

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 sur la substance

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.

Substances à doser - Moment du prélèvement

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

- Akesson B, Camerup 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.

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 _____ Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) : 40.0 €
Methode Chromatographie liquide couplée à deux spectrométries de masse en tandem (CL-MS/MS) (voir HPLC-SM/SM) : 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 _____ Methode Chromatographie liquide couplée à deux spectrométries de masse en tandem (CL-MS/MS) (voir HPLC-SM/SM) : 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

