)	VBI européennes (BLV) : Acide trichloroacétique urinaire : 20 mg/L en fin de poste et fin de semaine (BLV SCOEL, 2009) [3]
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	VBI américaines de l'ACGIH (BEI) : Acide trichloroacétique urinaire : 15 mg/L en fin de poste et fin de semaine (ACGIH, 2008) [G2]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) : Acide trichloroacétique urinaire : Valeurs EKA (DFG, 2010) voir "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" [G1]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	VBI finlandaises du FIOH (BAL) : Acide trichloroacétique urinaire : 120 µmol/L (19,5 mg/L) en fin de poste et en fin de semaine (FIOH, 2009) [FIOH]
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 163 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 10.0 € Méthode Chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 16.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthanol urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) : Trichloroéthanol urinaire : 30 mg/g de créatinine (40 µg/L) en fin de poste et fin de semaine (VLB Anses, 2021) [2]
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 149 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 13.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthylène sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Trichloroéthylène sanguin : en fin de poste et fin de semaine, sans valeur chiffrée (ACGIH, 2008) [G2]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	immédiatement fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 131 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détecteur à capture d'électrons : 21.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichloroéthanol sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Trichloroéthanol sanguin (sans hydrolyse) : 0,5 mg/L en fin de poste et fin de semaine (ACGIH, 2008) [G2]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 149 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible : 13.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de Acide trichloroacétique sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	valeur non déterminée
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	valeur non déterminée
VBI européennes (BLV)	valeur non déterminée
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	valeur non déterminée
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	valeur non déterminée
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	valeur non déterminée
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 163 mg/L
Intervalle de coût	coût indéterminé

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE ▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s) ▪ Bibliographie 	<p>2022</p> <p>2022</p> <p>2022</p>

Trichlorométhane

Famille	Hydrocarbures aliphatiques halogénés
Fiche(s) toxicologique(s)	82
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	67-66-3
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■ Synonymes : Chloroforme

Dosages disponibles pour cette substance

- Trichlorométhane sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Rapidement absorbé par inhalation, par voie digestive et également par voie cutanée, le trichlorométhane se distribue facilement dans tout l'organisme principalement dans les tissus adipeux ou il a tendance à s'accumuler.

Son métabolisme est mal connu : du trichlorométhanol puis du phosgène sont probablement formés, le CO₂ étant le métabolite principal et final. Une saturation du métabolisme apparaît vers 200 ppm.

Après l'ingestion d'une dose de 500 mg par des volontaires, en moyenne 43 % de la dose sont éliminés dans l'air expiré sous forme inchangée dans les 8 heures et environ 50 % sous forme de CO₂. Une élimination sanguine biphasique est observée pour le trichlorométhane avec une demi-vie de 9-21 minutes pour la phase initiale et de 86-96 minutes pour la seconde. Moins de 0,01 % de la dose est excrétée dans les urines.

Dans une étude réalisée chez des moniteurs et des usagers de piscine exposés au trichlorométhane, les demi-vies d'élimination du trichlorométhane inchangé dans l'air expiré et les urines sont d'environ 26 et 45 minutes respectivement.

Chez des volontaires, l'absorption est de 7,8 % après application cutanée sur l'avant-bras de 50 µg de trichlorométhane dans l'eau et de 1,6 % après application de 250 µg dans l'éthanol. Plus de 94 % de la dose absorbée sont éliminés dans l'air expiré, majoritairement dans les 8 heures après l'application (excrétion maximale entre 15 minutes et 2 heures), sous forme de CO₂ pour environ 88 % (solution dans l'eau) et 69 % (solution dans l'éthanol).

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage du trichlorométhane sanguin a été proposé pour apprécier l'importance d'une intoxication aiguë.

Les dosages du trichlorométhane dans les urines ou l'air expiré en fin de poste de travail ont été proposés pour la surveillance biologique des travailleurs exposés ; ces paramètres seraient bien corrélés à l'exposition mais les données sont encore peu nombreuses.

Bibliographie spécifique

- Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E, Predieri G - Environmental and biological monitoring of chloroform in indoor swimming pools. *J Chromatogr A*. 1995 ; 710 (1) : 181-90.
- Caro J, Gallego M - Alveolar air and urine analyses as biomarkers of exposure to trihalomethanes in an indoor swimming pool. *Environ Sci Technol*. 2008 ; 42 (13) : 5002-7.
- Caro J, Gallego M - Assessment of exposure of workers and swimmers to trihalomethanes in an indoor swimming pool. *Environ Sci Technol*. 2007 ; 41 (13) : 4793-798.
- Delic JI, Lilly PD, MacDonald AJ, Loizou GD - The utility of PBPK in the safety assessment of chloroform and carbon tetrachloride. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2000 ; 32 (2) : 144-55.
- Dick D, Ng KM, Sauder DN, Chu I - In vitro and in vivo percutaneous absorption of 14C-chloroform in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1995 ; 14 (3) : 260-5.

-
- Fry BJ, Taylor T, Hathway DE - Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972 ; 196 (1) : 98-111.
 - Monster AC - Biological monitoring of chlorinated hydrocarbon solvents. *J Occup Med.* 1986 ; 28 (8) : 583-88.
 - Trichloromethane (chloroform) and tetrachloromethane (carbon tetrachloride). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 327-29, 638 p.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Trichlorométhane sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 119 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 60.0 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 45.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020

Triméthylbenzènes

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 223

Fiche(s) Metropol _____ 420

Numéro CAS principal _____ 25551-13-7

Substances concernées _____

- **Composés :**
 - 1,2,4-Triméthylbenzène=Pseudocumène (95-63-6) ;
 - 1,2,3-Triméthylbenzène=Hémimellitène (526-73-8) ;
 - 1,3,5-Triméthylbenzène=Mésitylène (108-67-8)

Dosages disponibles pour cette substance

- Acides diméthylbenzoïques urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme [1]

Le triméthylbenzène est un mélange de 3 isomères (1,2,4 ; 1,2,3 ; 1,3,5-triméthylbenzène). Ils sont absorbés de façon importante par voie respiratoire et faiblement par voie cutanée.

La principale voie métabolique est l'hydroxylation (avec formation d'alcools diméthylbenzyliques), puis l'oxydation d'un des groupes méthyle conduisant aux acides diméthylbenzoïques (DMBAs). Après conjugaison avec la glycine, ces derniers sont excrétés dans les urines sous forme d'acides diméthylhippuriques (DMHAs), principaux métabolites urinaires. Les métabolites excrétés sont variables en fonction de l'isomère : 2,4-, 2,5- et 3,4-DMBA et DMHA pour le 1,2,4-triméthylbenzène, 3,5-DMBA et DMHA pour le 1,3,5-triméthylbenzène, 2,3- et 2,6-DMBA et DMHA pour le 1,2,3-triméthylbenzène. L'élimination des triméthylbenzènes du compartiment sanguin serait triphasique avec des demi-vies d'élimination pour les trois isomères de 0,02-0,04 heures, 0,33-1,7 heures et 29-46 heures pour les trois phases respectivement [2].

En moyenne, 20-37% de la dose absorbée de triméthylbenzènes sont exhalés sous forme inchangée, 3-22 % sont excrétés dans les urines sous forme de DMHAs et 3% sous forme de DMBAs [3,4]. Pour les acides diméthylbenzoïques, une élimination urinaire biphasique a été observée avec une première demi-vie d'élimination de 2,2-6,5 heures et une deuxième de 34,6-63 heures, selon les isomères [2]. Une accumulation est attendue au cours de la semaine de travail [5].

Substances à doser - Moment du prélèvement

Le dosage des acides diméthylbenzoïques totaux urinaires (somme de l'ensemble des isomères) en fin de poste et fin de semaine est l'indicateur à privilégier pour la surveillance biologique de l'exposition aux triméthylbenzènes. Il est bien corrélé à l'intensité de l'exposition. L'analyse requiert une hydrolyse de l'échantillon urinaire qui permet la conversion des acides diméthylhippuriques en acides diméthylbenzoïques et la mesure de la totalité des métabolites DMBAs et DMHAs.

La valeur BAT pour les acides diméthylbenzoïques urinaires (somme de l'ensemble des isomères après hydrolyse) proposée par la Commission allemande DFG est basée sur la relation avec l'exposition externe établie dans des études expérimentales d'exposition réalisées chez des volontaires (notamment [2]). Elle correspond à une exposition aux triméthylbenzènes de 100 mg/m³ (valeur MAK) [6].

La concentration des triméthylbenzènes dans le sang est également bien corrélée à la concentration atmosphérique [2]. Cependant, il s'agit d'un prélèvement invasif qui doit être réalisé 10-15 minutes après arrêt de l'exposition en raison de la diminution rapide de la concentration sanguine, ce qui le rend peu pratique pour la surveillance en milieu de travail.

La somme des acides diméthylhippuriques urinaires [4] ou l'acide 3,4-DMHA urinaire seul, métabolite du 1,2,4-triméthylbenzène [7], ont également été proposés mais ne présentent pas d'avantages.

Interférences - Interprétation

Les acides diméthylbenzoïques ne sont pas physiologiquement présents dans les urines, il s'agit d'indicateurs spécifiques de l'exposition aux triméthylbenzènes.

Bibliographie spécifique

1. Kraus T, Schaller KH, Knecht U, Csanády G. Trimethylbenzene (all isomers). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2016 ; Vol 1(1). DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2016 Wiley-VCH (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
2. Kostrzewski P, Wiaderna-Brycht A, Czerski B. Biological monitoring of experimental human exposure to trimethylbenzene. *Sci Total Environ*. 1997 ; 199(1-2):73-81.
3. Järnberg J, Johanson G, Löf A. Toxicokinetics of inhaled trimethylbenzenes in man. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996 ; 140(2) : 281-88.
4. Järnberg J, Stahlbon B, Johanson G, Löf A. Urinary excretion of dimethylhippuric acids in humans after exposure to trimethylbenzenes. *Int Arch Occup Environ Health* . 1997 ; 69 (6) : 491-97.
5. Jones K, Meldrum M, Baird E, Cottrell S et al. - Biological monitoring for trimethylbenzene exposure: a human volunteer study and a practical example in the workplace. *Ann Occup Hyg* . 2006 ; 50 (6) : 593-98.
6. Kraus T, Schaller KH, Knecht U, Csanády G. Addendum to Trimethylbenzene. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2016 ; Vol 1(1). DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2016 Wiley-VCH (http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
7. Ichiba M, Hama H, Yukitake S, Kubota M et al. - Urinary excretion of 3,4-dimethylhippuric acid in workers exposed to 1,2,4-trimethylbenzene. *Int Arch Occup Environ Health* . 1992 ; 64 (5) : 325-27.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Acides diméthylbenzoïques urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____ valeur non déterminée

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Acides diméthylbenzoïques totaux urinaires (après hydrolyse) : 400 mg/g de créatinine en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes en cas d'exposition au long cours (valeur BAT, DFG 2008) **[G1]**

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 151 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : 21.5 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)▪ Bibliographie	

Uranium et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ -

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-61-1

Substances concernées _____

- **Composés :**
Hexafluorure d'uranium (7783-81-5) ; Peroxyde d'uranium (19525-15-6)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Uranium urinaire
- Uranium sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour l'uranium et ses composés inorganiques solubles et très solubles.

L'absorption d'uranium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

L'uranium est partiellement absorbé par voie respiratoire mais aussi faiblement par voie digestive (de façon lente) ; les composés solubles (fluorure d'uranium, nitrate d'uranium...) peuvent être absorbés par voie cutanée.

Il se distribue surtout au niveau des os, des tissus mous, des poumons, des reins et du foie ; la vitesse de distribution est fonction de la voie d'absorption et de la solubilité des composés. L'uranium est stocké dans l'os (65 à 75 %) principalement, mais aussi le foie et les reins.

L'uranium inhalé est éliminé dans les urines (> 98 %) de façon rapide (50 % dans les 24 heures) ; l'uranium ingéré est éliminé surtout dans les selles. Chez les sujets exposés de façon chronique, l'uranium peut être éliminé pendant plusieurs années.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le taux urinaire d'uranium en fin de poste de travail est le reflet de l'exposition récente mais aussi de la quantité accumulée dans l'organisme. Au-delà de 250 µg/L d'uranium urinaire, une atteinte de la fonction rénale est susceptible d'apparaître. Il faudra tenir compte des fluctuations de l'élimination et privilégier un prélèvement sur une longue durée. Il existe de grandes variations individuelles de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination. Les concentrations urinaires augmentent avec l'âge.

Le BEI de l'ACGIH a été établi pour une exposition de l'ordre de la valeur limite atmosphérique américaine (TLV-TWA de 200 µg/m³ en uranium) définie pour protéger des atteintes rénale et du système hématopoïétique. Il s'applique après une exposition d'au moins 60 jours car l'état d'équilibre des concentrations urinaires peut être atteint en plusieurs mois. Pour une exposition de l'ordre de 11 µg/m³, les concentrations urinaires d'uranium sont de l'ordre de 30 µg/L.

Le dosage de l'uranium sanguin en fin de poste et fin de semaine a été proposé, mais peu de données sont disponibles.

Interférences - Interprétation

Lors des prélèvements sanguins / urinaires, on se méfiera d'une contamination des échantillons. Pour le dosage d'uranium urinaire, la technique analytique devra être suffisamment sensible.

Bibliographie spécifique

- Arnason JG, Pellegrini CN, Moore JL, Lewis-Michl EL et al. - Depleted and enriched uranium exposure quantified in former factory workers and local residents of NL Industries, Colonie, NY USA. *Environ Res.* 2016 ; 150 : 629-38.
- Brugge D, De Lemos JL, Oldmixon B - Exposure pathways and health effects associated with chemical and radiological toxicity of natural uranium: a review. *Rev Environ Health.* 2005 ; 20 (3) : 177-93.

-
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.
 - Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
 - Uranium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 175-77, 638 p.
 - Uranium. Update 2010. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
 - Yu RC, Sherwood RJ - The relationships between urinary elimination, airborne concentration, and radioactive hand contamination for workers exposed to uranium. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996 ; 57 (7) : 615-20.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Uranium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Uranium urinaire : 0,03 µg/L (0,05 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G3]

Uranium urinaire : 0,02 µg/L (0,02 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude ENNS 2006-2007 Fréry et al., 2011]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ Uranium urinaire : 200 µg/L en fin de poste (ACGIH, 2010) [G2]

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 238 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 81.0 €, prix moyen 40.44 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Uranium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Uranium plasmatique < 0,006 µg/L (95^{ème} percentile) (Cesbron et al., 2013)

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 mmol/L = 238 mg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 32.4 € à 81.0 €, prix moyen 56.7 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2014

Création de la fiche	2003
----------------------	------

Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2014
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022

Vanadium et composés

Famille	Métaux
Fiche(s) toxicologique(s)	-
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	7440-62-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none">■■

Dosages disponibles pour cette substance

- Vanadium urinaire
- Vanadium sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

L'absorption du vanadium dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

L'absorption du vanadium et de ses composés en milieu professionnel est essentiellement pulmonaire sous forme de poussières et de fumées (environ 25 % de la dose inhalée sont retenus pour les composés solubles), faiblement digestive (< 2 %) et parfois cutanée pour les sels solubles comme le métavanadate de sodium.

Le vanadium sanguin est pour 90 % lié à la transferrine et à l'albumine. La distribution tissulaire du métal est rapide avec une demi-vie triphasique de 1,2 heure, 26 heures et 10 jours. Le stockage se fait principalement au niveau des reins.

Le vanadium est éliminé en majorité (pour 80-90 %) par voie urinaire et pour moins de 10 % dans les selles. La demi-vie urinaire est de 15 heures environ lors d'exposition à 5 µg/m³ et de 20 à 40 heures lors d'exposition de l'ordre de 0,05 mg/m³. Chez l'homme, après inhalation d'oxydes de vanadium, l'élimination est biphasique : une phase rapide de 15 à 20 heures suivie d'une phase lente pendant 40 à 50 jours. Il y a accumulation du vanadium au cours de la semaine de travail.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le taux de vanadium urinaire en fin de poste et fin de semaine est un bon reflet de l'exposition des 2 à 3 jours précédents. Ce paramètre est spécifique et assez sensible même pour de faibles expositions. Les données permettant d'apprécier une éventuelle corrélation entre les concentrations de vanadium urinaire et l'intensité de l'exposition sont contradictoires.

Dans une étude réalisée chez 70 soudeurs de chantier naval en Russie (soudage à l'arc avec électrode enrobée et MIG), la médiane des concentrations urinaires de vanadium est de 0,08 [0,02-0,71] µg/g. de créatinine en début de poste le lendemain de l'exposition (médiane de 0,05 [$<$ LD-0,68] µg/g. de créatinine chez les témoins).

Le dosage du vanadium sanguin immédiatement en fin de poste a été proposé pour la surveillance biologique de l'exposition, mais cet indicateur est moins sensible que le vanadium urinaire.

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

L'ajustement à la créatinine est requis.

Bibliographie spécifique

- Baruthio F, Teissedre PL - Détermination du vanadium. In: Pineau A, Guillard O (Eds) - Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'homme. Editions médicales internationales, Technique et documentation. 2001 ; 2 : 203-217.
- Ellingsen DG, Chashchin M, Berlinger B, Fedorov V et al. - Biological monitoring of welders' exposure to chromium, molybdenum, tungsten and vanadium. *J Trace Elem Med Biol.* 2017 ; 41 : 99-106.
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Hauser R, Elreedy S, Ryan PB, Christiani DC - Urine vanadium concentrations in workers overhauling an oil-fired boiler. *Am J Ind Med.* 1998 ; 33 (1) : 55-60.
- Heitland P, Köster HD - Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol.* 2016; 20: 253-62.
- Kawai T, Seiji K, Wantanabe T, Nakatsuka H et al. - Urinary vanadium as a biological indicator of exposure to vanadium. *Int Arch Occup Environ Health.* 1989 ; 61 (4) : 283-87.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublRSST/T-03.pdf>).
- Testud F - Vanadium. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle 16-008-A-20. Paris : Elsevier SAS ; 2001, 6 p.
- Vanadium. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 177-80, 638 p.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>

Renseignements utiles pour le dosage de *Vanadium urinaire*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte

Vanadium urinaire : 0,15 µg/L (95^{ème} percentile dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2021) [G1]

Vanadium urinaire : 2,8 µg/L (2,8 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile) (ENNS, Fréry N, 2011)

Vanadium urinaire : 1,21 µg/L (1,12 µg/g. de créatinine) (95^{ème} percentile) (Nisse C, 2017)

Vanadium urinaire : 0,5 µg/L (0,9 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G2]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

Vanadium urinaire : Valeurs BAT et EKA de la DFG : sans valeur définie (DFG, 2021) [G1]

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

Vanadium urinaire = 600 nmol/L (ou 31 µg/L) en fin de poste et fin de semaine (dernière modification < 2007).

Moment dans la semaine

fin de semaine

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 51 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 17.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.59 € à 38.0 €, prix moyen 29.99 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Vanadium sanguin*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte

Vanadium sanguin : 0,14 µg/L (95^{ème} percentile) [Nisse C, 2017]

Vanadium sanguin : 0,1 µg/L (95^{ème} percentile) [Heitland P, 2006]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)

valeur non déterminée

VBI européennes (BLV)

valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI)

valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)

valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL)

valeur non déterminée

Moment dans la semaine

indifférent

Moment dans la journée

fin de poste

Facteur de conversion

1 µmol/L = 51 µg/L

Intervalle de coût

Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : de 17.0 € à 32.4 €, prix moyen 24.7 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 27.0 € à 38.0 €, prix moyen 32.47 €

Historique

HISTORIQUE

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2022
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le dosage▪ Bibliographie	

Xylènes

Famille _____ Hydrocarbures aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 77

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 1330-20-7

Substances concernées _____

- **Composés :**
1,2-Diméthylbenzène (95-47-6) ; 1,3-Diméthylbenzène (108-38-3) ;
1,4-Diméthylbenzène (106-42-3)
- **Synonymes :**
Méthyltoluène

Dosages disponibles pour cette substance

- Acides méthylhippuriques urinaires
- Xylènes sanguins
- Xylènes urinaires

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Les xylènes sont essentiellement absorbés par voie pulmonaire (environ 65 % de la quantité inhalée sont absorbés), mais aussi par voie cutanée (de façon parfois prépondérante en cas de contact avec des xylènes sous forme liquide) et accidentellement par voie digestive. Ils se distribuent rapidement dans le sang et les tissus riches en lipides. Le pic du xylène sanguin est atteint à la fin de l'exposition. La demi-vie des xylènes sanguins est de 30 minutes.

Ils sont majoritairement métabolisés dans le foie par oxydation en acides méthylbenzoïques puis en acides méthylhippuriques.

Plus de 90 % des xylènes (ortho, meta, para) absorbés sont éliminés dans les urines dans les 24 heures sous forme d'acides méthylhippuriques et moins de 3 % sous forme de xylénols conjugués.

L'élimination de l'acide méthylhippurique est maximale à la fin du poste de travail. La demi-vie d'élimination de l'ensemble des acides méthylhippuriques est biphasique : 3,6 heures et 30 heures. L'élimination des xylènes sous forme inchangée dans les urines est négligeable (< 1 %) et dans l'air expiré inférieure à 6 % de la quantité absorbée. L'élimination du xylène dans l'air exhalé est biphasique avec des demi-vies de 1 heure et 20 heures. Pour des expositions très fortes (5 fois la VLEP-8h) le métabolisme est saturé. Les xylènes s'accumulent dans l'organisme.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les acides méthylhippuriques urinaires (ou acides toluriques) en fin de poste de travail sont des indicateurs spécifiques, témoins de l'exposition du jour même, bien corrélés à l'intensité de l'exposition, même pour des expositions de moins de 15 ppm ; cependant, il existe de grandes variations individuelles. L'excrétion urinaire de l'isomère méta est prépondérante par rapport à celle des autres isomères et ce, quelle que soit la proportion respective de chaque isomère dans le mélange de xylènes.

Dans une étude, pour des expositions moyennes en xylènes de l'ordre de 3,4 ppm, les concentrations urinaires d'acides méthylhippuriques en fin de poste sont de 57 mg/g. de créatinine en moyenne (avec une augmentation de 43 mg/g. de créatinine en cours de poste).

Le BEI de l'ACGIH est basé sur une relation avec l'exposition à la TLV-TWA de 100 ppm.

Le HSE a établi une Biological monitoring guidance value (BMGV) à 650 mmol/mol de créatinine (environ 1 g/g. de créatinine) en fin de poste pour les acides méthylhippuriques urinaires, correspondant à une exposition à 50 ppm au repos.

Le dosage des xylènes sanguins, dans les 2 heures suivant la fin de l'exposition, est le reflet de l'exposition récente. Ce dosage est spécifique mais soumis à de grandes variations individuelles, il n'apporte pas de réels avantages par rapport aux dosages des acides méthylhippuriques urinaires et pose le problème de la cinétique d'élimination rapide.

La valeur BAT allemande pour les xylènes sanguins a été supprimée en 2015.

Le dosage des xylènes urinaires en fin de poste a été proposé pour la surveillance biologique ; il a pour avantage de ne pas être influencé par l'exposition à l'alcool. Une exposition à 100 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante = 50 ppm) pendant 4 heures entraînerait une élimination urinaire de 170 µg/L de xylènes.

Le dosage des xylènes dans l'air expiré immédiatement en fin d'exposition, pour de faibles niveaux d'exposition a été proposé ; il est bien corrélé aux concentrations urinaires d'acides méthylhippuriques, mais pose le problème de la cinétique d'élimination rapide.

Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation du résultat du dosage des acides méthylhippuriques, on tiendra compte de la pénétration cutanée possible et de l'effort physique (charge de travail) ; des médicaments (comme le phénobarbital) ou une consommation chronique d'alcool peuvent induire le métabolisme des xylènes (avec augmentation des métabolites urinaires) ; l'aspirine (> 1g/j.) baisse l'excrétion urinaire des acides méthylhippuriques.

L'éthylbenzène, la méthyléthylcétone, le toluène et le 1,1,1-trichloroéthane ainsi qu'une consommation d'alcool précédant (dans les 4 heures) l'exposition ou concomitante à celle-ci inhibent le métabolisme des xylènes.

Les indices biologiques d'exposition ont été fixés pour des expositions à des xylènes commerciaux (ou de grade technique) susceptibles de contenir des mélanges d'isomères (o, m et p) et de l'éthylbenzène (de 6 à 15 %) qui peut inhiber leur métabolisme : l'élimination de concentrations anormalement importantes d'acides méthylhippuriques peut être le témoin d'une exposition aux xylènes seuls.

Bibliographie spécifique

- Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL et al. - Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 ; 216 (2) : 170-74.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Inoue O, Seiji K, Kawai T, Watanabe T et al. - Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture: comparison among three xylene isomers and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 64 (7) : 533-39.
- Jacobson GA, McLean S - Biological monitoring of low level occupational xylene exposure and the role of recent exposure. *Ann Occup Hyg*. 2003 ; 47 (4) : 331-36.
- Katsuyama H, Tsuchiya G, Saijoh K, Sumino K - Occupational exposure to low concentrations of organic solvents in shipyards. *J Occup Health*. 1998 ; 40 : 186-92.
- Kramer A, Linnert M Jr, Wrbitzky R, Angerer J - Occupational chronic exposure to organic solvents XVII. Ambient and biological monitoring of workers exposed to xylenes. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (1) : 52-55.
- Miller MJ, Edwards JW - Possible preferential metabolism of xylene isomers following occupational exposure to mixed xylenes. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (2) : 89-97.
- Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Xylenes. SCOEL/SUM/19. European Commission, 1992 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3818&langId=en>).
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PublIRSST/T-03.pdf>).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.
- Xylene. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 242-53, 638 p.
- Xylenes. Update 2012. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.

Bibliographie générale

Pour en savoir plus

- Valeur de la Finlande
<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring>
- Valeur de l'Allemagne
http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Renseignements utiles pour le dosage de *Acides méthylhippuriques urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Acides méthylhippuriques urinaires < 85 mg/L (95 mg/g. de créatinine) (95 ^{ème} percentile) (Bevan R, 2013). Acides méthylhippuriques urinaires < 40 mg/L (95 ^{ème} percentile) (FIOH 2014).
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition aux xylènes (techniques ou commerciaux) : Acides méthylhippuriques urinaires = 1,5 g/g. de créatinine en fin de poste (dernière modification 2012).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Acides méthylhippuriques urinaires (acides toluriques) = 2 g/L en fin de poste (dernière modification 2000).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Acides méthylhippuriques urinaires = 5 mmol/L (soit 0,97 g/L) en fin de poste et fin de semaine (dernière modification < 2007).
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 194 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 39.1 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détecteur à barrette de diodes : de 12.0 € à 38.0 €, prix moyen 25.0 € Méthode Chromatographie liquide à haute performance - détection en ultraviolet : de 16.5 € à 39.0 €, prix moyen 29.63 € Méthode Chromatographie liquide ultra haute performance - détection en ultraviolet : 32.4 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Xylènes sanguins*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 mmol/L = 106 mg/L
Intervalle de coût	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : de 32.4 € à 60.0 €, prix moyen 46.2 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 € Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - détection à ionisation de flamme : 21.5 €

Renseignements utiles pour le dosage de *Xylènes urinaires*

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine _____	indifférent
Moment dans la journée _____	fin de poste
Facteur de conversion _____	1 mmol/L = 106 mg/L
Intervalle de coût _____	Méthode Espace de tête (headspace) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 32.4 € Méthode Espace de tête dynamique (headspace dynamique) - chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 48.0 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021

Zinc et composés

Famille _____ Métaux

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 75

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 7440-66-6

Substances concernées _____

- **Composés :**
Chlorure de zinc (7646-85-7) ; Diphosphure de trizinc (1314-84-7) ;
Oxyde de zinc (1314-13-2) ; Sulfate de zinc (7733-02-0) ; Sulfure de zinc (1314-98-3)
-

Dosages disponibles pour cette substance

- Zinc urinaire
- Zinc sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Le zinc est un oligoélément essentiel au métabolisme de nombreux enzymes. L'absorption de zinc dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. En milieu professionnel, le zinc est absorbé par voie pulmonaire sous forme de fumées ou de poussières (oxyde de zinc) et potentiellement par voies digestive et cutanée (en cas de peau lésée) pour les formes solubles. L'apport de zinc par l'alimentation est important ; pour mémoire, l'apport nutritionnel recommandé est de l'ordre de 15 mg/j. chez l'adulte. 20 à 40 % du zinc sont absorbés au niveau de l'intestin grêle, par l'intermédiaire d'une métallothionine. Le zinc est présent dans tous les tissus et liquides de l'organisme : 60 % dans les muscles et 30 % dans les os. Le zinc sanguin est principalement érythrocytaire ; le zinc plasmatique est fortement lié aux protéines (pour 2/3 à l'albumine et pour une moindre part à l'alpha-2 macroglobuline).

L'élimination est surtout fécale (70-80 %) et pour une moindre part (15-25 %) urinaire et dans la sueur. Après administration parentérale, la demi-vie d'élimination est de 200 à 500 jours.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les dosages plasmatiques et urinaires de zinc ne sont pas couramment utilisés pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Aucune corrélation avec l'intensité de l'exposition n'a été démontrée pour le dosage plasmatique.

Le dosage du zinc urinaire semble à privilégier même si les données sont peu nombreuses.

Une étude taiwanaise retrouve une corrélation entre les concentrations atmosphériques et urinaires de zinc chez des ouvriers de la métallurgie exposés aux fluides de coupe. Les taux urinaires moyens de zinc mesurés en fin de poste sont de 294 et 376 µg/L dans 2 groupes de salariés exposés pour des niveaux atmosphériques moyens de 0,4 et 2 mg/m³ respectivement (VLEP-8h indicative pour les fumées d'oxyde de zinc de 5 mg/m³).

Interférences - Interprétation

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire. Pour cela, il est primordial que le médecin du travail prenne contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser les procédures de prélèvement et d'acheminement et les pièges à éviter. Dans tous les cas, les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Les concentrations urinaires de zinc subissent des variations diurnes et sont augmentées dans certaines pathologies (cirrhose, syndrome néphrotique).

Bibliographie spécifique

- Barceloux DG - Zinc. *Clin Toxicol.* 1999 ; 37 : 279-92.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I et al. - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05.

-
- Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.
 - Martin CJ, Le XC, Guidotti TL, Yalcin S et al. - Zinc exposure in Chinese foundry workers. *Am J Ind Med*. 1999 ; 35 (6) : 574-80.
 - Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
 - Riccò M, Cattani S, Signorelli C - Zinc exposure for female workers in a galvanizing plant in Northern Italy. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018 ; 31 (1) : 113-24.
 - Wu CC, Liu HM - Determinants of metals exposure to metalworking fluid among metalworkers in Taiwan. *Arch Environ Occup Health*. 2014 ; 69 (3) : 131-38.
 - Zinc. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 181, 638 p.

Bibliographie générale

- Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A et al. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 52 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Zinc urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte _____ Zinc urinaire : 0,9 mg/L (1,2 mg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de la population générale âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [G1]

Zinc urinaire : 1 mg/L (0,6 mg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Hoët et al., 2013]

Zinc urinaire : 1,04 mg/L (0,7 mg/g de créatinine) (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ valeur non déterminée

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ valeur non déterminée

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 65 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €

Méthode Spectrophotométrie d'absorption atomique en flamme : 22.0 €

Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 8.1 € à 36.0 €, prix moyen 21.87 €

Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : de 8.1 € à 32.4 €, prix moyen 24.3 €

Renseignements utiles pour le dosage de Zinc sanguin

**Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)
issues de la population générale adulte**

Zinc sanguin : 7,2 mg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

Zinc plasmatique : 0,8 mg/L (95^{ème} percentile) [Cesbron et al., 2013]

Zinc sanguin : 7,27 mg/L (95^{ème} percentile) [Nisse et al., 2017]

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ *valeur non déterminée*

VBI européennes (BLV) _____ *valeur non déterminée*

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ *valeur non déterminée*

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ *valeur non déterminée*

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ *valeur non déterminée*

Moment dans la semaine _____ indifférent

Moment dans la journée _____ indifférent

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 65 µg/L

Intervalle de coût _____
Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : de 17.0 € à 32.4 €, prix moyen 24.7 €
Méthode Spectrophotométrie d'absorption atomique en flamme : 8.1 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 7.72 € à 18.83 €, prix moyen 9.39 €
Méthode Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif : 8.1 €
Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 32.4 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	
▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE	2017
▪ Renseignements utiles pour le(s) dosage(s)	2022
▪ Bibliographie	2022